

OCENA TVEGANJA ZA MAGISTRALNA ZDRAVILA

RISK ASSESSMENT FOR EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES

AVTORICA / AUTHOR:

Lidija Vrbovšek, mag. farm., spec.

*Celjske Lekarne, Javni lekarniški zavod,
Ljubljanska cesta 20 b, 3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: lidija.vrbovsek@ce-lekarne.si

1 UVOD

Tveganje lahko definiramo kot kombinacijo verjetnosti pojava škode in njene resnosti (1). Tveganje pomeni možnost, da izid ne bo takšen, kot je bil predviden. Če je škoda ali negativen izid možno predvideti, jo lahko s preventivnim dejanjem (upoštevanjem predvidljivih dejavnikov) preprečimo oz. zmanjšamo (2). Oceno tveganja tvorijo prepoznavanje, analiza in vrednotenje tveganja. Pri prepoznavanju in ocenjevanju tveganja v procesu priprave zdravil so bistvene delovne izkušnje, dobro poznavanje procesa, ki ga vrednotimo, okolja, v katerem delamo, ter vključitev vseh zaposlenih oseb, ki so s problemom, ki ga ocenjujemo, kakorkoli povezane (1, 3). Prepoznavanju možnega tveganja sledi primerjanje rezultatov z izvedeno analizo in končno vrednotenje tveganja, da ugotovimo, ali je tveganje in nje-

POVZETEK

Vsa zdravila (industrijska, galenska, magistralna) morajo biti kakovostna, varna in učinkovita. Obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni predstavlja pomemben del učinkovitega sistema kakovosti in je od 27. januarja 2017 tudi zakonsko obvezno. Zakon o lekarniški dejavnosti namreč zahteva, da se za vsa zdravila, ki se pripravljajo v lekarni, izvede dokumentiran postopek ocene tveganja v skladu z Evropsko farmakopejo in Resolucijo o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah, za posebne potrebe pacientov – CM/ResAP(2016)1.

KLJUČNE BESEDE:

magistralna zdravila, obvladovanje tveganj, ocena tveganja, Resolucija CM/ResAP(2016)1

ABSTRACT

All medicines (industrial, galenical, extemporaneously prepared), must be safe, effective and of the highest quality. Risk management in the preparation of extemporaneously prepared medicines in pharmacies represents an important part of an effective quality system and is also mandatory from January 27th 2017. Pharmacy Practice Act requires a documented risk assessment process for all extemporaneously prepared medicines, in accordance with the European Pharmacopoeia and the Resolution CM/ResAP(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.

KEY WORDS:

extemporaneously prepared medicines, Resolution CM/ResAP(2016)1, risk assessment, risk management

gov obseg sprejemljiv. Ocena tveganja pri pripravi magistralnih zdravil mora temeljiti na strokovnem znanju, njen končni cilj pa mora biti zaščita pacienta in osebja, ki zdravilo pripravlja (4).

Končna kontrola kakovosti magistralnih zdravil je zaradi njihove specifičnosti (»*ex tempore*« zdravila, ki so pripravljena posebej za določenega pacienta, majhnosti serij zdravil »na zalogo«, izdaje takoj po pripravi) velikokrat omejena le na organoleptični pregled. Z vidika obsežnosti kontrole kakovosti predstavljajo magistralna zdravila v primerjavi



z industrijsko proizvedenimi ali galensko izdelanimi zdravili večje tveganje za pacienta. Zato je bistveno, da kakovost vgradimo v zdravilo tekom celotnega procesa priprave zdravila. Ker je priprava magistralnega zdravila zelo kompleksen proces, v katerem se napake zlahka pojavijo, je za učinkovito obvladovanje tveganj potrebna metoda, ki natančno opredeli kritičnosti posameznih dejavnikov, kot je npr. kakovost zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi in vsebnikov, postopek priprave, stabilnost pripravka, obseg preskušanja itd. (5).

Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) zahteva, da se naredi ocena tveganja v skladu z Resolucijo CM/ResAP(2016)1 in Evropsko farmakopejo (Ph. Eur.) (6). Slednja v monografiji *Farmaceutski izdelki* zahteva, da priprava zdravil poteka v okviru ustreznega sistema zagotavljanja kakovosti in je skladna s standardi, ustreznimi za vrsto pripravka. Monografija predstavlja referenčni vir standardov v Ph. Eur. za zdravilne učinkovine, pomožne snovi in farmacevtske oblike, ki zadevajo pripravo farmacevtskih izdelkov, ne vsebuje pa navodil o pripravi, saj so na voljo specifične smernice za postopke priprave in z njimi povezane kontrole. Farmakopeja se tukaj sklicuje na načela dobre proizvodne prakse (DPP) in Resolucijo CM/ResAP(2016)1 (7, 8).

Nabor možnih metod za oceno tveganj na področju kakovosti navaja tretji del DPP (smernica ICH *Guideline Q9 on quality risk management*), te so:

- osnovne metode, ki omogočajo obvladovanje tveganja (diagrami poteka, kontrolni seznamei itd.),
- analiza možnih napak in posledic (*failure mode effects analysis* – FMEA),
- analiza možnih napak, posledic in kritičnosti (*failure mode, effects and criticality analysis* – FMECA),
- analiza drevesa napak (*fault tree analysis* – FTA),
- analiza tveganja in ugotavljanja kritičnih tičk (*hazard analysis and critical control points* – HACCP),
- analiza nevarnosti med obratovanjem, analiza delovanja in nevarnosti (*hazard operability analysis* – HAZOP),
- prehodna analiza nevarnosti (*preliminary hazard analysis* – PHA),
- razvrstitev in filtriranje tveganj,
- podporna statistična orodja.

Koncept metode FMEA opisuje tudi Kodeks magistralnih pripravkov (KMP) (1, 2).

Resolucija CM/ResAP(2016)1 je namenjena poenotenju standardov na področju priprave zdravil v lekarnah med državami članicami Sveta Evrope in predpisuje, da pred pripravo zdravila naredimo oceno tveganja, hkrati pa podaja metodo oz. vzorčni postopek za njen izračun. Na podlagi rezultatov izračuna ocene tveganja se nato določi ustrezen

sistem zagotavljanja kakovosti, ki se mora upoštevati pri pripravi zadevnega zdravila (9).

2 METODA ANALIZE MOŽNIH NAPAK IN NJIHOVIH POSLEDIC

Metoda se uporablja za definiranje, prepoznavanje in odpravo napak. Temelji na razumevanju izdelka in procesa ter s tem na sistematičnem pristopu odkrivanja napak in njihovih vzrokov. Lahko jo uporabimo za opremo, prostore, ali pa za analizo postopka izdelave in njegovega vpliva na izdelek ali proces. Namen analize je zmanjšati tveganje, da se napaka pojavi. Pri tem je bistvenega pomena dobra opredelitev problema ali tveganja (10, 11). Koncept metode se ukvarja s petimi vprašanji, ki si jih postavimo:

1. Kaj gre lahko narobe? Z odgovorom predvidimo najpogostejše napake, ki se nam lahko zgodijo ali so se nam zgodile pri pripravi zdravila v lekarni (npr. napaka pri preračunavanju, napaka pri tehtanju, napaka pri označevanju ...) (2).

2. Kakšne so posledice (resnost)? Pri odgovoru določimo stopnjo škode, ki jo napaka lahko povzroči, in sicer: ni škode, napaka verjetno ne more povzročiti škode, napaka lahko povzroči škodo. Z resnostjo napake ocenjujemo pomembnost, ki jo ima napaka za uporabnika zdravila. Pri tem ugotavljamo, ali lahko napaka v procesu priprave zdravila oz. zdravilo povzroči pacientu škodo (2, 10, 11).

3. Kakšna je verjetnost, da bo šlo narobe? Z vprašanjem opredelimo pojavnost napake: redek dogodek, občasen dogodek ali pogost dogodek. Pojavnost je verjetnost, da do napake pride, in je določena s pogostostjo pojavljanja določene napake v časovnem obdobju. Pri pripravi novega zdravila ali vpeljavi nove tehnologije ocenimo pojavnost napake na osnovi izkušenj, ki jih imamo pri podobnem procesu priprave ali zdravilu. Pogostost pojavnosti napake skušamo odpraviti oz. zmanjšati s preventivnimi ukrepi (2, 10, 11).

4. Kakšna je verjetnost odkritja napake? Ocena verjetnosti zaznave napake temelji na obstoječih ali predvidenih karakteristikah magistralnega zdravila in procesa priprave. Tako kot pojavnost napake, je tudi verjetnost zaznave napake odvisna predvsem od postavljenega sistema zagotavljanja kakovosti in kontrole posameznih stopenj procesa (2, 10, 11).

5. Kako preprečiti napako? Z odgovorom skušamo poiskati korektivne in preventivne ukrepe, ki zagotavljajo, da je pojavnost napake čim manjša, verjetnost njene zaznave pa čim večja (2).

Vsako napako ovrednotimo glede na resnost, pojavnost in verjetnost odkritja z ustreznim številom točk. Večinoma so vrednosti faktorjev med 1 in 10, obstajajo pa tudi metode, kjer so vrednosti faktorjev med 1 in 4 ali 1 in 5 (10, 11). Kodeks magistralnih pripravkov predlaga faktorje 1, 3 in 5 (preglednica 1). Stopnjo pomembnosti napake (prednostno število tveganja oz. *risk priority number* – RPN) predstavlja zmnožek vseh ocen: resnosti, pojavnosti in verjetnosti odkritja napake. Predvidene napake razvrstimo glede na dobljene vrednosti RPN. Vse napake pomenijo določeno stopnjo tveganja, napaka z večjim številom točk pomeni večje tveganje (2). Najmanjši indeks RPN je lahko v našem primeru 1, največji pa 125. Kritične napake, ki imajo visok RPN, je potrebno resno obravnavati in jih skušati odpraviti. Po uvedbi izboljšav je potrebno ponovno oceniti tveganje.

Ocena tveganja po tej metodi nam pokaže, kateri kritični točki v procesu priprave magistralnega zdravila se moramo najprej posvetiti, če želimo, da se bo izboljšava takoj poznala na kakovosti zdravila. Metoda je učinkovita tudi za preprečevanje napak, še preden se te lahko pojavijo. Pri tej metodi način in obseg ocenjevanja določimo sami. Za kvalitetno oceno tveganja je pomemben širok pogled na problem, ki ga ocenjujemo, saj se sicer lahko zgodi, da ocena tveganja ni popolna. Ocenjevanje je odvisno tudi od tega, kako sta verjetnost in vpliv predstavljena, zato obstaja nevarnost, da stopnje posledic in verjetnosti tveganj nismo pravilno opredelili (10, 11). Primer ocene tveganja pri označevanju magistralnega zdravila prikazuje preglednica 2.

Preglednica 1: Stopnje tveganja pri ocenjevanju napak v procesu (2).

Table 1: Levels of risk in process error assessment (2).

Tveganje (RPN = S x O x D)	Nizko tveganje 1	Srednje tveganje 3	Visoko tveganje 5
Resnost (<i>Severity of harm</i> = S)	Prepričani smo, da napaka ne bo povzročila škode.	Napaka verjetno ne more povzročiti škode.	Napaka lahko povzroči škodo.
Pojavnost (<i>Probability of occurrence</i> = O)	Redek dogodek.	Občasen dogodek.	Pogost dogodek.
Verjetnost zaznave napake (<i>Likelihood of detection</i> = D)	Visoka verjetnost zaznave napake.	Napako lahko zaznamo.	Napake ne zaznamo.

3 METODA OCENE TVEGANJA PO RESOLUCIJI CM/RESAP (2016)1

Resolucija CM/ResAP(2016)1 predpisuje, da je pred pravo zdravila v lekarni potrebno vedno narediti oceno tveganja, da se določi raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki se mora upoštevati pri pripravi zadevnega zdravila. Vzorčni postopek izračuna ocene tveganja, ki ga opisuje, omogoča razlikovanje med dvema ravnema tveganja: zdravila z visoko stopnjo tveganja in zdravila z nizko stopnjo tveganja ter tako tudi med dvema ravnema sistema kakovosti, ki ju upoštevamo pri pripravi magistralnih zdravil (2, 9). Merila odločanja pri pripravi ocene tveganja so opredeljena v petih kategorijah, s faktorji tveganja od 1 do 5, kjer ocena 1 pomeni najnižjo stopnjo tveganja, ocena 5 pa najvišjo. Področja, ki jih moramo zajeti v oceno tveganja, so:

1. Farmacevtska oblika

Glede na namen uporabe in zahtevnost priprave so farmacevtske oblike razvrščene v osem kategorij. Vsaki kategoriji je dodeljeno ustrezno število točk pri pripravi ocene tveganja (2, 9). Točkovanje kategorij farmacevtskih oblik je predstavljeno v preglednici 3.

2. Letno število enot magistralnega zdravila

Pri letni pripravljeni količini magistralnega zdravila je potrebno določiti faktor tveganja skladno z nacionalno zakonodajo in smernicami. Resolucija dopušča, da si vsaka država oz. lekarna postavi svoje lestvice glede letne količine pripravljenih zdravil, saj se te lahko od lekarne do lekarne zelo razlikujejo (2, 9). Kriterij za opredelitev tveganja za dejavnik letne pripravljene količine magistralnih zdravil, ki ga v Sloveniji podaja Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) predstavlja preglednica 4.



Preglednica 2: Izračun ocene tveganja pri označevanju magistralnega zdravila.

Table 2: Calculation of the risk assessment in the labelling of the extemporaneously prepared medicine.

Kritična točka	Možna napaka	Možne posledice napake	Obstoječ preventivni ukrep	Resnost Pojavnost Odkritje			Ocena tveganja
Označevanje	• Zdravilo pozabimo označiti.	• Možnost zamenjave z drugim zdravilom, pacient nima osnovnih informacij o zdravilu: odmerjanje, način uporabe, rok uporabnosti ...	<ul style="list-style-type: none"> • Dvojna kontrola opozorilnih signatur. • Dvojna kontrola celotne vsebine na signaturi. • Vse signature prilepimo na spremni list. • Signature so za vsako posamezno zdravilo shranjene v ločeni datoteki na računalniku. • Napisan SOP: <i>Označevanje zdravil, galenskih in magistralnih zdravil.</i> • Natisnemo točno število nalepk, ki jih potrebujemo. 	5	1	1	5
	• Napačno natiskana ime in priimek pacienta.			5	3	1	15
	• Napačno natiskan naziv zdravila.	• Možna zamenjava zdravila. • Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		5	1	1	5
	• Nalepko od predhodnega zdravila nalepimo na naslednje zdravilo.			5	1	1	5
	• Napačno natiskana sestava zdravila.	• Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		3	1	1	3
	• Napačno natiskan odmerek zdravila.	• Pacient ne prejema ustreznega odmerka (terapevtski neuspeh, toksični učinki zdravila).		5	1	1	5
	• Ni navedenega načina uporabe zdravila.	• Pacient uporabi zdravilo na napačen način.		5	1	1	5
	• Napačno natiskana količina zdravila.			1	1	1	1
	• Napačno natiskana zaporedna številka priprave zdravila.	• Napaka bolniku ne more povzročiti škode.		1	1	1	1
	• Napačno natiskana ime in priimek farmacevta, ki je zdravilo pripravil.			1	1	1	1
	• Napačno natiskan datum priprave zdravila in/ali datum izteka roka uporabnosti zdravila.	• Bolnik uporablja zdravilo preko roka uporabnosti ali predčasno neha uporabljati zdravilo. • Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		5	1	1	1
	• Pomanjkanje opozorilne signature na zdravilu (npr. Pred uporabo pretresite!, Shranjujte na hladnem!).	• Pacient lahko dobi neustrezen odmerek zdravila. • Zdravilo ni ustrezno shranjeno.		5	1	1	5

Preglednica 3: Faktorji tveganja za farmacevtsko obliko (9, 12).

Table 3: Risk factors for the type of pharmaceutical form (9, 12).

Farmacevtska oblika (tip pripravka)	Faktor tveganja
Parenteralne farmacevtske oblike	5
Farmacevtske oblike za oko, nos in uho za uporabo v travmatologiji in kirurgiji	4
Farmacevtske oblike za inhaliranje	4
Sterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije ZR	4
Sterilne farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo	4
Nesterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije Z	3
Farmacevtske oblike za oko, nos in uho za uporabo na nepoškodovanem očesu, nosu ali ušesu	1
Nesterilne farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo	1

Preglednica 4: Faktorji tveganja za letno število enot posamezne farmacevtske oblike (12).

Table 4: Risk factors for the amount of pharmaceutical form prepared annually (units) (12).

Število pripravljenih enot posamezne farmacevtske oblike na letni ravni	Faktor tveganja
Nad 30.000	5
Od 3000 do 30.000	3
Do 3000	1

Opomba: Za eno enoto pripravljene magistralnega zdravila se šteje na zdravniškem receptu predpisano število pakiranj magistralnega zdravila.

Večje število enot magistralnega zdravila predstavlja večjo verjetnost, da bi bil posamezen uporabnik zdravila izpostavljen tveganjem, ki jih to zdravilo predstavlja. Na drugi strani pa se poraja vprašanje, ali zelo majhna letna količina pripravljene zdravila v neki lekarni ne predstavlja morda celo večjega tveganja za uporabnika zdravila kot v lekarni, kjer ga pripravijo večkrat in imajo zato več izkušenj in bolj nadzorovan proces priprave.

3. Farmakološki učinek zdravilne učinkovine

Pri razvrščanju farmakološkega učinka zdravilnih učinkovin moramo upoštevati, ali je učinkovina uvrščena v Ph. Eur., naravo posamezne učinkovine: kancerogenost, mutagenost, toksičnost za človeka in okolje, možnost povzročanja alergij, terapevtsko okno, odmerjanje, stabilnost (na svetlobo, kisik, temperaturo, spremembo pH vrednosti ...), in njeno kemično, farmacevtsko in mikrobiološko kakovost. Glede na jakost farmakološkega učinka lahko učinkovine pri ocenjevanju tveganja razdelimo v tri skupine (preglednica 5) (2, 9).

Pri razvrščanju farmakološkega učinka je priporočljivo upoštevati varnostni list, listo nevarnih zdravil NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), Avstrijsko farmakopejo ipd., da bi zajeli čim več zgoraj navedenih karakteristik učinkovine. V veliko pomoč nam je lahko tudi

knjiga Andreasa S. Zieglerja, *Defektur* (13), v kateri so na podlagi zahtev Resolucije faktorji tveganja za večino učinkovin, ki jih uporabljamo pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni, že izračunani.

4. Način priprave

Pri izračunu ocene tveganja upoštevamo tudi način priprave farmacevtske oblike (preglednica 6) (9, 12).

5. Način izdaje (oskrbe) zdravila

Resolucija deli izdajo v lekarni pripravljenih zdravil na zunanjo in notranjo oz. kombinacijo obeh. Zunanja izdaja oz. oskrba je definirana kot preskrba z magistralnimi zdravili drugih izvajalcev zdravstvene ali lekarniške dejavnosti (pravna oseba). Notranja oskrba pa je definirana kot neposredna izdaja pripravljene zdravil bolnikom lekarne, ki jih pripravlja (9, 12).

Smernice JAZMP v vseh dejavnostih sledijo predlogu izračuna ocene tveganja po Resoluciji, vendar je obrazec za izračun narejen za posamezno kategorijo farmacevtskih oblik, pri čemer se znotraj skupine za izračun ocene tveganja uporabi le višji faktor tveganja, ki ga doprinese posamezno zdravilo (12). Oceno tveganja mora izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja priložiti vlogi za pridobitev dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti. Izdelana in potrjena

Preglednica 5: Faktorji tveganja za farmakološki učinek zdravilnih učinkovin po smernicah JAZMP (12).

Table 5: Risk factors for pharmacological effect of the active substances according to JAZMP guidelines (12).

Farmakološki učinek zdravilne učinkovine	Faktor tveganja
Učinkovine z močnim delovanjem: dnevni odmerek je manjši od 10 mg ali znana kancerogenost, mutagenost, razvojna ali reproduktivna toksičnost, toksičnost organov, potencial za alergijske reakcije, ozko terapevtsko okno ali nove substance z neznano jakostjo in toksičnostjo ali učinkovine, ki so na seznamu nevarnih učinkovin, ki je objavljen v Kodeksu magistralnih pripravkov.	5
Učinkovine s srednje močnim delovanjem: dnevni odmerek je večji od 10 mg in manjši ali enak 500 mg.	3
Učinkovine s šibkim delovanjem: dnevni odmerek je večji od 500 mg.	1

Preglednica 6: Faktorji tveganja za način priprave (12).

Table 6: Risk factors for preparation process (12).

Način priprave	Faktor tveganja
Aseptično polnjenje	5
Končna (terminalna) sterilizacija	4
Rekonstitucija sterilnih farmacevtskih oblik	3
Raztapljanje, mešanje, redčenje	2
Samo polnjenje (nesterilna magistralna zdravila) in rekonstitucija nesterilnih farmacevtskih oblik	1

Preglednica 7: Faktorji tveganja za način izdaje (9, 12).

Table 7: Risk factors for supply (9, 12).

Način izdaje	Število točk
Samo zunanja oskrba (Z)	5
Večinoma zunanja (N : Z ≈ 1 : 2)	4
Notranja in zunanja (N : Z ≈ 1 : 1)	3
Večinoma notranja (N : Z ≈ 2 : 1)	2
Samo notranja (N)	1

ocena tveganja s strani JAZMP pa se nato priloži vlogi za pridobitev dovoljena za izvajanje lekarniške dejavnosti za vsako lekarniško enoto pri Ministrstvu za zdravje. Pri nadzoru v lekarni JAZMP zahteva oceno tveganja za vsako posamezno magistralno zdravilo.

3.1 DOLOČITEV RAVNI ZAGOTAVLJANJA KAKOVOSTI

Zmnožek faktorjev tveganja vseh petih kategorij določa raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki ga moramo zagotoviti pri pripravi posameznega zdravila.

Če je zmnožek višji od 100, govorimo o magistralnih zdravilih z visoko stopnjo tveganja.

Če je zmnožek enak ali nižji od 100, govorimo o magistralnih zdravilih z nizko stopnjo tveganja (2, 9).

Resolucija priporoča, da se za magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja kot referenca za ustrezen sistem zagotavljanja kakovosti upošteva smernice Dobre proizvodne prakse, z nizko stopnjo tveganja pa smernice Dobre prakse pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti (9). Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti pa zahteva, da mora izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z nizko stopnjo tveganja po Ph. Eur. in Resoluciji, izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso, če pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja pa mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro le-

karniško prakso, usklajeno z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti, ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil (14). Kodeks magistralnih pripravkov na osnovi Resolucije določa seznam tem, ki morajo biti vključene v dokumentacijo pri pripravi posameznega zdravila. Lekarna si lahko določi še dodatne teme, ki se ji zdijo pomembne za učinkovit sistem zagotavljanja kakovosti. Seznam tem oz. obseg dokumen-

tacije je odvisen od števila točk pri oceni tveganja in vrste magistralnega zdravila (»ex tempore«, »na zalogo«) (2, 9).

3.2 PRIMER IZRAČUNA OCENE TVEGANJA PO RESOLUCIJI CM/ResAP(2016)1 ZA POSAMEZNO MAGISTRALNO ZDRAVILO

Preglednica 8: Izračun ocene tveganja po Resoluciji CM/ResAP(2016)1 za posamezno magistralno zdravilo.

Table 8: Risk assessment according to Resolution CM/ResAP(2016)1 for an individual extemporaneously prepared medicine.

Preparavek	Vrsta pripravka	Farm. oblika	Letna količina pripravka	Farmakološki učinek aktivnih snovi	Postopek priprave	Izdaja	Ocena tveganja
FARMACEVTSKE OBLIKE ZA INHALIRANJE							
Natrijev klorid 1,5-%, 3-%, 4,5-%, 7-% raztopina za inhaliranje	<i>Ex tempore</i>	4	1	Natrijev klorid: 1	5	3	60
FARMACEVTSKE OBLIKE ZA OKO							
Atropin 0,01-%, 0,025-% kapljice za oko, enoodmerne	<i>Ex tempore</i>	1	1	Atropinijev sulfat: 5	5	1	25
DERMALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Olivno olje v lipofilni/hidofilni podlagi	<i>Ex tempore</i>	1	1	Olivno olje: 1	2	1	2
TEKOČE PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Morfinske kapljice 20 mg/ml	<i>Ex tempore</i>	3	1	Morfinijev klorid: 5	2	1	30
PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Analgetična raztopina v elastomerni črpalki	<i>Ex tempore</i>	5	1	Morfinijev sulfat: 5	5	2	250
PERORALNI PRAŠKI							
3,4-diaminopiridin praški	<i>Ex tempore</i>	3	1	3,4-diaminopiridin: 3	2	1	18
ORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Triamcinolonacetonid 0,1-% in lidokain 1-% v hidroksietilceluloznem gelu	<i>Ex tempore</i>	3	1	Triamcinolonacetonid, lidokain: 5	2	2	60



4 SKLEP

S temeljitim poznavanjem posamezne faze procesa priprave magistralnega zdravila v lekarni, vključitvijo vseh zaposlenih oseb, ki so na kakršen koli način povezane s pripravo zdravil, ter upoštevanjem vseh potrebnih predpisov lahko z metodo Analiza možnih napak in posledic ozave-stimo in ocenimo vsa pomembna tveganja in na podlagi sprejemanja preventivnih ali korektivnih ukrepov zagotavljamo kakovostna, varna in učinkovita zdravila. Ker pri tej metodi način in obseg ocenjevanja določimo sami, je za kvalitetno oceno tveganja zelo pomemben širok pogled na proces, ki ga ocenjujemo, sicer se lahko zgodi, da ocena tveganja ni celovita in se med lekarnami razlikuje. Izvedba ocene tveganja po metodi Resolucije CM/ResAP(2016)1 je enostavnejša, saj predpisuje dejavnike tveganja ter način in obseg ocene tveganja. Izračun ocene tveganja po tej metodi nam daje takojšnjo informacijo o ravni zagotavljanja kakovosti, ki jo moramo upoštevati pri pripravi posameznega magistralnega zdravila. Dejavniki tveganja, zaradi katerih prihaja do razlik med lekarnami, so pripravljena količina zdravila na letni ravni, način izdaje zdravila in določitev farmakološkega učinka zdravilne učinkovine. Pri slednjem bi bilo dobro slediti nemškimi smernicam, kjer imajo izdelano natančno drevo odločanja oz. so faktorji tveganja nekaterim učinkovinam že določeni. Prav tako se moramo zavedati, da oceno tveganja za posamezno magistralno zdravilo, ki jo predpisuje Resolucija, težko naredimo po smernicah, ki jih predpisuje JAZMP, saj je obrazec za izračun narejen za posamezno kategorijo farmaceutskih oblik, pri čemer se znotraj kategorije za izračun ocene tveganja uporabi le najvišji faktor tveganja, ki ga doprinese posamezno zdravilo. Ocena tveganja predstavlja pomemben del zagotavljanja kakovosti pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni. Dejavnike tveganj, ki vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila učinkovito obvladujemo le z uporabo obeh omejenih metod.

5 LITERATURA

1. ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. Part III GMP related documents; 2015 [cited 2022 Aug 3]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
2. Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2013.
3. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous preparation - A guide to pharmaceutical compounding, London: Pharmaceutical Press; 2010. 1-65.
4. Bouwman Y, Moller Andersen L. GMP and preparation in hospital pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2012; 19:469-473.
5. Vrbovšek L. Obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2018.
6. Zakon o lekarniški dejavnosti. Ur. l. RS, 85/2016.
7. Pharmaceutical Preparations. In: *European Pharmacopoeia*. 9th edition. Strasbourg: EDQM; 2016. Monograph 2619.
8. Vsebina FS na spletu- Formularium [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2021 [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.formularium.si>
9. Resolution CM/ResAP(2016) on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Internet]. [cited 2022 June 15]. Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf
10. Ilič Ž. Uporaba metode FMEA pri obvladovanju stroškov kakovosti v pogodbeni proizvodnji farmacevtske industrije. Diplomsko delo. Fakulteta za organizacijske vede Univerze v Mariboru, Maribor, 2012.
11. Alidžanović G. Obvladovanje tveganj na področju kakovosti pri galenski izdelavi v JZ Gorenjske lekarne. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2014.
12. Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila [Internet]. JAZMP [cited 2022 July 5]. Available from: <https://www.jazmp.si/nadzor/nadzor-nad-lekarnisko-dejavnostjo/>
13. Zieger AS. Defektur: Risikobasiertes Stufenmodell und apotekengerechte Prüfmethoden. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2014. 255 p.
14. Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti. Ur. l. RS, 28/2018.