

ONKOLOGICKÁ FARMACIE

seminář 7+8

PharmDr. Stanislav Synek
FN u sv. Anny v Brně

Příprava cytostatik v lékárně

- Legislativa
- Materiálové a personální vybavení
- Aseptická příprava
- Interakce při přípravě
- Stabilita připraveného přípravku
- Dose banding
- Bezpečnost práce
- Kontrolované pásmo
- Rizika práce
- Ochranné pomůcky
- Mikrobiologický monitoring
- Sledování kontaminace
- Nehoda a její řešení

Legislativa

- **Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech** a o změnách některých souvisejících zákonů
- **Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi**, bližších podmínkách zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky
- **Zákon č. 338/2008 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta**
- **Zákon č. 96/2004 Sb., (úplné znění včetně novel 339/2008)** o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o nelékařských zdravotnických povoláních)
- **Zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce - § 101-106**
- **Nařízení vlády 495/2001**, kterým se stanoví rozsah a bližší podmínky poskytování osobních ochranných pracovních prostředků, mycích, čisticích a dezinfekčních prostředků
- **Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů**
- **Vyhláška č. 432/2003 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů, podmínky odběru biologického materiálu pro provádění biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli**
- **Zákon č. 309/2006 Sb., kterým se upravují další požadavky bezpečnosti a ochrany zdraví při práci v pracovněprávních vztazích a o zajištění bezpečnosti a ochrany zdraví při činnosti nebo poskytování služeb mimo pracovněprávní vztahy (zákon o zajištění dalších podmínek bezpečnosti a ochrany zdraví při práci)**
- **Nařízení vlády 361/2007**, kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci

Vyhláška č. 84/2008 Sb

- § 3 - Zásady přípravy léčivých přípravků:
- odst. 5) **Sterilní léčivé přípravky** se připravují v prostorách s předepsanou třídou čistoty vzduchu, které se pravidelně kontrolují
- Klasifikace pro jednotlivé třídy čistoty vzduchu podle počtu částic za klidu, za provozu, maximální přípustný počet částic na m³

4. Čisté prostory a zařízení by měly být klasifikovány v souladu s EN ISO 14644-1. Klasifikace by měla být jasně oddělena od provozního monitorování čistých prostor. Maximálně přípustný počet částic pro každou třídu čistoty je dán v následující tabulce:

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic/m ³ o velikosti rovné nebo větší			
	Za klidu		Za provozu	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3520	20	3 520	20
B	3520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinováno	nedefinováno

Vyhláška č. 84/2008 Sb

- odst. 8) Za přípravu léčivých přípravků se kromě postupů uvedených v § 5 až 7 považuje též
 - a) navažování a rozvažování
 - b) rozplňování
 - c) rozdělování jednotlivých balení registrovaných léčivých přípravků pro zdravotnická zařízení
 - d) **úprava, která je neúměrně náročná nebo nebezpečná**, a to zejména úprava:
 1. radiofarmak
 2. **injekčně podávaných cytostatik**
 3. léčivých přípravků pro genovou terapii
 4. léčivých přípravků určených pro parenterální výživu.

Vyhláška č. 84/2008 Sb

■ § 5 - Příprava sterilních léčivých přípravků

e) s obsahem cytotoxických látek se provádí v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty vzduchu A a odtahem mimo prostor, které jsou umístěny v prostoru třídy čistoty vzduchu C a jsou vyhrazeny pro tento účel

Izolátor = BSC 3



Vyhláška č. 84/2008 Sb

■ Označování léčivých látek a léčivých přípravků:

- a) bílým štítkem, jde-li o léčivé přípravky určené k užití ústy, vstřebávání sliznicí dutiny ústní nebo injekční aplikaci,
- b) adresou lékárny,
- c) datem přípravy a v případě, že doba použitelnosti je kratší než 48 hodin, i hodinou přípravy,
- d) podpisem osoby, která léčivý přípravek připravila a dobou použitelnosti léčivého přípravku
- f) jménem, případně jmény, příjmením, identifikačním číslem pacienta-pojištěnce; pokud identifikační číslo nebylo přiděleno, datem narození pacienta a slovy „Cytotoxická látka“, jde-li o léčivé přípravky skupiny cytostatik,

FN U sv. Anny, Lékárna, Pekařská 63, 656 91 Brno

CYTOTOXICKÁ LÁTKA

Název CL: *FL 1000 mg cel FL 500 ml*

Jméno pacienta: *Zahradk Jozef*

Rodné číslo: *4504 29/1191*

Čas ředění: *gor* NS: *2451* Přípravil: *RS*

Spotřeba do: *29 hod.* Datum: *13.9.05*

FN u sv. Anny, Lékárna, Pekařská 53, 656 91 Brno

— **CYTOTOXICKÁ LÁTKA** —

Doxorubicin 126 mg

F1/1 20ml (strikacka)

Synek Stanislav, PharmDr.

7210313748

Příprava: 11.11.2005 10:52 Ředil:

Spotř.do: ID řf: 904/3754

NS: 2411/1 - OKRO-luzk.cast-22

Pozn:

Vyhláška č. 84/2008 Sb

- **Kontrola při příjmu, přípravě a úpravě**

- vydávající osoba kontroluje: vzhled, množství, obal a označení.

- U LP připravovaných opakovaně na žádanku: příprava a kontrola se provádí dle technologického předpisu nebo dle SOP

- **Přeprava IPLP: cytostatika + genová terapie**

používat pouze neprodyšně uzavíratelné přepravní prostředky, které je chrání před znehodnocením a okolní prostředí před znečištěním. Přepravní prostředek musí být označen upozorněním „Genová terapie“ nebo „Cytotoxická látka“



Materiálové vybavení

Pokyn SUKL VYR 32 - Výroba sterilních léčivých přípravků
(pokyn je překladem EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, 1.7.2008).

- všechny exponované povrchy hladké, nepropustné a neporušené – snadná sanitace a dezinfekce prostor
- v prostorech třídy A/B jsou zakázány kanály a výlevky pro odpady
- Šatny jako personální propusti – omezení kontaminace pracovního oděvu
- Systém blokace dveří – neotvírat dvoje dveře zároveň
- Filtrovaný vzduch má vytvářet přetlak

Aseptická příprava

- Cílem je udržet sterilitu léčivého přípravku
- Sterilita přípravku se zajistí použitím vhodných validovaných výrobních postupů

Personální vybavení

- **Farmaceutický personál:**
 - lékárník/nice
 - Farmaceutický asistent

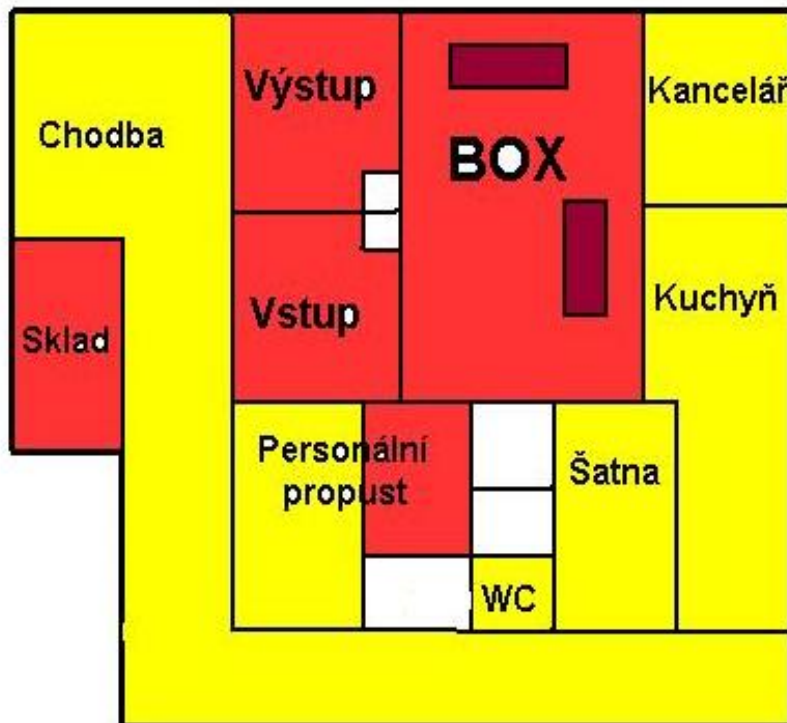
- **Ostatní personál:**
 - Sanitář/sanitářka

- **Pravidelní školení:**
 - práce v aseptickém prostředí + manipulace s nebezpečnými látkami

Místnosti pracoviště přípravy cytostatik

- mimo kontrolované pásmo:
příjem zboží, sanitární zařízení, nečistá šatna – převlékání pracovníka z venkovního oblečení do běžného pracovního oděvu lékárny, denní místnost, kancelář
- kontrolované pásmo:
dvoustupňová personální propust, přípravná s izolátorem (čistota C), materiálová propust (vstup a výstup), prokládací okna (čistota C), havarijní sprcha, úklidová místnost, vstupní předsíň
- Vstup na pracoviště musí být výrazně označen – např. kontrolované pásmo, výstražný symbol, nepovolaným vstup zakázán, apod

Pracoviště přípravy cytostatik



Kontrolované pásmo
Práce v rukavicích



Práce bez rukavic

Příprava cytostatik 1

1. Příjem léků – cytostatik

- Objednávka zvlášť – cytostatika samostatně – riziko kontaminace beden + dalších léků
- označení beden?



Příprava cytostatik 2

2. Transport na oddělení přípravy cytostatik

- V původních doručovacích bednách
- Minimalizovat kontakt bez rukavic

3. Vstup léků – cytostatik na oddělení přípravy

- Papírová krabička je očištěna lihobenzínem
- Kontrola zda je lahvička s vlastním cytostatikem nepoškozena

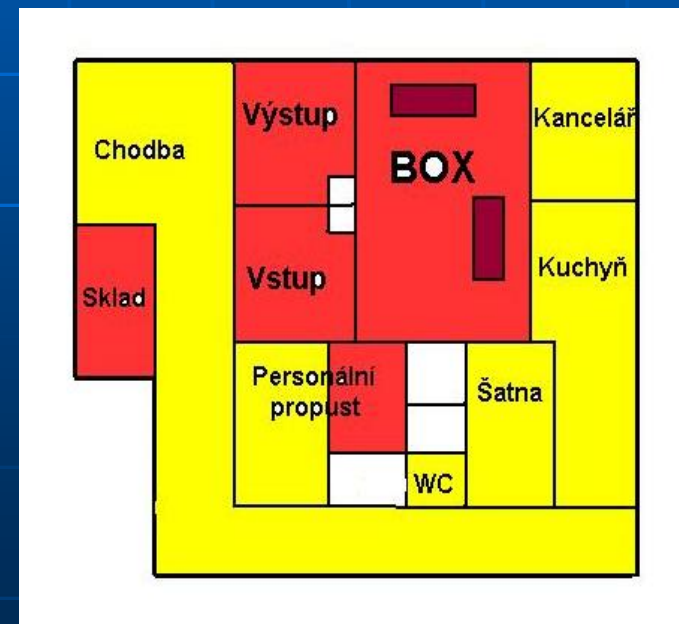


Příprava cytostatik 3



4. Uložení léků

- Uložení léků přesně na vyhrazená místa – místnosti jsou označeny – Vstup jen v rukavicích



Příprava cytostatik 4

5. Příprava na ředění

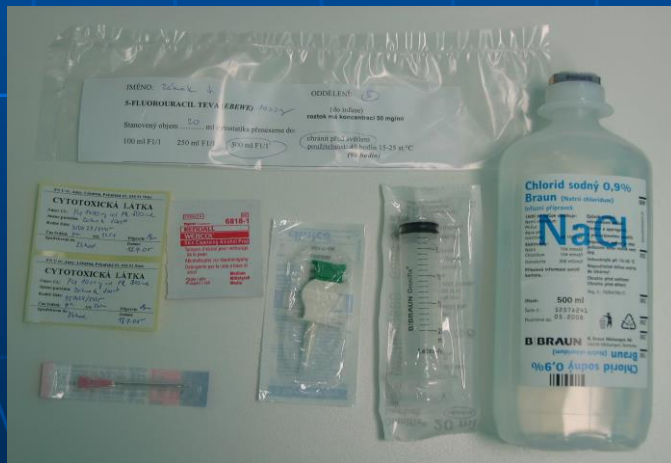
Materiálová propust – vstup i výstup – Vstup jen v rukavicích
Vše jde do boxu v sekundárních obalech → snížení rizika kontaminace



Materiálová propust - příprava



- Cytostatikum
- Nosný roztok
- Návod + signatura
- Stříkačka
- Jehly, (minispike)
- Swab
- Košík

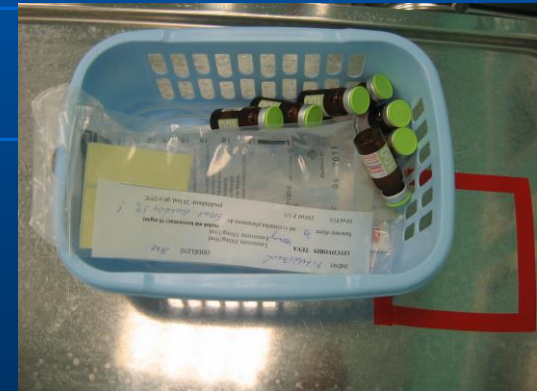


Prokládací okno



Příprava cytostatik 5

6. Vstup cytostatik do čistých prostor
- dekontaminace v propusti dle hygienického řádu – zaschnutí



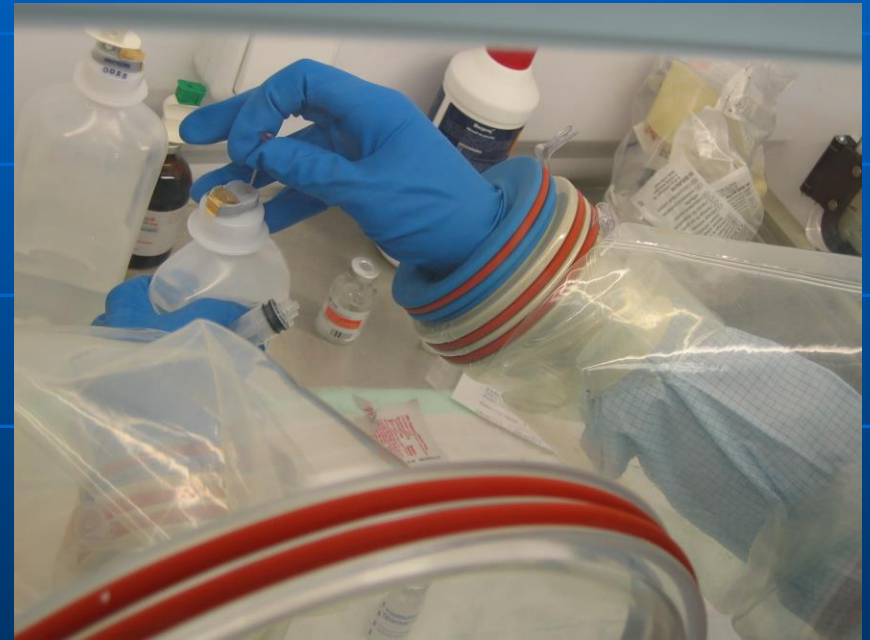
Příprava – ředění cytostatik



Izolátor



Ředění cytostatik – práce v izolátoru



Příprava cytostatik

7. Vlastní příprava

- Dezinfekce
- Jehly, stříkačky, bezjehlové systémy



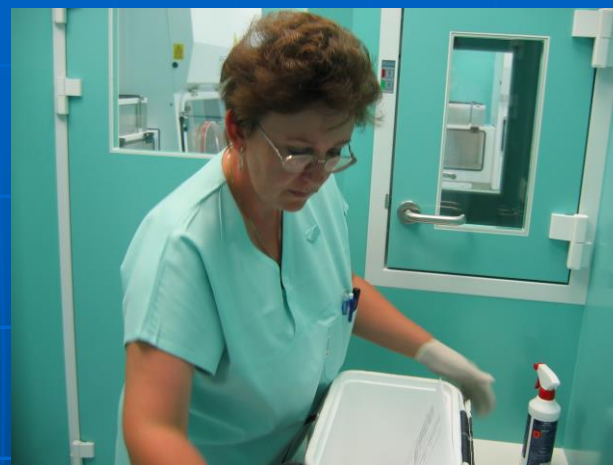
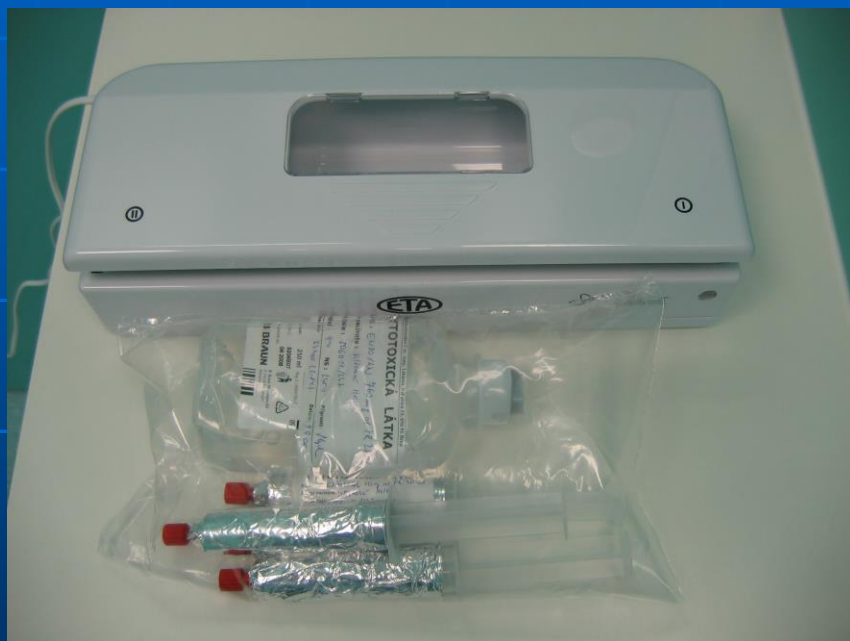
Materiálová propust -výstup



Kontrola a balení



Přepravní obal a expedice



Stabilita přípravku

- Roztoky injekčně podávaných cytostatik připravovaných v lékárně.

Doba použitelnosti u naředěných cytostatik je uvedena v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

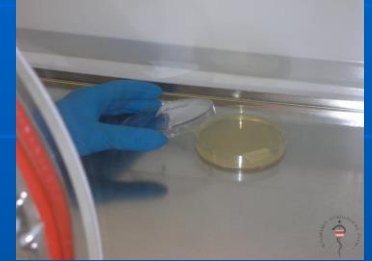
- Problém – v SPC není žádný údaj
- pokud nemá v SPC uvedenu použitelnost rozhoduje o její délce držitel registrace – výklad SÚKLu ???
- používání firemních materiálů ???
- používání stabilitních studií????

Dose banding

- **příprava cytostatik hromadně v předem stanovených vybraných dávkách (bandech)**
- připravují se cytostatika dopředu, často podávaná (cyklofosfamid, doxorubicin, epirubicin, fluorouracil, gemcitabin, methotrexat, paklitaxel)
- dávky voleny tak, aby odchylka pro konkrétního pacienta nepřekročila 5%
Příklad: gemcitabin 1680mg (1596-1764mg)
- racionalizace chemoterapie
- zkrácení čekací doby pacientů na chemoterapii
- používá se ve Velké Británii (od roku 1996)

Mikrobiologický monitoring pracoviště

- Pravidelní sledování mikrobiologické kontaminace čistých prostor – podmínka aseptické přípravy
- Odběr vzorků dle vzorkovacího plánu:
 1. Metoda spadová: metoda sedimentačních ploten – Petriho misky se živnou půdou
 1. Mikrobiologické otisky: kvantitativní stanovení mikrobiální kontaminace, odběr vzorku – otisknutí agarové plotničky (pracovní plochy, rukavice)
 2. Stěrová metoda:



Rozlití cytostatik - nehoda

- Nehoda – vyhodnocení rizik (krizový management)
- Bezpečnost práce + ochranné pomůcky
- Vypracovat standardní pracovní postup
- Pravidelná školení personálu
- Spillkit – uložení, obsah, postup
- Dokumentace – havarijní deník
- Dekontaminace



Rozlití cytostatik - nehoda

1. Při příjmu
2. Při transportu
3. Ve skladu
4. Při vlastní přípravě – mimo izolátor
5. Při vlastní přípravě – uvnitř izolátoru
6. Při kontrole a balení

CMR

Carcinogenic, mutagenic and/or toxic to reproduction



ESOP doporučuje: pro léky obsahující CMR léčiva by měli lékárníci při výběrových řízeních přihlížet k těmto faktorům:

- Léčiva by měla být dodávána v obalech, které snižují riziko rozbití – plastové obaly
- Výrobce by měl poskytnout informace o tom, jaké postupy použít pro snížení rizika vnější kontaminace

Bezpečná dodávka CMR léků (dle QUAPOS):

- Léky budou dodávány v obalech zabraňující průniku (nelepenkové obaly)
- CMR léky budou dodávány zvlášť od ostatních léků
- Na obalu budou zřetelné a jasné informace o povaze látek
- Pokud dojde k poškození a úniku léčiva – kontaktovat dodavatele – ZBOŽÍ NEVRACET, ALE ODESLAT K LIKVIDACI

Ochranné pomůcky

Rukavice

- z nařízení vlády vyplývá, že musí zaměstnanci poskytnout ochranné pomůcky – rukavice
- Používat bezprašné rukavice – prášek může absorbovat chemické látky, nevhodné pro aseptickou přípravu

Typy rukavic:

- Vinylové
- Latexové
- Nitrilové
- Neoprenové



Rukavice pro manipulaci s cytostatiky by měly projít testem na propustnost (Protokol : testovací metodologie, protokol, chemikálie)

Protokol permeability – americká firma ARDL (Akron Rubber Development Laboratory – nezávislá zkušební laboratoř – specializuje se na pryže, plasty, latex

Rozlití cytostatik – standardní pracovní postup

1. Varování dalšího personálu, omezení přístupu, označení kontaminované plochy (varovná značka)
2. Oblečení ochranného oděvu a ochranných pomůcek – spillkit
3. Odstranění tekutiny – absorpční utěrky
4. Odstranění práškové formy – navlhčené absorpční utěrky (pozor na rozvíření vzduchu)
5. Odstranění absorpčních utěrek a uklizení rozbitého skla – plastová lopatka + kartonový čtverec (nebezpečí rozvíření vzduchu)
6. Úklid probíhá vždy od krajů směrem ke středu
7. Dekontaminace postižené plochy
8. Úklid postižené plochy
9. Kontaminovaný odpad do pytle
10. Dokumentace nehody
11. Obstarání nového spillkitu



Kontaminace personálu

- Dekontaminace pracovníka má přednost (nehodu uklízí jiný pracovník)



- Kontaminované osobní ochranné oblečení – svlečeno, uloženo do zvláštního pytle – podle rozsahu kontaminace – likvidace nebo vyprání
- Kontaminovaná oblast kůže – omýt mýdlem a důkladně opláchnout (osprchovat) – havarijní sprcha
- Kůže, oči – okamžitě vypláchnou FR, minimalizovat expozici (konzultace očním lékařem)

Pravidelná školení personálu

Četnost školení a osobu školitele určuje zaměstnavatel

Zaměstnavatel provádí prevenci rizik (vyhodnocení všech rizik) – optimalizace rizik

Frekvence školení – dle zákoníku práce – vždy při nástupu do zaměstnání,

Školitel – zaměstnavatel musí mít osobu odborně způsobilou v prevenci rizik



Spillkit

- Písenné instrukce pro použití soupravy
- Varovná znamení pro výstrahu personálu před nebezpečím
- Ochranný plášť (kombinéza), návleky na boty (boty), pokrývka hlavy, ochranné brýle, respirační maska, chemorezistentní rukavice,
- Lopatka, karta – úklid skla
- Absorpční utěrky + *tekutina na zvlhčení*
- Pytel nebo nádoba na odpad (+ uzavírací pásky)
- Dekontaminační roztok/y
- Formulář



Dokumentace havárie

Vypracovat protokol o nehodě:

- Datum
- Popis události
- Druh cytostatika
- Podpis

Dekontaminace

- Cílem dekontaminace je snížení expozice cytotoxickými látkami pro pracovníky i okolní prostředí
- Mechanismus dekontaminace:
 - emulgace
 - chemická reakce - rozklad
 - dezinfekce
 - ředění



Dekontaminační látky

Měli by splňovat tato kritéria:

- Bezpečné
- Snadno použitelné
- Dostupné
- Rychle účinkující
- Bez konečných toxických produktů
- Cenově dostupné
- Nedráždivé

určitou roli hraje i nosný roztok

- IARC
- pro testování vybrány 3 látky snadno dostupné v nemocničním prostředí: 5,25% NaClO; 30% roztok H₂O₂; Fentonovo činidlo
- bylo testováno 32 (36) cytostatik
- Jako nejúčinnější se jevil 5,25% roztok NaClO, kdy do 1 hod. došlo k rozkladu: cyklofosfamid, ifosfamid, melphalan, antracykliny (doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, amsacrin, asparaginasa, thiotepa, ...)

Zdroj: příručka WHO - kapitola „Methods of degradation of cytostatic drugs in hospital formulations“

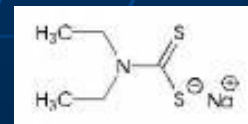
- Další studie: Journal of Pharmaceutical Sciences
Degradation and inactivation of antitumor drugs

testováno 11 protinádorových léků:

Oxidace 5,25% roztok NaClO (roztok KMnO₄) – etoposid, teniposid, bleomycin, mitomycin C, methotrexat, cyklofosfamid, ifosfamid

Karmustin+lomustin rozloženy ALE výsledná směs mutagenní

Diethyldithiokarbamat sodný – DDP, CBDCA



Základní zásady pro nakládání s odpady (v tomto pořadí):

1. Předcházet vzniku odpadů
2. Recyklace odpadů
3. Nakládání s odpadem



CÍLE :

1. Chránit lidi
2. Chránit životní prostředí



Nebezpečné odpady

odpady obsahující cytostatika, kontaminované předměty (měření kontaminace – nereálné)

- odděleně od ostatních odpadů
- v místě původu
- do vhodného, zřetelně označeného koše.

Pro sběr, by měly být použity speciální koše, které mohou být po naplnění hermeticky uzavřeny.

Cytotoxický odpad

Vznikající na oddělení přípravy cytostatik:

- nepoužitelné zbytky cytostatik
- prázdné obaly (lékovky) od cytostatik
- použité stříkačky a jehly
- použité tampony, podložky
- použité osobní ochranné pomůcky

Vše uložit tak, aby se zabránilo další kontaminaci

Odpad musí být označen **AS 18 01 08**

následně je odpad uzavřen a nepoškozený je předán k likvidaci



Nakládání s cytotoxickým odpadem

- **nikdy nevypouštět do kanalizace**
 1. vrátit dodavateli – klinické studie
 2. předání k likvidaci – v uzavřeném obalu – jasné označení
 3. vlastní likvidace
 - tepelný rozklad – likvidaci firmou (certifikát)
 - chemický rozklad



Likvidace cytotoxického odpadu

Cytostatika - spalování při teplotě nad 1200°C

- Spalování při nižších teplotách může vést k uvolňování nebezpečných výparů do atmosféry
- Spalovací pec má dvě komory (první komora 1200 °C, plyn zde zůstává 2sec., potom další komora 1000 °C – plyn zde zůstává 5 sec.)

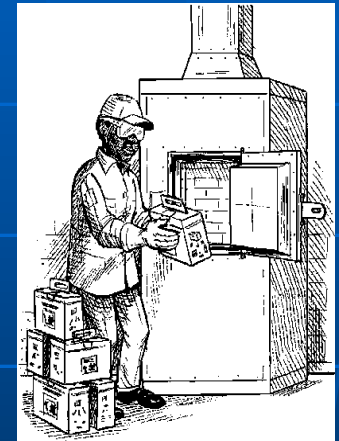


- Odpad likviduje firma, která má akreditaci pro likvidaci tohoto druhu odpadu

běžný odpad se spaluje při nižších teplotách (800 °C)

Nevhodné metody likvidace cytotoxického odpadu

- Spalování při nízkých a středních teplotách
- Vylití do kanalizace
- Skládkování



Centrální příprava

- **Přispívá ke snížené tvorbě odpadů**
„více práce – méně zbytků“
- Organizována tak, aby zbytků bylo co nejméně

