

Problematika farmakoterapie u dětí –  
neregistrovaná léčiva, "off label"  
použití a magistraliter příprava z  
hlediska právního i odborného (včetně  
řešení konkrétních situací z běžné praxe

Brno 14. 10. 2010

PharmDr. Helena Kubínová  
Nemocnice Jihlava

# Děti – věkové skupiny

- **Předčasně narození novorozenci** (preterm newborn infants)
- **V termínu narození novorozenci** (term newborn infants): 0-27 dní
- **Kojenci a batolata** (infants and toddlers): 1 -23 měs.
- **Děti předškolní a nižší školní věk** (children preschool, school): 2–11 r.
- **Dospívající** (adolescents): 12 – 16 nebo 18r.
- *(zvl.- extrém. nedonoš. děti pod 1000g, od 23.-24.týdne*

*(CPMP/ICH/2711/99)*

Věkové skupiny pro výpočet dávky ČL2009: 0-1/1-6/6-15

# Problémy farmakoterapie v pediatrii

Nedostatek vhodných léčiv ve vhodných LF pro děti

Studie v řadě zemí:

50-90%(?) LP které se používají v pediatrii v denní praxi nebylo testováno u dětí na bezpečnost a účinnost

# Příčina – nedostatek KH u dětí

Problémy pediatrických klinických hodnocení:

- Etické (děti – vulnerabilní subjekty, consent/assent)
- Malý potenciální trh pro farmaceutické firmy
- Praktické (při organizaci KH)

# Problémy – dítě není malý dospělý

- Odlišná farmakokinetika – problémy při extrapolaci dávek z dospělé populace (předávkování a toxicita nebo poddávkování a neúčinnost – novorozenci x batolata a předškolní děti)
- Odlišnosti ve farmakodynamice – děti mohou mít jiné choroby než dospělí, jiné NU (včetně dlouhodobých – ovlivnění vývoje)
- Potřeba vhodné lékové formy – compliance, bezpečnost pomocných látek!

# Rizika při použití neschválených léčiv pro děti

Předpoklad vyššího rizika nežádoucích účinků z důvodu:

- neznalosti farmakokinetiky a farmakodynamiky
- nedostatku dat o bezpečnosti (absence postmarketingových sledování, underreporting nežádoucích účinků i z důvodu obav z právních důsledků)

(EMA, Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children)

(incidence NÚ 1% - 300 pacientů, 0,001%- 300 000 pac)

# Rizika při použití neschválených léčiv pro děti

Předpoklad vyššího rizika lékové chyby:

- např. při odebírání malých dávek z rekonstituovaných injekcí – je možné 10-100x předávkovat dítě z jedné lahvičky pro dospělého, u novorozenců - riziko předávkování může nastat i při opakovaném ředění koncentrátu v důsl. zbytku koncentrátu v konusu stříkačky)
- při dělení pevných lékových forem (např. tablet) riziko chybné dávky (významné zejména u léčiv s úzkým terapeutickým indexem)

(EMA, Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children)

# Ideální léková forma pro děti

- Minimální frekvence dávkování
- Jedna dávkovací LF pro široké věkové rozpětí (rozpětí dávek během dětství až 100násob.)
- Minimální dopad na životní styl
- Minimum PL, bezpečných pro děti
- Pohodlné, snadné, bezpečné podání
- Snadná výroba, stabilita, cena a komerční životaschopnost

*(EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 - Formulations of Choice for the Paediatric Population)*

- WHO: +vyžadující minimální manipulace zdravotníky nebo pečovateli před použitím, nízká hmotnost, jednoduchý transport, stabilita v různém klimatu



# Legislativní snahy o změnu

- USA – legislativa týkající se léčiv pro děti postupně zaváděna od 1997 - FDAMA, BPCA, PREA – řada studií u dětí – změny v dávkování, bezpečnosti, indikacích apod. u řady léčiv (gabapentin, tamoxifen, vinorelbin, betamethason..)
- [/www.fda.gov/](http://www.fda.gov/) (Pediatric drug development)
- Získané informace se obvykle „genericky“ nepřenáší do přípravků jiných firem používaných v Evropě

# Betamethason lokální

Diprosone (SPC): Použití v pediatrii: Nepoužívejte u dětí do 12 let bez lékařského dohledu. Tento přípravek by měl být aplikován šetrně na malou plochu jednou nebo dvakrát denně po dobu **maximálně jednoho týdne.**

..U dětí léčených lokálními kortikosteroidy byly hlášeny suprese HPA osy, Cushingův syndrom, lineární zpoždění růstu, zpoždění přibývání tělesné hmotnosti a intrakraniální hypertenze...

Beloderm (SPC): Přípravek je možno používat u dospělých, mladistvých a dětí od 1 roku věku.  
**..ne déle než 3 týdny**

# Snahy o změnu...Evropa

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES)  
/pediatrické nařízení, Paediatric Regulation/ č.  
1901/2006, platný od 1/2007 o LP pro pediatrické  
použití:

Cíl: usnadnit vývoj a dostupnost registrovaných LP pro  
děti, vysoce etické ale ne nadbytečné studie u dětí,  
aniž by byla zdržována registrace LP pro jiné věkové  
populace.

[http://www.  
emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/opinions.htm](http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/opinions.htm)

# Pediatrické nařízení

- LP dosud neregistrované v Unii – od 6/2008 musí doložit výsledky studií v souladu s PIP (Paediatric Investigation Plan) schváleným Paedriatic Commitee EMEA (výjimky a odklady pro léčiva na určité choroby, které se vyskytují pouze u dospělých – Alzheimer, nebo pokud by byla léčba pro děti nebezpečná, neúčinná, zbytečná), benefit pro firmy při splnění podmínek – 6 měsíců navíc exkluzivity na trhu, 2 roky pro orphans), neplatí pro generika
- LP již registrovaná, ale dosud pod patentem – obdobně (od 1/2009) pro nové indikace, LF
- Pobídky pro výzkum u starší nepatentovaných LP – PUMA (EMEA – seznam priorit pro tento výzkum)

# Pediatrické nařízení - pokrač.

- Zajištění, aby se do SPC a PI dostaly i informace, když studie neprokázaly účinnost, bezpečnost
- Znovunařízení farmakovigilance u pediatrických léčiv (dlouhodobá bezpečnost) (EMA – Guidance on the Conduct of Pharmacovigilance)
- EMA: European network of paediatric research (2008), EudraCT – zveřejnění výsledků studií po odfiltrování obch.dat (x studie u dospělých)
- LP pro děti – měly být na obalu označeny symbolem, vybraným EC, dle návrhu Pediatrického výboru (*nebyl zatím vybrán*)

# UK

Spoluprací mezi Neonatal and Paediatric Pharmacy Group and the Royal College of Paediatrics and Child Health, vytv. *Medicines for Children* následovaný (2005) **British National Formulary for Children (BNFC)** – tištěný + on line, (vybrané rozvoj. země přístup zdarma [/www.bnfc.org/](http://www.bnfc.org/))

The screenshot shows the website <http://www.bnfc.org/> in a Mozilla Firefox browser. The page layout includes a left-hand navigation menu with links such as 'BNFC 2009', 'BNFC Extra', 'Updates', 'Clarifications & Corrections', 'About Us', 'Resources', 'Products', 'Links', 'Frequently asked questions', 'Contact Us', 'Policies', 'Registration', and 'E-newsletter'. A search bar is located below the menu. The main content area features a central banner for 'BNF for children' with the text: 'The essential resource for clinical use of medicines in children. BNFC presents essential practical information to help healthcare professionals prescribe, monitor, supply, and administer medicines for childhood disorders. Register to view the content of the latest BNFC. Alternatively, find out more about registration on our Registration Page'. To the right, there is a 'NEWS' section with several articles, including '04 Mar 2010: NPSA urges neonatal services to follow new gentamicin safety guidance', '04 Mar 2010: MHRA - Information sent to healthcare professionals in February', '22 Feb 2010: UK Anti-Doping (UKAD)', and '04 Nov 2009: BNF Publications'. The browser's address bar shows the URL 'http://www.bnfc.org/bnfc/'. The system tray at the bottom indicates the time is 11:50.

UK

National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services - **standard č. 10: Medicines for Children and Young People**

[/www.nppg.org.uk/](http://www.nppg.org.uk/) - **Information Leaflets for parents & carers** - letáky (pro rodiče) s vysvětlením problematiky farmakoterapie u dětí

# Pojmy

**Registrovaný LP** („authorized, licenced“, „approved“)

HVLP, registrační řízení (SÚKL, EMEA) – SPC, PIL

**Neregistrovaný LP** („unauthorized, unlicenced“)

- Neregistrovaný HVLP (mimořádný dovoz)
- IPLP (magistraliter, „magistral (extemporaneous) preparations“, compounded preparations)
- SLP (specifický léčebný program – výjimka MZ)
- (LP pro KH)

**Off-label use** – použití registr. HVLP v rozporu s SPC (věk, indikace, cesta podání)



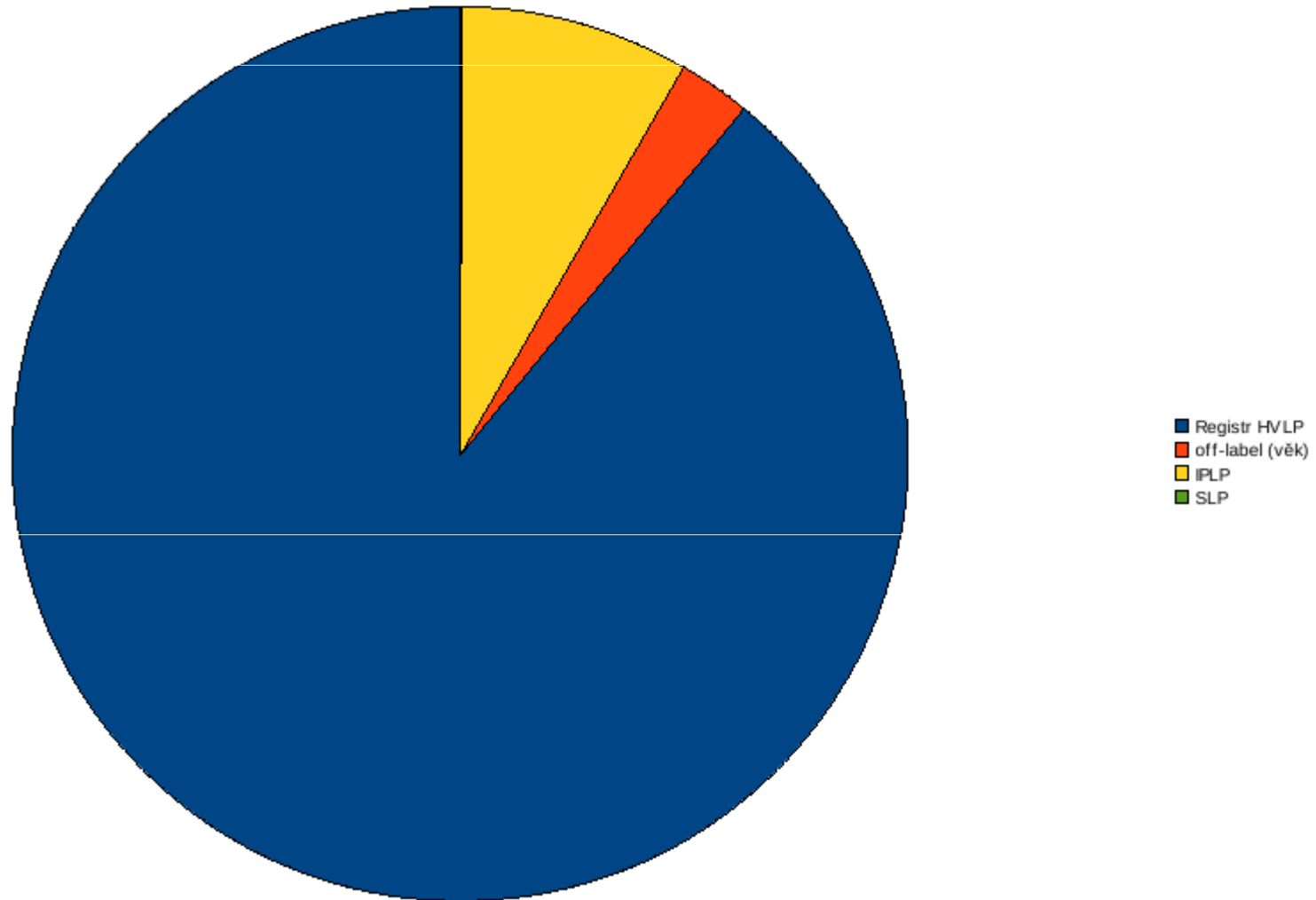
# Pojmy - pokr.

Různý výklad pojmů – **unlicensed a off-label**

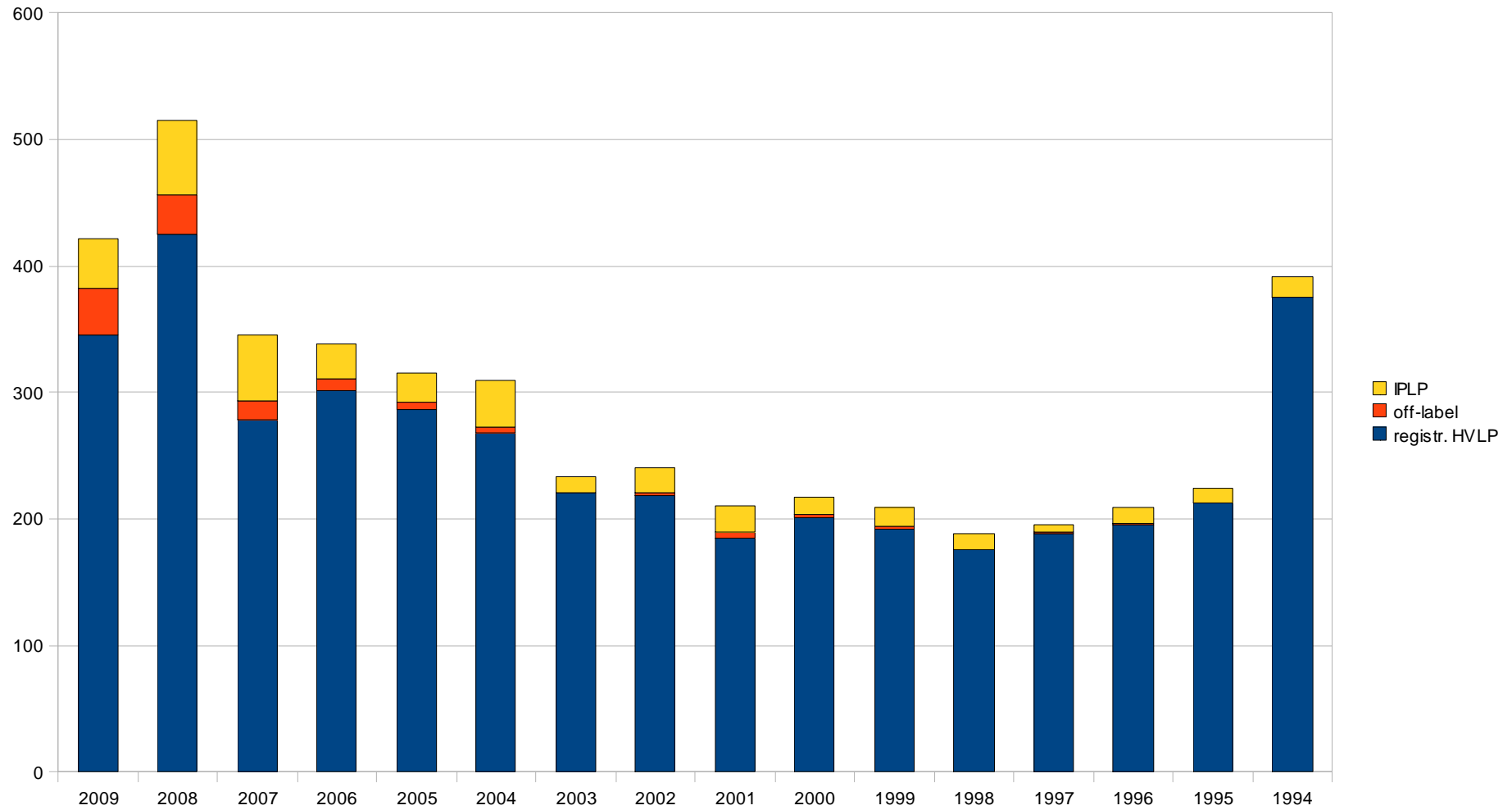
*A. Neubert et al. / Pharmacological Research 58 (2008) 316–322* **Defining off-label and unlicensed use of medicines for children** –  
převažující konsensus odborníků:

- off label – jiná indikace, léková forma, cesta podání, věk u léčiv registr. v Evropě
- unlicensed – neregistr. nebo užití chemikálií, rostlin, potravin + pokrač. klin. studie před registrací

# LP vydané na rp pro děti 0-15r. 1.3.- 31.8.2009 (4569 položek)



# ..podle věku



# Používané přípravky v praxi a problémové skupiny

- Registrované HVLP v souladu s SPC
- Neregistrované HVLP ve specifickém léčebném programu (*Digoxin gtt, Ursosalk susp, Parasodise, několik vakcín*)
- Neregistrované HVLP - mimořádný dovoz (*Prepulsid susp.*)
- **Magistraliter přípravky**
- **Registrované HVLP „off-label“ (věk, indikace, léková forma, dávkování...)**

# Neregistrované HVLP u nás

ZOL (2007): Při poskytování zdravotní péče **jednotlivým pacientům** může ošetřující lékař za účelem poskytnutí optimální zdravotní péče předepsat nebo použít i LP neregistrované podle tohoto zákona, pokud a) není distribuován nebo není v oběhu v ČR léčivý přípravek odpovídajícího složení nebo obdobných terapeutických vlastností, který je registrován,

b) jde o léčivý přípravek již v zahraničí registrovaný,

c) takový způsob je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky a

d) nejde o léčivý přípravek obsahující geneticky modifikovaný organismus

# Neregistrovaný HVLP - pokr.

- ZOL: “Hodlá-li ...lékař předepsat nebo použít neregistrovaný LP...seznámí s touto skutečností a důsledky léčby pacienta, popřípadě jeho zákonného zástupce. Neumožňuje-li zdravotní stav pacienta takové seznámení, učiní tak..po použití LP neprodleně, jakmile to zdravotní stav pacienta umožní.“
- “Předepsání nebo použití neregistrovaného LP ošetřující lékař neprodleně oznámí SÚKLu.”  
(úhrada na rp - RL)

# Neregistrovaný HVLP v rámci specifického léčebného programu

- Výjimka MZ z registrace
  - Digoxin gtt (děti do 15 let resp. 25 kg),  
Ursofalk susp (děti do 3 let + děti, které nejsou schopny polknout kapsle
- + Parasidose a některé vakcíny

Při dodržení podmínek, za kterých byl přípravek do SLP schválen – pro lékaře (i lékárníky) stejný postup jako u registrovaného HVLP

# Zajištění registrovaných léčiv v praxi

Studie v Evropě: 75% p.o. tekutých přípravků, 75% kapslí a 30% prášků připravovaných magistraliter pro děti jsou na trhu **registrované v jiných** evrop. zemích, sev. Americe a Austrálii

Praktický problém: volný pohyb přes hranice, chybějící informace, kde lze LP získat, obvykle vysoká cena, požadavky registrační autority nemusí být v obou zemích stejné, zajištění informací o případném stahování k uživateli, zajištění kontinuity zásobování, úhrada ze zdravotního pojištění, dostupnost informací pro zdravotníky, pacienty, rodiče v daném jazyce.



# IPLP (neregistr.)

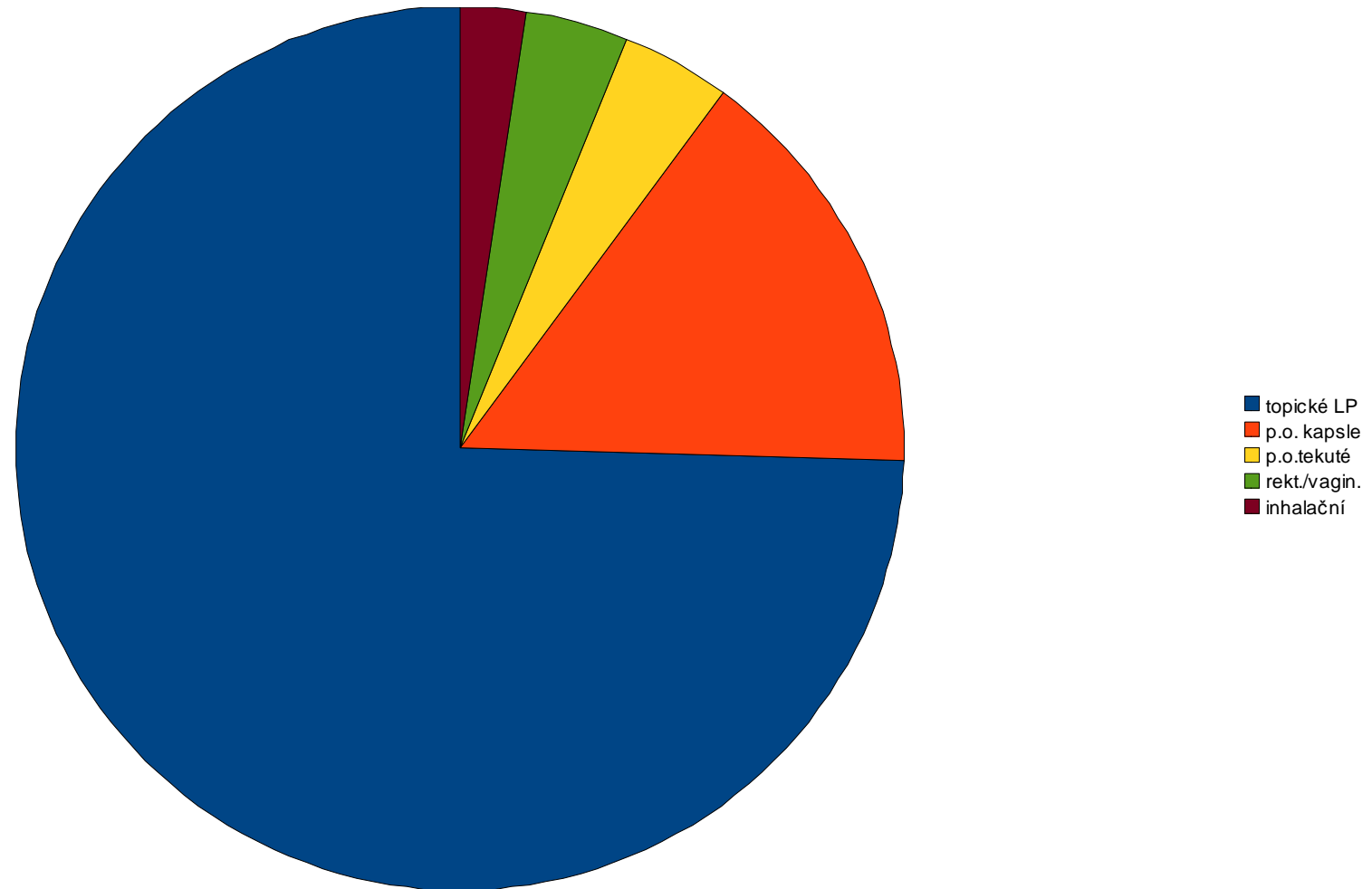
- V ČR: v souladu s českým lékopisem či na základě technologického předpisu
- K přípravě lze použít:
  - Léčivé a pomocné látky uvedené v platném ČL nebo seznamu ve vyhl. 85/2008, nebo povolené MZ, opatřené certifikátem
  - HVLP (výjimečně i včetně tuhých a polotuhých dělených LF – vyhl. 84/2008 (!)

# IPLP - pokrač.

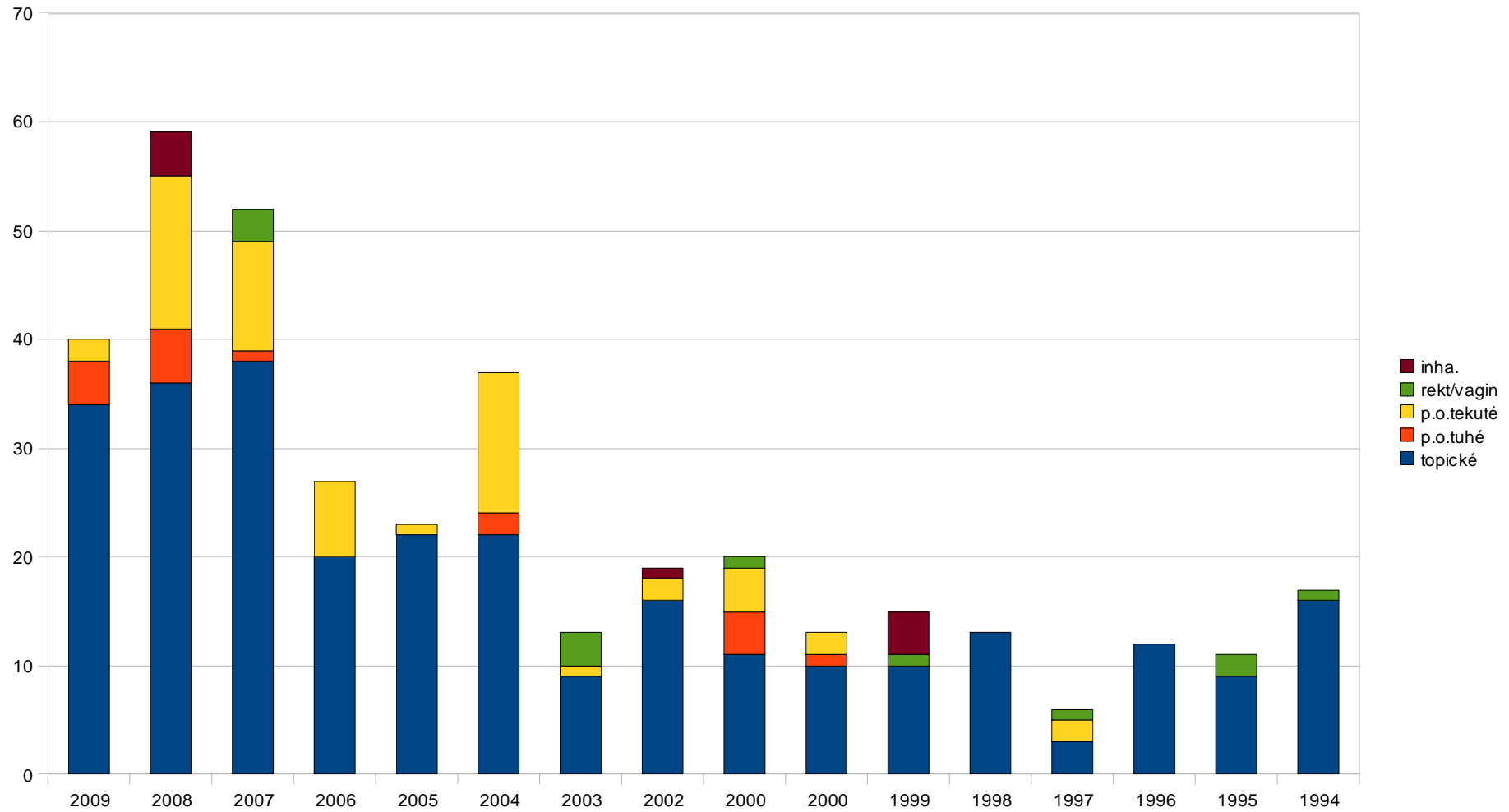
- Problém v lékárně: stabilita, uchovávání (pokyn SUKL LEK-5, otázka zajištění kvality, biologická dostupnost?, není příbalový leták pro pacienta)
- Problémy u lékaře: zastaralé receptury a neaktuální informace

(výjimka: přípravky pro dermatologii - Sklenář:  
Magistraliter receptura v dermatologii, Galén,  
2009)

# Magistraliter na rp pro děti 0-15r 1.3. - 3.7.2009 (celk.377)



# IPLP podle věku



# IPLP – úhrada

## SÚKL: Opatření obecné povahy 04/09 (platné od 1.1.2010)

### 1) hradí pacient:

- m. jejichž součástí jsou pouze nehrazená HVLP
- m. ze skupiny expektorancií
- dekongescenty nosní sliznice a kombinace s nimi
- m. s analgetickým a/nebo antipyretickým účinkem
- vitamíny a jejich kombinace s jinými LL pro p.o.
- (+ další v pediatrii neužívané)

2) ostatní: plně hrazené nebo s doplatkem (podíl), pokud je jejich součástí HVLP které nemá plnou úhradu

# IPLP – úhrada

## SÚKL: Opatření obecné povahy 04/09 (platné od 1.1.2010)

### 3) upravené dávkování pro děti – plně hrazené pojišťovnou, i když je součástí HVLP, které nemá plnou úhradu

- Kapsle, připravované z jednoho HVLP o vyšší síle
- Indikační omezení:  
“dětské balení, upravené dávkování pro dětské pacienty předepisuje lékař v případě, není-li možná jiná terapie HVLP nebo je-li tato terapie nákladově efektivnější, ale pouze po dobu nezbytně nutnou“

# IPLP ceny – (regulované, věcné usměrnění – 1/2010 FAR )

- Cena = nákupní cena spotřebovaných surovin (v případě použití HVLP jen cena spotřebované části), obalů, signatur + **taxa laborum** (cena za práci, *př. 30 tobolek – 68,53,-, 10 čípků, globulí – 60,47,-*)
- (*problém v praxi – co s nespotřebovaným HVLP, př. Sabril 100x500mg – nákup. cena 1594.31 Kč – příprava 30 cps x100mg děleného balení – zdravotní pojišťovně lze naúčtovat jen 95,66 + taxa laborum*)

# Problematické IPLP v naší praxi

- Topické přípravky – jen některé receptury
- Perorální tekuté přípravky
- Kapsle (obv. určené k podání po vysypání obsahu a smíchání v tekutině nebo s jídlem)
- **IPLP pro dětskou gynekologii**



# Topické přípravky

- **Holtův krém** (původní receptura z PP – obs. Ti. carbonis detergens, kosmetický přípravek stejného názvu vyrábí Medicamenta s 6% Tinctura fagi detergens)



- Kombinace do nosu Sanorin + Pamycon, ev. Sanorin + Pamycon+ Mukoseptonex + Cortison
- Přípravky na léčbu orální kandidózy

# Magistraliter k léčbě orální kandidózy

- roztok **genciánové violeti (GV)**: **kancerogenita?** na sliznice 0,5%, novorozenci a kojenci do 0,3%, v posledním lékopise bez lihu!!, KI: přecitlivělost, porfyrie (Sklenář)  
*(silně zředěné roztoky vykazují in vitro stejnou aktivitu, studie srovnávající klinickou účinnost 1% a 0,00165% GV a roztok nystatinu)*
- !! ne **borglycerin** (toxicita sloučenin boru, riziko kumulace, poškození CNS) (Pityol)
- **nystatin** - suspenze k potírání (receptury Praktické lékárenství, Pediatrie pro praxi)

# IPLP - kapsle

- Příprava **z farmaceutických surovin nebo HVLP** (= „*upravené dávkování*“)
- Pro děti obvykle určeny k odměření dávky a smíchání obsahu s tekutinou (potravou)
- V praxi - nedostatek informací o možnosti kombinace s potravou, druhem tekutiny
- ? vhodnost použití laktózy jako plniva (redukující cukr – nevhodný např. u aminů)
- Otázka stability a použitelnosti – **LEK 5 – max. 3 měsíce**, pokud není k dispozici stabilitní studie

# IPLP kapsle jako upravené dávkování z HVLP

Výchozí surovina – HVLP tablety, kapsle

Pro lékaře:

- správně a jednoznačně napsat na rp
- HVLP kapsle, které nemají drcení obsahu povoleno v SPC **mohou** být pro lékárnou technologický problém
- **nelze** z tablet enterosolventních a s řízeným uvolňováním
- důležité informace pro pacienta (nejen dávkování) napsat do signatury (D.S....)

# IPLP cps jako upravené dávkování HVLP- jak správně předepsat

Rp.

Furon 40 mg

Tbl. orig. XX (viginti)

Massae pro capsulis q.s.

Div. in dos. aeq. ut fiant cps No CLX  
(centum sexaginta)

D.S....

*(Mgr. Hana Šnajdrová, PharmDr. Dalibor  
Černý, [www.lekarnici.cz](http://www.lekarnici.cz))*

# IPLP cps jako upravené dávkování HVLP - jak správně předepsat

Rp.

Furosemidi 0,005

Massae pro capsulis (Lactosi) q.s.

D.t.d. No CLX (centum sexaginta)

D.S. ...

# IPLP cps jako upravené dávkování HVLP - jak správně předepsat

Rp.????

Furon 0,005

Massae pro capsulis q.s.

D.t.d. No CLX (centum sexaginta)

D.S. ...

# Př.: Požadavek - omeprazol cps 5mg

Omeprazol – acidolabilní, pro p.o. užití - cps s enterosolvent. peletami, pro parenterální použití -plv. pro infúzi (obs. omeprazol sodnou sůl + edetan disodný a NaOH)

Děti od 1r.(10kg) 10mg, cps lze vysypat do vody, ovoc šťávy - stejná BD (*ne mléko, perlivá voda*)

Děti do 1r. (pod 10kg) – 1mg/kg/den, 0-3 měs 0,5mg/kg/den) – děti do 6 měsíců – sníž. clearance, v důsl sníž metabolismu

Studie Losec- perorální použití infúze v 8,4% bikarbonátu) – není ověřena BD, nedoporuč.

*(Losec - Paediatric Public Assessment Report EU Worksharing Project, [www.hma.eu](http://www.hma.eu))*



# Př.: Požadavek- omeprazol cps 5mg

Příprava z farm. suroviny: není dostupná, navíc – problém z BD omeprazolu, který není v enterosolventní úpravě

HVLP cps – obsah (enterosolventní pelety) nelze drtit a provést klasickou přípravu IPLP kapslí

Řešení: Helicid 10mg cps – obsah jednotlivých kapslí rozvážit na stejné poloviny

# Příklady příprav cps pro děti v naší nemocniční lékárně

- warfarin, furosemid, Ursosalk, KCl, sotalol, Sabril, trimepranol, digoxin, nitrofurantoin na rp
- promethazin 2,5 a 5mg cps pro dětské odd
- midazolam 2,5 a 5mg cps pro dětské odd
- Tamiflu 30 a 45mg cps pro dětskou pohotovost

# Tekuté p.o. LF

= roztoky, sirupy, suspenze a emulze - děti , které nejsou schopné polknout tabletu nebo kapsli (mezi dětmi – individuální rozdíly ve schopnosti polknout tabletu, může být ovlivněno i zdravotním stavem – GER, nosní kongesce)

Pro přijatelnost pro dítě důležitý objem jedné dávky (pro děti do 5 let < 5 ml, pro děti starší 5 let < 10 ml. Pokud je dobrá chuť – lze i větší objem.

(dětské bezpečnostní uzávěry pro IPLP?)

# Tekuté p.o. HVLP

Antibiotika: není problém (x nitrofurantoin)

Chybí např.:

Antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, lamotrigin, vigabatrin)

Diuretika (spironolakton, furosemid, HCHT)

ACEI, bblokátory, antag. Ca kanálů, KCl

Benzodiazepiny, kortikoidy

Cytostatika

Antivirotika

Imunosupresiva (azathioprin)

# Holandsko

- Vývoj tekutých LF klasických lč pro děti pro magistraliter přípravu (stabilita, vhodné pomocné látky, chuť):
- Furosemid 2mg/ml
- Hydrochlorothiazid 0.5 mg/ml
- Spironolakton 1mg/ml
- Enalapril 1 mg/ml
- (+acetazolamid, kofein, midazolam, 6-mercaptopurin)

*(spolupráce Scientific Institute of Dutch Pharmacists  
WINAP + Pediatric Hospital Pharmacists Group)*

# Tekuté p.o. IPLP v praxi

## vhodné dávkovací pomůcky (u nás problém!)

- **p.o. kapky** – u silně účinných léčiv přesné odměř. kapek (v ČR není na trhu pro IPLP standardiz. kapací zařízení) – *Atropin p.o. gtt na premedikaci*
- **sirupy, suspenze, roztoky** - ne kuchyňská lžička – (3 lžičky v lékárně: objemy 4,45 – 4,31- 4,52ml), standardizovaná lžička = 5ml, nebo odměrka, pro přesnější odměření orální pipeta (u nás nahrazováno inj stříkačkou nebo pomůckami z HVLP, ! riziko kalibrace pro jiné léčivo)

# Pomůcky pro perorální aplikaci



# Chuť

- Brzké rozpoznání sladkého a slaného
- Preference více sladkého než u dospělých, peppermint často „pálí“
- Záleží i na zvyklostech země (USA – bubble gum, grep, Evropa – citrus a červené bobule, Skandinávie - lékořice

*“Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric populations”. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)*



# Chuť - základní vjem/chuť k překrytí

Kyselý/cherry, citron, limeta, mandarinka,  
**pomeranč**, jahoda

Zásaditá/ banán, karamel, cherry, lékořice,  
mučenka, broskev

Hořký/malina, tutti-frutti

Slaný/karamel, grapefruit, citron, **pomeranč**,  
vanilka

Sladký/banán, karamel, smetana, čokoláda,  
hrozen, vanilka

*“Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric populations”. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)*

# Sladidla

- Sacharóza – zub kaz (na noc, chronická medikace), ne děti s fruktózovou intolerancí a diabetici (totéž samotná fruktóza)
- Sorbitol, xylitol – sorbitol ne u fruktózové intolerance, vyšší dávky p.o. - laxativně
- Aspartam – ne u fenylketourie
- Sacharin – často u nás v IPLP
- nutno použít tyto PL jako farm. suroviny
- ?Tamiflu – Cherry Syrup Humco, Ora - Sweet

# Nitrofurantoinový sirup

Nitrofurantoini 0,56

Tylosae 1%

Sir. simplicis aa ad 78,0 v chladu 14dní

Nitrofurantoini 0,6

Methylcelulosi 1,0

Glyceroli 85% 5,0

Sir. simplicis 50,0

Aq. purif. ad 100,0 ml (Sklenář) v chladu 14dní

# Tamiflu suspenze z kapslí



- **Tamiflu cps – první HVLP s návodem na IPLP přípravu suspenze pro děti v SPC včetně ověřené stability a uchovávání**
- **Původní rozpis – příprava suspenze se sladkými vehikuly – Cherry Syrup Humco, Ora – Sweet**
- **Pro Evropu – v SPC jako vehikulum voda s benzoanem sodným (suspenze silně hořká)**

# Furosemid sirup

FUROSEMIDOVÝ SIRUP 1mg/1ml z injekcí  
Furosemid forte inj. (125 mg/10 ml)

Furosemid 0,25 g

Sirup simplex 10,0 g

Sol.methylcellulosae 1,5% ad 250,0 g

Použitelnost je 14 dní při skladování v chladu a  
temnu.

(FL Motol)

# KCl sirup 1 mmol/1ml

Kalii chloridum 7,45 g

Sirupus simplex 10,0 g

Aqua purificata ad 100,0 g

V chladu a temnu, 14 dní

(FL Motol)

# Prednisonový sirup 10mg/ml

Prednisoni 1,0 g

Natrii benzoati 0,1% 40,0 ml

Tragacant-acacii mxt 20,0 ml

(Tragacant 3%, Acacia 3%, Natrii benzoat 0,1%

Anisi (foeniculi) ol. 0,025%)

Sirupi q.s. ad.....100,0 ml

(Sirupi simplicis 67% Sirupi aurantii 33%)

*v chladu měsíc*

# Off-label use a SPC

## Zákon o léčivech:

Osoby zacházející s léčivý jsou povinny dodržovat pokyny k zacházení s léčivým přípravkem podle souhrnu údajů o přípravku (SPC)...

Ošetřující lékař může, pokud není LP distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný LP způsobem, který není v souladu se SPC, **je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.**”

**SPC** - kde najdu?



# Off-label use

Podle ZOL lékař při předepsání nebo použití přípravku způsobem off-label:

**“seznámí s touto skutečností a důsledky léčby pacienta, popřípadě jeho zákonného zástupce.** Neumožňuje-li zdravotní stav pacienta takové seznámení, učiní tak ošetřující lékař po použití LP neprodleně, jakmile to zdravotní stav pacienta umožní.”

Realita v praxi ?? Relevantnost informací s SPC?

# Off-label a lékárník?

Vyhl. 84/2008, § 10 odst (3): lékárník:

- a) může **pozastavit** vydání LP, jestliže ..by mohlo při jejich aplikaci dojít .. **k poškození zdraví pacienta**; tuto skutečnost konzultuje s předepisujícím lékařem.. v případě jeho nedosažitelnosti LP nevydá, nehrozí-li nebezpečí z prodlení, případné změny i důvod nevydání poznamená na recept
- c) **konzultuje** s předepisujícím lékařem..není-li uveden symbol „(!)“ v případě, že je **překročeno dávkování** odpovídající SPC nebo uvedenému v ČL, *pokud je předepisující lékař nedosažitelný*...upraví se dávkování odpovídající SPC nebo uvedenému v ČL a uvědomí se o tom předepisující lékař, jakmile je to možné

# Příklady informací v SPC týkající se použití u dětí

Příklad formulace	Přípravek
Přípravek mohou používat dospělí, mladiství a může být používán i u dětí od 3 měsíců věku + <i>rozpis dávkování</i>	Gentamicin WZF gtt
Děti vůbec nezmíněny	Kanamycin POS gtt
Přípravek mohou používat dospělí, mladiství a děti	O-septonex gtt
KI: Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku nižším než 8 let nebyla prokázána	Garasone gtt

# Nová doporučení na obsah SPC

SPC – pokud není pro daný produkt irelevantní, v jednotlivých kapitolách – odstavce pro pediatrické použití (dávkování, indikace, KI, interakce včetně interakcí s potravou – u kojenců a novorozenců s mlékem, NU, sumarizace studií, případně důvod odložení nebo vyjmutí z PIP. Jakékoliv doporučení nepoužívat u dětí nebo určité věkové skupiny (by mělo být vysvětleno (včetně nedostatku informací) pro kvalifikované rozhodnutí lékaře.

Pokud je LP vzhledem k lékové formě určen pro dospělé (případně starší děti), ale pro nedostatek jiné vhodné LF se v praxi používá pro přípravu magistraliter pro nižší věkovou skupinu, měl by výrobce uvést návod pro tuto přípravu, včetně použitelnosti, případně vhodného obalu

*(A Guideline on SmPC z 9/2009, The Rules Governing Medicinal Products in the EU, Vol. 2C Notice to Applicants, platný od 5/2010)*

# Příklady off-label použití

- Věk (Meridia cps do 18 let, Garasone gtt do 8 let)
  - Indikace/kontraindikace
  - Dávkování
  - Aplikační cesta (inj. perorálně - Syntophyllin inj., náhradní řešení – IPLP aminophyllin supp 0,25)
- + veškeré dělení lékové formy, pokud není povoleno v SPC (tbl, cps, čípky, náplasti), drcení tbl apod.

## Př. off-label: promethazin p.o.

- Prothazin 25 mg tbl – KI pro děti do 10 let
- Běžně předepisován dětem (půlky, čtvrtky tbl..)
- Potenc fatál dech deprese u dětí do 2 let (FDA alert 4/2006)
- Dřív- Promethazin sir BC (5mg/5ml) – dnes dostupná např v SR, dřív KI do 1 roku, nyní KI také do 2 let, dávkování 0,5-1mg/kg/den
- ČL2009: p.o., i.m., i.v. denní dávka 0,5-2 mg/kg od 2 let

## Př. off-label: promethazin p.o.

- Promethazini hydrochloridum – hořký, potahované tablety (s okamžitým uvolněním), lze připravit „upravené dávkování“
- Dostupná i surovina
- Pro dětské odd.: Promethazin cps 2,5 a 5mg
- Účinek **antihist, hypnotický, antiemetický** - konzultace s pediatry – používají pro antitusický efekt, v nemocnici při těžších laryngitidách (i u dětí do 2 let, zde se nikdy dle sdělení lékaře neseťkali s dechovým útlumem),
- Nenahraditelný jiným LP??

## Př. off-label: promethazin p.o.- pokr.

- Historie „boxed warning“ promethazinu u FDA: schválen 1951, postupně hlášeny závažné NU (dechové deprese zejm při kombinaci s dalšími lč, fatalní u dětí do 2 let, extrapyramid. účinky, křeče.....proto od 2004 KI do 2 let a opatrnost u starších. (*N Engl J Med 2005; 352:265*)
- Pro praxi: na recept ne do 2 let, dávka max. 1mg/kg, pozor na kombinaci s léky tlumící dechové centrum (diazepam?, kodein)



# Př. off-label: Pamycon do očí

SÚKL – 30.8.2010 - upozornění na nesprávné předepisování LP (podmínky pro off-label, !pro jinou indikaci)

Na trhu sterilní a nesterilní – sterilní v balení nevhodném pro ambulantní použití

Antibiotické HVLP oční kapky na trhu není optimální výběr – chinolony, kys fusidová, aminoglykosidy

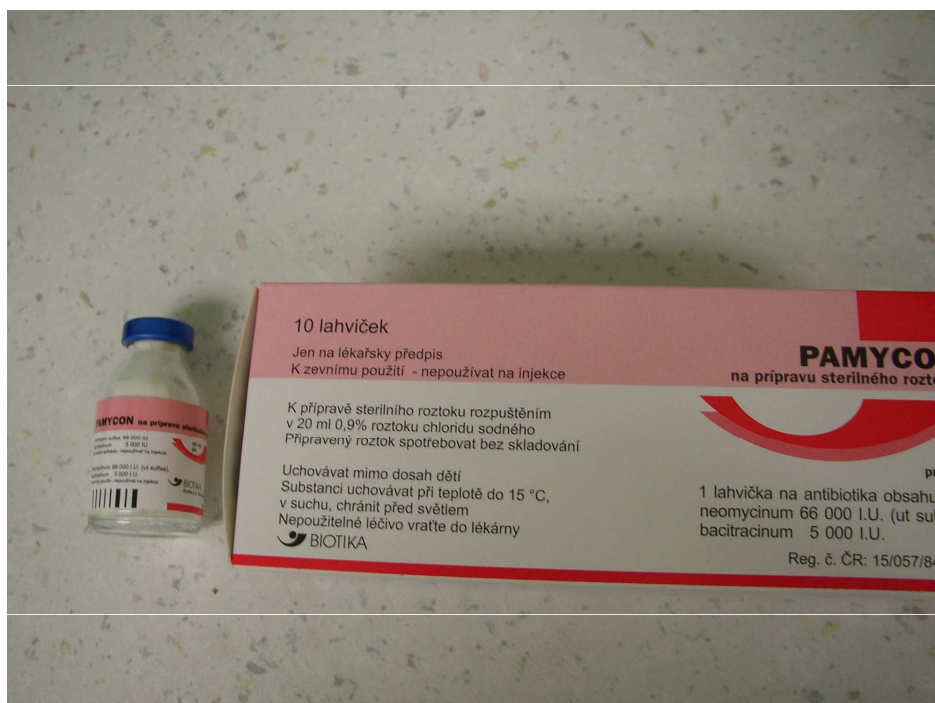
Nahrazení kapek mastí (Ophtalmo-framykoin) není vždy vhodné

# Př. off-label: Pamycon do očí

P - hradí pacient, C - spoluúčast pacienta, I - hradí ZP	I	Rp.	Pamycon 1% okul. roztok	Sk. Kód	cena
	C			100	
	P				
	I				
	C				
	P				
	I				
	C				
	P				
	I				
	C				
	P				

Handwritten notes on the form:  
Rp. Pamycon 1% okul. roztok  
Děť do očí' hof  
1x d

# Př. off-label: Pamycon do očí



**Pamycon na přípravu sterilního roztoku**  
– lze i do očí, ale nemá antimikrobní přísadu, stabilita je 24h v chladu, není adjustován v kapacitě lahvičky

# Př. off-label: Pamycon do očí

- **Pamycon na přípravu kapek** – do nosu, ucha, na kůži ale ne do očí (není sterilní), stabilita 7 dní v chladu
- Platný lékopis – přípravky **do očí** musí být vždy **sterilní!!** (lékopisný požadavek od r. 1987)
- **Řešení:** při preskripci Pamyconu na rp s použitím do očí, použijeme Pamycon na přípravu kapek, který po naředění zfiltrujeme přes membránový filtr v laminárním boxu do sterilní kapací lahvičky (převedení na IPLP), taxace jako IPLP

# „Penicilinové oční kapky“

- u dětí – častá příčina infekce očí streptokok
- použití lokálního benzylpenicilinu osvědčeno dlouhodobou praxí
- nevhodná „příprava“ na některých očních odděleních (ambulancích) z injekčního benzylpenicilinu
- řešení v lékárně: příprava magistraliter

# „Penicilinové oční kapky“ - receptury

## K diskusi:

Penicilin G 1000 000 1 lag.

Natrii chloridum 0,04

Sol. carbetopendec. bromati 0,02% ad 10,0

Uchovávat 7? dní v chladu (odhad dle\*)

Nebo bez konzervace, rozdělit do více lékovek.

(\* Trissel – stabilita nařed. inj., optim. pH 5,5-8,

v chladu, degrad. produkty mohou senzibilizovat)

# Dělení tablet v pediatrii - zásady

Riziko chybné dávky - léčiva s úzkým terapeutickým indexem, malé a nízkodávkové tablety (obsah v mg), tablety bez dělicí rýhy

Půličky tablet

Může být uvedeno v SPC, ale lze i off-label u tablet s okamžitým uvolněním (IR – immediate release), u MR (modified release) tablet jen v souladu s SPC

Nelze enterosolventní, vrstevnaté.. (vodítko – dělicí rýha??)

Nepůlit dopředu (stabilita)!

# Dispergace, rozpuštění tablet/ kapslí

Lze použít u dělení tablet na menší části, než poloviny a u dělení dávky v kapslích

Dispergace ve stanoveném objemu tekutiny a podání adekvátní části odměřením stříkačkou

Nevýhoda - riziko chybné dávky v důsledku sedimentace, lze odstranit použitím viskózního vehikula, ale zde pak bývá problém při odměřování), pokud se LL rozpustí je přesnější

Vždy riziko hydrolýzy léčiva (užitečné: seznam rozpustných tbl/cps od výrobců) - Tamiflu



# Zásady při drcení tablet

Cíl – usnadnění polknutí, příprava IPLP

! Změna ve velikosti části může změnit BD, zvýš. teplota – zvýšené riziko chemické degradace nebo změny pevné fáze (částečně u steroidů)

Možnost drcení může být uvedena v SPC (Diazepam 5 tbl), dělit (drtit) lze i off-label tablety s okamžitým uvolněním (IR – immediate release) – neobalené tbl., příp. obalené kvůli vzhledu, chuti.., nelze enterosolventní a s řízeným uvolňováním

# Dělení kapslí

Obsah - ? vizuálně nebo vážením

V SPC může být uvedena možnost vysypání celého obsahu a dispergace v tekutině (jídle), kapsle s obsahem obalovaných mikropelet obvykle lze (Bronchovaxom cps., Helicid cps.)

Pokud kapsle obsahují granule nebo pelety, lze obsah rozdrtit pro přípravu IPLP jen pokud je povoleno s SPC (Tamiflu cps.)

# Injekce – off-label cesta podání

**Perorálně:** obvykle drahé, opatrnost, protože zde může být jiná sůl než v p.o. přípravku – odlišná BD dostupnost a stabilita, nemusí mít optimální pH pro žaludek, osmolalitu a chuť. U vícedávkových a konzervovaných injekcí – rizikové PL pro určitou věkovou skupinu (benzylalkohol, propylenglykol), také případné další nařazení - změna stability

**Plicní cestou (nebulizace)** – riziko bronchokonstrikce u LP s antioxidanty na bázi siřičitanů (Adrenalin inj.)

# Dělení čípků, transdermálních náplastí

**Čípky** – vždy off-label, podélně s ohledem na homogenitu a tvar x problém při zavádění

## **Náplasti**

- se zásobníkem nelze (riziko uvolnění celé dávky naráz)
- matricové náplasti – vždy off-label, možné problémy: někdy nelze vizuálně určit plochu matrice – riziko nesprávné dávky, celistvá náplast je po nalepení hermeticky uzavřená, při rozstříhání – přístup atmosféry (oxidace), mechanické eroze okraje

Děkuji za pozornost

kubinovah@nemji.cz