

**Rezolucja CM/Res(2016)2
dotycząca dobrych praktyk rekonstrukcji produktów leczniczych do podawania pozajelitowego
stosowanych w placówkach służby zdrowia.**

*(przyjęta przez Komitet Ministrów w dniu 1 czerwiec 2016,
na 1258 posiedzeniu Delegatów Ministrów)*

Komitet Ministrów w składzie ograniczonym wyłącznie do przedstawicieli państw członkowskich Konwencji ds. Opracowania Farmakopei Europejskiej (ETS nr 50),¹

Biorąc pod uwagę, że celem Rady Europy jest uzyskanie większej jedności pomiędzy członkami, a cel ten można uzyskać, między innymi, poprzez wspólne działania na polu ochrony zdrowia, w tym przyjmowanie wspólnego ustawodawstwa;

Mając na uwadze standardowe rozwiązania praktykowane w ramach Konwencji ds. Opracowania Farmakopei Europejskiej oraz stosownego protokołu (ETS nr 134) wspierającego starania w zakresie zwiększania, w każdym możliwym zakresie, zarówno w sferze socjalnej jak i związanej z nią sferą ochrony zdrowia, harmonizacji wymagań stawianych produktom leczniczym, co jest niezwykle istotne dla obywateli Europy;

Powołując się również na te rozdziały monografii Farmakopei Europejskiej, które zawierają ogólne i szczegółowe wymagania odnoszące się do produktów leczniczych, w szczególności dotyczące standardów i metod kontroli chemicznej, farmaceutycznej i mikrobiologicznej jakości substancji czynnych i pomocniczych, form dawkowania i opakowań;

Podkreślając konieczność stosowania, o ile konieczne, ustawodawstwa krajowego i unijnego w Dyrektywie 2001/83/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 dotyczącego Kodeksu Wspólnotowego dotyczącego produktów leczniczych do stosowania u ludzi, zmienionej Dyrektywą 2004/27/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 oraz, o ile jest to możliwe, stosownych standardów międzynarodowych, jak na przykład standardy opracowane przez Światową Organizację Zdrowia oraz Konwencję o Inspekcji Farmaceutycznej i Schematu Współpracy w zakresie Inspekcji Farmaceutycznej (PIC/S);

Mając na uwadze zapisy Rezolucji Komitetu Ministrów CM/ResAP(2011)1 w zakresie wymagań dotyczących zapewnienia jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych przygotowywanych w aptekach pod kątem szczególnych wymagań pacjentów, w szczególności ujętego w części 9, *inter alia*, zestawu zaleceń dla odpowiednich organów w zakresie opracowania nowego prawodawstwa lub dokonania przeglądu istniejącego, regulującego kwestie rekonstrukcji oraz związanych z tym aktywności, a także jak najszybszego jego wdrożenia;

Uznając, że błędy medyczne, w tym błędy powstałe w trakcie rekonstrukcji produktu leczniczego do postaci gotowej do użycia lub podania pacjentowi oraz wady jakościowe związane z niewłaściwą rekonstrukcją, mają

¹ Kraje zainteresowane: Austria, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Luksemburg, Malta, Czarnogóra, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Serbia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, „dawniej Republika Jugosławii Macedonia”, Turcja, Ukraina i Wielka Brytania.

Internet: <http://www.coe.int/cm>

poważny wpływ na bezpieczeństwo pacjenta, w szczególności dotyczących produktów leczniczych do podawania pozajelitowego;

Uznając, że opisane z odpowiednią szczegółowością praktyczne informacje nie zawsze są dostępne na potrzeby rekonstytucji produktu leczniczego do postaci gotowej do użytku lub do postaci gotowej do podania, co ma zapewnić zgodność z zapisami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz informacjami zatwierdzonymi przez organy kompetentne ds. produktów leczniczych;

Podkreślając, że bezpieczeństwo pacjenta winno być zawsze najważniejsze w kontekście opieki medycznej, a profesjonalni pracownicy służby zdrowia winni być zawsze wspierani przez odpowiednie wytyczne w zakresie eliminacji ryzyka uszczerbku na zdrowiu związanego z niewłaściwą rekonstytucją prowadzoną w placówkach ochrony zdrowia w Europie;

Uznając, że procedury rekonstytucji produktów leczniczych w placówkach ochrony zdrowia nie zostały zharmonizowane na terenie Europy i podlegają kompetencjom państw, będących stronami Konwencji ds. Opracowania Farmakopei Europejskiej;

Przypominając, że decyzja placówki ochrony zdrowia dotycząca miejsca przeprowadzenia procedury rekonstytucji winna być poprzedzona oceną ryzyka, której wyniki należy uwzględnić, w tym konieczne jest wsparcie ze strony profesjonalnych pracowników służby zdrowia;

Podkreślając, że warunkiem niezbędnym dla bezpiecznej rekonstytucji jest prawidłowe przeszkolenie profesjonalnych pracowników służby zdrowia, takich jak farmaceuci i pielęgniarki, zgodnie z krajowymi przepisami, dotyczącymi na przykład metod pracy w warunkach aseptycznych;

Przypominając, że opracowanie i przestrzeganie standardów w zakresie jakości i bezpieczeństwa produktów leczniczych wymagających rekonstytucji przed zastosowaniem lub podaniem pacjentowi, w uzupełnieniu do stosowanych wymagań farmakopealnych, jest warunkiem niezbędnym do zapewnienia właściwego poziomu bezpieczeństwa pacjenta w Europie oraz zapewnienia bezpiecznej farmakoterapii;

Mając na względzie zapobieganie zagrożeniom, na jakie mogliby być narażeni pacjenci wskutek niewłaściwej rekonstytucji, a także wyposażając stosowne krajowe organy kompetentne w modelowe podejście w zakresie wspierania procesu zarządzania opieką zdrowotną i włączenia profesjonalnych pracowników służby zdrowia w planowanie i realizację rekonstytucji, zaleca się, aby rządy państw, będących stronami Konwencji ds. Opracowania Farmakopei Europejskiej dostosowały ustawodawstwo krajowe do zaleceń opisanych w niniejszej rezolucji, w tym zapisy uwzględnione w załączniku, w zakresie:

- zakresów odpowiedzialności;
- minimalnych wymagań (standardów) dotyczących rekonstytucji;
- zarządzania ryzykiem związanym z rekonstytucją.

Załącznik do Rezolucji CM/Res(2016)2

1. Obszary zastosowania

Niniejsza rezolucja ma zastosowanie wyłącznie do produktów leczniczych do stosowania u ludzi. Placówki służby zdrowia winny traktować ją jako wsparcie w procesie podejmowania decyzji odnośnie miejsca właściwego do przeprowadzenia procesu rekonstytucji: w aptece lub w strefie klinicznej. Decyzje podejmować należy w oparciu o analizę ryzyka (patrz punkt 4 i 5) i przy wsparciu profesjonalnych pracowników służby zdrowia, takich jak farmaceuci, pielęgniarki itd. w zakresie planowania i realizacji rekonstytucji.

Niniejsza rezolucja dotyczy kwestii rekonstrukcji produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego podawanych pacjentom w placówce służby zdrowia.

Zalecenia niniejszej rezolucji należy także stosować w sytuacji, kiedy produkty lecznicze do podawania pozajelitowego dostarczane przez aptekę nie mają statusu „gotowe do podania” (RTA = *ready to administer*) i wymagają dalszego przygotowania w obszarze klinicznym lub placówkach opieki, na przykład w domach opieki nad ludźmi starszymi. Zapisy nie są zorientowane przede wszystkim na praktyki do rekonstrukcji w aptekach i nie należy ich traktować jako zamiennik dla szczegółowych wymagań w tym zakresie.

Niniejsza rezolucja nie obejmuje:

- rekonstrukcji produktów leczniczych przeznaczonych do dalszej dystrybucji do innych placówek służby zdrowia;
- podawania pacjentowi produktów leczniczych po ich rekonstrukcji;
- rekonstrukcji radiofarmaceutyków.

2. Definicje

Rozcieńczalnik do rekonstrukcji lub infuzji: rozcieńczalnik właściwy do rekonstrukcji produktu leczniczego, jak woda do wstrzykiwań lub 0,9%-owy roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

Błąd medyczny: każde zdarzenie, któremu można było zapobiec, mogące skutkować lub prowadzić do niewłaściwego zastosowania produktu leczniczego lub uszczerbku na zdrowiu pacjenta, kiedy to dany produkt leczniczy jest pod nadzorem profesjonalnego pracownika służby zdrowia, pacjenta lub użytkownika. Zdarzenia tego typu mogą wiązać się z praktyką zawodową, produktami stosowanymi w ochronie zdrowia, procedurami i systemami, w tym przepisywanie leków, komunikowanie zleceń, znakowanie produktów, opakowań i nomenklatura; mieszaniem; dawkowaniem; dystrybucją; podawaniem; szkoleniem i monitorowaniem pacjentów; i stosowaniem.

Technika aseptyczna: procedura przygotowywania produktu leczniczego do postaci gotowej do podania z wykorzystaniem systemów zamkniętych.

Aseptyczna technika *bezdotykowa* (ANTT = *aseptic non-touch technique*): procedura w trakcie której operator unika kontaktu z kluczowymi elementami wyposażenia, takimi jak końcówka igły lub wewnętrzna powierzchnia sterylnego opatrunku.

Poradnik podawania pozajelitowego (synonim: wytyczne dotyczące postępowania z lekami do wstrzykiwań): dokument lub baza danych opisująca sposób postępowania z produktami leczniczymi do podawania pozajelitowego. W odróżnieniu od innych informacji dotyczących raczej samej terapii, poradnik taki traktuje o rekonstrukcji produktów leczniczych w kontekście ich rozcieńczania, rozpuszczania w workach do infuzji lub pompach strzykawkowych, a także kompatybilności z innymi produktami leczniczymi i ewentualnych zdarzeniach niepożądanych.

Procedura systemu zamkniętego dla sterylnych produktów leczniczych: procedura, w trakcie której sterylny produkt leczniczy jest przygotowywany poprzez transfer sterylnych surowców lub roztworów do wstępnie wysterylizowanego szczelnego pojemnika, bezpośrednio lub z wykorzystaniem sterylnego przyrządu do transferu, bez kontaktu przygotowywanych składników z otoczeniem (jak na przykład: usługi infuzji dożylnych: usługi dotyczące cytotoksycznych produktów leczniczych).

Gotowy do podania (RTA): postać produktu leczniczego w wymaganym stężeniu i objętości, umieszczona w opakowaniu finalnym (strzykawka, worek do infuzji lub przyrząd elastomerowy), gotowa do podania pacjentowi.

Procedura systemu otwartego dla sterylnych produktów leczniczych: procedura, w trakcie której sterylny produkt leczniczy jest przygotowywany w taki sposób, że roztwór ma kontakt z otoczeniem.

Gotowy do użycia (RTU = *ready to use*): postać produktu leczniczego w wymaganym stężeniu umieszczona w opakowaniu. Wymagana objętość przenoszona jest do finalnego przyrządu do podawania (strzykawka, worek do infuzji lub przyrząd elastomerowy) w celu podania pacjentowi.

Rekonstytucja: czynność mająca na celu zastosowanie lub podanie produktu leczniczego stosowana dla produktów dopuszczonych do obrotu przez kompetentne organy rejestracyjne, rekonstytucja prowadzona jest zgodnie z instrukcjami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) lub ulotce dla pacjenta.

Obszary kliniczne: obszary w obrębie placówek ochrony zdrowia, gdzie pacjenci poddawani są procedurom leczniczym, takie jak oddziały, ambulatoria i sale operacyjne.

3. Zakresy odpowiedzialności

3.1 Organy kompetentne

Krajowe organy kompetentne zobowiązane są do opracowania, we współpracy ze wszystkimi zainteresowanymi stronami, takimi jak zrzeszenia zawodowe, szczegółowego ustawodawstwa i wytycznych w zakresie rekonstytucji. Zaleca się opracowanie krajowego poradnika podawania pozajelitowego, we współpracy z przedstawicielami zrzeszeń zawodowych.

3.2 Placówka służby zdrowia

3.2.1 Kierownictwo

Do zadań kierownictwa należy zapewnienie bezpiecznej rekonstytucji. W ramach tych obowiązków jest zapewnienie dostępności zasobów wymaganych do bezpiecznej rekonstytucji produktów do podawania pozajelitowego, na przykład personelu, pomieszczeń, wyposażenia i procedur.

Kierownictwo placówki ochrony zdrowia winno, w oparciu o ocenę ryzyka, podjąć i udokumentować decyzje jakie produkty lecznicze będą rekonstruowane w aptece, a jakie mogą być poddawane bezpiecznemu procesowi rekonstytucji w obszarze klinicznym (patrz punkt 3.3 i 5).

W przypadku niespełnienia minimalnych wymagań w zakresie rekonstytucji w obszarze klinicznym (patrz punkt 4 i 5), kierownictwo placówki ochrony zdrowia winno zapewnić, że produkty lecznicze do podawania pozajelitowego są właściwie rekonstruowane w innej lokalizacji i dostępne do stosowania, np. przygotowywane w aptece lub nabywane w postaci RTA.

Poziom ryzyka resztkowego dla wybranych metod minimalizacji ryzyka winien zostać zaakceptowany przez kierownictwo placówki ochrony zdrowia. Jeśli ryzyko jest duże, wówczas placówka ochrony zdrowia może uznać za konieczne udokumentowanie określonego czynnika w organizacyjnym rejestrze zagrożeń, natomiast kierownictwo placówki ochrony zdrowia winno zapewnić, że produkty lecznicze do podawania pozajelitowego są właściwie rekonstruowane w innej lokalizacji i dostępne do stosowania, np. przygotowywane w aptece lub nabywane w postaci RTA.

W zakresie odpowiedzialności kierownictwa placówki ochrony zdrowia leży regularny przegląd zagrożeń związanych z praktykami rekonstytucji, a także zapewnienie, że wyniki każdego przeglądu będą uwzględniane w funkcjonowaniu danej placówki.

Kierownictwo placówki ochrony zdrowia winno zatwierdzić poradnik podawania pozajelitowego.

3.2.2 *Osoba odpowiedzialna*

Osoba odpowiedzialna winna mieć jasne umocowania i bezpośredni dostęp do kierownictwa placówki ochrony zdrowia. Każda placówka ochrony zdrowia winna wyznaczyć taką osobę, która będzie odpowiedzialna za jakość rekonstytucji (procedurę), co będzie jedynym zadaniem lub znajdzie się wśród innych zadań tej osoby. W praktyce można utworzyć zespół ds. rekonstytucji, którego prace koordynować będzie osoba odpowiedzialna. W ramach zakresu odpowiedzialności tej osoby znajdzie się zatwierdzanie decyzji dotyczących tego, które produkty mogą być rekonstruowane w konkretnych obszarach klinicznych.

Osoba odpowiedzialna winna opracować system zarządzania jakością dla rekonstytucji, w tym przygotować dokumentację i zorganizować szkolenia dla personelu odpowiedzialnego za rekonstytucję.

W sytuacji, kiedy rekonstytucja realizowana jest w obszarach klinicznych, osoba odpowiedzialna winna zatwierdzić standardowe procedury operacyjne i zapewnić, że personel odpowiedzialny za rekonstytucję jest prawidłowo przeszkolony.

Zaleca się, aby do roli osoby odpowiedzialnej wybierać farmaceutę. W przeciwnym wypadku osoba taka winna zostać odpowiednio przeszkolona i posiadać wiedzę wymaganą do realizowania tej funkcji.

Na przykład, poradnik podawania pozajelitowego przygotowywany jest przez farmaceutę szpitalnego we współpracy z zespołem medycznym i nie medycznym (farmaceuci, lekarze, pielęgniarki, technicy farmaceutyczni) i reguluje kwestie dotyczące rekonstytucji produktów leczniczych do podawania pozajelitowego. Dokument ten powinien być dostępny w aptece i w obszarach klinicznych placówki ochrony zdrowia.

Poradnik powinien uwzględniać następujące informacje: porady dotyczące rekonstytucji produktów leczniczych, w tym co najmniej wykaz stosowanych rozpuszczalników i stężeń, drogę podania, prędkość i czas trwania podania, informacje o kompatybilności niekompatybilności z innymi produktami leczniczymi, stosowane zwykle rozpuszczalniki, opakowania oraz maksymalne i minimalne parametry stabilności fizyko-chemicznej aktywnych składników farmaceutycznych po rozcieńczeniu. Ulotkę zatwierdzoną przez organ kompetentny można włączyć do poradnika.

Podstawowym źródłem informacji dotyczących rekonstytucji produktu leczniczego, zamieszczonych w poradniku podawania pozajelitowego są zatwierdzona etykieta i ulotka; w praktyce konieczne może się okazać uzupełnienie tych informacji o bardziej szczegółowe informacje dotyczące rekonstytucji niż te, które znajdują się na etykiecie, w ulotce lub w ChPL.

3.2.3 *Personel pracujący w obszarach klinicznych*

Należy udokumentować zgodność kwalifikacji i kompetencji (ciągła edukacja, zapewnienie kompetencji, regularne szkolenia) personelu odpowiedzialnego za rekonstytucję z wymaganiami opisanymi w systemie zarządzania jakością. Szczególnie istotna jest wiedza i umiejętności w zakresie obliczania, higieny i mikrobiologii, a także szkolenia w zakresie technik aseptycznych.

3.3 *Ocena ryzyka*

Placówka ochrony zdrowia winna przeprowadzić ocenę ryzyka dla rekonstytucji każdego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę najważniejsze czynniki ryzyka (patrz punkt 4 i 5). Prospektywne i retrospektywne analizy ryzyka oraz audyty to jedne z metod, mogących zapewnić różne opinie na ryzyko

występujące w szpitalach. W związku z tym, że wszystkie te metody mają swoje ograniczenia, dopiero ich łączne zastosowanie daje menadżerom bardziej kompletny i zbilansowany obraz zagrożeń.

Po przeprowadzeniu oceny ryzyka omówionej powyżej, w każdej placówce ochrony zdrowia należy ocenić hierarchie produktów leczniczych wymienione w kolejności zagrożeń związanych z rekonstytucją. W oparciu o taki zhierarchizowany układ kierownictwo placówki ochrony zdrowia powinno podjąć i udokumentować decyzję, które produkty lecznicze winny być rekonstruowane w aptece, a które można bezpiecznie przygotowywać w obszarach klinicznych. Należy prowadzić regularne przeglądy hierarchii i ponowne oceny ryzyka (patrz punkt 5). W sytuacji, kiedy rekonstytucja realizowana jest w obszarach klinicznych, osoba odpowiedzialna winna zatwierdzić standardowe procedury operacyjne i zapewnić, że personel odpowiedzialny za rekonstytucję jest prawidłowo przeszkolony.

Menadżer obszaru klinicznego wraz z osobą odpowiedzialną wini nadzorować proces oceny ryzyka i wspólnie zatwierdzić ocenę ryzyka (patrz Uwaga: „Lista kontrolna dotycząca identyfikacji, oceny i minimalizacji ryzyka związanego z rekonstytucją produktów leczniczych w obszarach klinicznych; w skrócie „Lista kontrolna”), a także przekazywać wyniki oceny do kierownictwa placówki ochrony zdrowia do dalszej decyzji.

3.4 Audyty

Wymaga się prowadzenia regularnych audytów, przy czym preferuje się audyty wewnętrzne, wszystkich aktywności związanych z produktami leczniczymi do podawania pozajelitowymi w placówkach ochrony zdrowia (sugeruje się audyty roczne). Celem tychże audytów jest usprawnianie procedury rekonstytucji (patrz punkt 5).

Szkolenie personelu w ramach prowadzonych audytów (kontrola wewnętrzna) zwiększa świadomość i zrozumienie przez personel problemów związanych z wpływem produktów leczniczych do podawania pozajelitowego na bezpieczeństwo pacjentów.

4. Minimalne wymagania (standardy) dotyczące rekonstytucji

Procedury rekonstytucji na obszarach klinicznych winny być opisane w systemie jakości. Szczególną uwagę poświęcić należy zapewnieniu, że wymienione poniżej problemy zostały kompleksowo opisane w dokumentach dostępnych dla właściwego personelu:

- ogólna procedura rekonstytucji obejmująca zagadnienia ogólne, takie jak procedury aseptyczne, higiena, specjalne wymagania dotyczące ubioru; polityka dotycząca niezależnej kontroli, wymagania natychmiastowego zastosowania itd.;
- szczegółowe instrukcje bezpiecznej rekonstytucji poszczególnych produktów leczniczych, np. ulotka zatwierdzona przez organ kompetentny (poradnik podawania pozajelitowego, patrz punkt 3.2);
- procedury znakowania produktu leczniczego po rekonstytucji, jeśli osoba odpowiedzialna za przeprowadzenie rekonstytucji przekazuje produkty innym osobom; ma to na celu zapewnienie, że recepta, produkt (aktywne substancje farmaceutyczne, dawka; czas trwania podawania produktu leczniczego po rekonstytucji) oraz dane pacjenta (imię i nazwisko) są poprawne, a procedura rekonstytucji jest możliwa do prześledzenia (dane osoby odpowiedzialnej za rekonstytucję);
- system dokumentowania poszczególnych rekonstytucji, w tym przeprowadzone obliczenia, jeśli dotyczy;

- wykaz produktów leczniczych (nazwa generyczna i handlowa, o ile dotyczy, moc, opakowanie, dawka), które można poddać rekonstytucji w obszarze klinicznym pod warunkiem spełnienia tych wymagań minimalnych;
- udokumentowana ewidencja kompetencji personelu odpowiedzialnego za rekonstytucję produktów leczniczych (dokument potwierdzający kwalifikację każdej osoby zaangażowanej w procedurę rekonstytucji, zatwierdzony przez kierownictwo danego obszaru klinicznego).

W sytuacji nie spełnienia wyżej wymienionych wymagań przez dany obszar kliniczny, nie należy w tymże obszarze realizować procedury rekonstytucji (patrz punkt 3.2).

Jako regułę uznaje się, że rekonstytucję leków uznanych za niebezpieczne lub stanowiących zagrożenie, np. leki cytotoksyczne, określone leki biologiczne (w szczególności przeciwciała monoklonalne) lub produktów leczniczych wymagających szczególnej uwagi w trakcie rekonstytucji (filtracja roztworów zawierających micelle, produkty powoli rozpuszczające się, określone nietrwale przeciwciała monoklonalne) należy prowadzić w kontrolowanych warunkach otoczenia w aptece lub pod pełną kontrolą farmaceuty. Wymóg ten może mieć także zastosowanie do innych produktów, np. określonych leków biologicznych i produktów stosowanych w terapii genowej w zależności od poziomu ryzyka, jakie stwarzają one dla operatorów.

Produkty lecznicze należy rekonstruować w obszarze klinicznym w taki sposób, aby czas od przygotowania do podania lub zastosowania był możliwie jak najkrótszy.

Produkty po rekonstytucji należy procedować i przechowywać zgodnie z ChPL. Inne warunki procedowania i przechowywania są dopuszczalne wyłącznie, jeśli jest to uzasadnione i poza odpowiedzialnością producenta. Produkty lecznicze rekonstruowane w obszarach klinicznych należy przechowywać zgodnie z ChPL. W przeciwnym wypadku ograniczenia związane z przechowywaniem są dopuszczalne wyłącznie pod warunkiem, że dostępne są stosowne dane potwierdzające stabilność.

5. Zarządzanie ryzykiem związanym z rekonstytucją w obszarach klinicznych

W celu minimalizacji ryzyka, na jakie narażeni są pacjenci ze strony produktów leczniczych rekonstruowanych w obszarach klinicznych, podjąć należy następujące aktywności związane z zasadami zarządzania ryzykiem:

- identyfikacja ryzyka;
- ocena ryzyka;
- zarządzanie ryzykiem;
- akceptacja ryzyka;
- przegląd ryzyka.

5.1 Identyfikacja ryzyka

Opisane poniżej sytuacje należy rozważać jako całość, w związku z czym obarczone ryzykiem: Zagrożenia związane ze złożonymi procedurami rekonstytucji wymieniono poniżej i uwzględniono w Liście kontrolnej (patrz Uwaga). Nie jest to wyczerpująca lista i każdą procedurę rekonstytucji należy oceniać indywidualnie.

5.1.1 Zagrożenia związane z produktem i zagrożenia związane z procedurami rekonstytucji

5.1.1.1 Zanieczyszczenie mikrobiologiczne

- Złożona metoda rekonstytucji: im bardziej złożona jest metoda rekonstytucji, tym bardziej produkt leczniczy jest wrażliwy na zanieczyszczenie mikrobiologiczne.
- Procedura z wykorzystaniem systemu otwartego: jeśli produkt leczniczy nie jest podawany bezpośrednio po rekonstytucji przeprowadzonej w obszarach klinicznych, co jest rozwiązaniem idealnym, ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego wzrasta.

5.1.1.2 Niewłaściwy skład

- Zastosowanie koncentratu: w sytuacji, kiedy przed użyciem wymagane jest dalsze rozcieńczenie (po rekonstytucji), jak to ma miejsce w przypadku roztworów elektrolitów, ryzyko niewłaściwego składu wzrasta:
 - skomplikowane obliczenia: im bardziej skomplikowane są obliczenia, tym większe jest ryzyko związane z niewłaściwym składem;
 - wszelkie obliczenia dotyczące przygotowania składające się z więcej niż jednego etapu;
 - wszelkie obliczenia dotyczące przygotowania do podania składające się z więcej niż jednego etapu;
 - konieczność konwersji jednostki, w jakiej określono wielkość dawki;
 - złożone frakcje lub dane liczbowe z miejscami po przecinku;
 - konieczność uwzględnienia przesunięć wartości;
 - produkt leczniczy w postaci sproszkowanej wymagającej rozpuszczenia, jako element procesu rekonstytucji.
 - w sytuacji, kiedy suchy proszek musi zostać poddany rekonstytucji z użyciem rozpuszczalnika, istnieje ryzyko, że proszek nie rozpuści się w całości przed podaniem produktu, co może prowadzić do niewłaściwego składu i ryzyka zanieczyszczenia cząsteczkowego.

Podział komponentów z fiolki lub kilku fiolek: w sytuacji, kiedy pojawia się konieczność wykorzystania części zawartości fiolki lub ampułki lub więcej niż jednej fiolki lub ampułki, zwiększa się ryzyko niewłaściwego składu, gdyż konieczne jest odmierzanie pojemności.

5.1.2 Zagrożenia dla personelu realizującego procedurę rekonstytucji (patrz punkt 4)

5.1.3 Ryzyko związane z aktywnością farmakologiczną

Określone produkty lecznicze do podawania pozajelitowego, w sytuacji stosowania niezgodnie z przeznaczeniem, stwarzają poważne zagrożenia uszczerbku na zdrowiu pacjenta. Ryzyko dla pacjenta zależy od aktywności farmakologicznej produktu leczniczego.

5.2 Ocena ryzyka

W celu identyfikacji właściwych zagrożeń zastosować można Listę kontrolną (patrz Uwaga). Niniejsza procedura ułatwi klasyfikowanie produktów na takie, które wiążą się z większym ryzykiem (kiedy to należy unikać rekonstytucji w obszarach klinicznych, chyba że wdrożone zostaną stosowne środki minimalizacji ryzyka - patrz poniżej). Produkty obciążone mniejszym zagrożeniem można bezpiecznie przygotowywać w obszarach klinicznych, pod warunkiem, że wymagania minimalne opisane w punkcie 4 są spełnione.

Określone zagrożenia są na tyle istotne, że produkt nie może być rekonstruowany w obszarze klinicznym i musi być dostarczany w postaci RTA, np. cytotoksyczne produkty lecznicze.

Dopuszczalne są alternatywne metody oceny ryzyka, pod warunkiem, że spełnione są również rygorystyczne kryteria.

W celu obniżenia nakładów pracy podobne produkty lecznicze można oceniać jako grupę. Uzależniono to będzie od produktów leczniczych oraz od sytuacji w danym obszarze klinicznym.

5.3 Zarządzanie ryzykiem

Bez względu na wyniki oceny ryzyka, we wszystkich przypadkach celem winno być obniżenie poziomu ryzyka związanego z procedurą rekonstytucji. Poniżej wymieniono sugerowane metody redukcji ryzyka, które należy rozważyć w celu minimalizacji zagrożeń związanych z rekonstytucją leków do podawania pozajelitowego:

- dostarczanie produktów do podawania pozajelitowego w postaci RTA lub RTU - pozwoli to zminimalizować wszelkiego rodzaju zagrożenia związane z rekonstytucją i ułatwi podawanie leku. Produkty te można albo przygotowywać w aptece, albo nabywać w takiej postaci. Jest to idealne rozwiązanie w kontekście zarządzania ryzykiem;
- uproszczenie i racjonalizacja liczby i postaci produktów leczniczych do podawania pozajelitowego. O ile jest to możliwe, należy zredukować liczbę stężeń / mocy najbardziej ryzykownych produktów, co pozwoli obniżyć ryzyko związane z dobraniem niewłaściwego leku;
- stosowanie najbardziej odpowiednich rozmiarów fiołki/ampułki i najbardziej właściwego stężenia. Ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego jest mniejsze w przypadku fiołek niż ampulek, ponieważ produkt znajduje się w systemie zamkniętym. W celu redukcji ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych należy, o ile jest to możliwe, stosować fiołki. Stosowanie najwłaściwszego rozmiaru opakowania oraz właściwych stężeń zredukuje konieczność usuwania części zawartości, co z kolei wiąże się koniecznością dokonywania pomiarów objętości. Wszystko to zmniejszy złożoność procedury oraz zagrożenie związane z niewłaściwym składem;
- jeśli rekonstytucja odbywa się w systemie otwartym, należy rozważyć, czy możliwe jest zastosowanie takiego wyposażenia, które umożliwi rekonstytucję w systemie zamkniętym;
- stosowanie systemów podwójnej kontroli - niezależna kontrola dokonywana przez inną osobę i/lub stosowanie oprogramowania kontrolującego wielkość dawki w pompach strzykawkowych typu „Smart” oraz przyrządach do podawania ze strzykawki pozwoli zredukować ryzyko błędu obliczeniowego i niewłaściwego składu;
- stosowanie przyrządów do obliczania wielkości dawki - na przykład schematy dawkowania w oparciu o masę ciała eliminują konieczność dokonywania obliczeń. Zmniejszy to ryzyko błędu obliczeniowego i niewłaściwego składu;
- udostępnianie dodatkowych wytycznych w zakresie sporządzania recept, rekonstytucji i podawania tych leków, które zostały uznane za leki do podawania pozajelitowego o zwiększonym ryzyku. Pozwoli to obniżyć wszystkie rodzaje zagrożeń;
- stosowanie wyposażenia ochronnego w obszarach klinicznych. Pozwoli to zmniejszyć ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych samego produktu oraz, w określonych sytuacjach, personelu odpowiedzialnego za realizację rekonstytucji. Jako wymóg minimalny zaleca się, aby w obszarach klinicznych przeznaczyć osobne pomieszczenie na potrzeby rekonstytucji;
- rozważyć stosowanie wstępnie nadrukowanych recept lub naklejek - pomoże to zapewnić, że informacja o zaleceniach dotyczących rekonstytucji i podania produktów leczniczych o podwyższonym ryzyku będzie jasna i zrozumiała;

- stosowanie lokalnie obowiązujących protokołów, opisujących niezarejestrowane stosowanie leków do podawania pozajelitowego;
- stosowanie formularza lub listy kontrolnej do monitorowania infuzji - pomoże to zapewnić, że infuzje są monitorowane i zmniejszy ryzyka dla pacjenta. O ile jest to możliwe, formularz lub listę kontrolną należy włączyć do dokumentacji pacjentów przyjmujących infuzje dożylną związane ze zwiększonym zagrożeniem, lub na obszarach klinicznych, na których procedury rekonstytucji nie są realizowane często;
- zachęcanie profesjonalnych pracowników do tworzenia otwartego i przyjaznego środowiska pracy, w którym akceptuje się brak pewności jako uzasadnienie do szukania i uzyskiwania pomocy.

Wszystkie wyżej wymienione metody redukcji ryzyka należy rozważyć dla wszystkich etapów rekonstytucji, a te, które okażą się właściwe i praktyczne należy wdrożyć do stosowania.

5.4 Akceptacja ryzyka

Po zidentyfikowaniu wszystkich zagrożeń stwierdzonych dla konkretnej procedury rekonstytucji oraz po redukcji tych zagrożeń (patrz punkt E z listy kontrolnej poniżej), pozostaje „ryzyko resztkowe” związane z rekonstytucją. Produkty lecznicze wymagające rekonstytucji należy sklasyfikować zgodnie z poziomem ryzyka resztkowego, przy uwzględnieniu wybranych metod redukcji ryzyka. Produkty obciążone dużym ryzykiem resztkowym nie powinny być rekonstruowane w obszarach klinicznych i należy w takim wypadku rozważyć zastosowaniem rozwiązań alternatywnych, np. stosowanie produktów dostarczanych w formie RTA lub przygotowywanie tych produktów w aptece (patrz punkt 3.2).

5.5 Przegląd ryzyka

Należy prowadzić regularne przeglądy wszystkich zagrożeń, których nie udało się wyeliminować (sugeruje się przeglądy nie rzadziej niż raz do roku), co ma zapewnić aktualizację bazy danych placówki ochrony zdrowia w zakresie najbardziej właściwej lokalizacji dla konkretnej procedury rekonstytucji. W porównaniu z poprzednim przeglądem możliwe może okazać się zastosowanie dodatkowych metod redukcji ryzyka. Na przykład, przemysł farmaceutyczny może zarejestrować produkt leczniczy w postaci RTA. Placówka ochrony zdrowia może też wejść w posiadanie środków redukcji ryzyka zastosowanych w innych placówkach, które można wdrożyć u siebie.

Uwaga: Lista kontrolna na potrzeby identyfikacji, oceny i redukcji ryzyka związanego z rekonstytucją produktów leczniczych w obszarach klinicznych.

Produkt:	Obszar kliniczny:	Ocenę przeprowadził:	Data:
----------	-------------------	----------------------	-------

	I. Ryzyka	Ocena
	Zagrożenia związane z produktem	
A	Zanieczyszczenie mikrobiologiczne	
A1	Czy proces rekonstytucji jest procesem złożonym ? – Procedura składa się z więcej niż pięciu bez-dotykowych manipulacji; – Rekonstytucja wiąże się ze złożoną techniką, jak: transfer strzykawki wkastrzykawką, filtrowanie.	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
A2	Czy produkt jest wrażliwy na zanieczyszczenie mikrobiologiczne ? np. propofol	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
A3	Czy rekonstytucja odbywa się w ramach procedury systemu otwartego ?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
A4	Czy produkt leczniczy będzie przechowywany, tzn. nie zostanie zużyty	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>

	bezpośrednio po przygotowaniu?	
B	Niewłaściwy skład	
B1	Czy w procesie rekonstrukcji stosowany jest produkt leczniczy w postaci koncentratu ? np. nie zaleca się powolnego wstrzykiwania bolusa	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
B2	Czy procedura rekonstrukcji wymaga zastosowania złożonych obliczeń ? – <i>Wszelkiego rodzaju obliczenia wykonywane na potrzeby przygotowania produktu składające się z więcej niż jednego kroku (np. podwójne rozcieńczenie lub seria rozcieńczeń);</i> – <i>Wszelkiego rodzaju obliczenia wykonywane na potrzeby przygotowania produktu do podania składające się z więcej niż jednego kroku (np. mg/kg/godz. (z wyłączeniem obliczeń wagowych, w których obliczenia stanowią element etapu przygotowywania receptury);</i> – <i>Konieczność konwersji dawki (np. mg na mmol lub % na mg);</i> – <i>Wykorzystanie złożonych frakcji lub liczb z miejscami po przecinku mg/godz. lub mg/dobę podawane z użyciem strzykawki sterowanej, np. w opiece paliatywnej;</i> – <i>Konieczność uwzględnienia przesunięcia wartości.</i>	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
B3	Czy produkt leczniczy poddawany rekonstrukcji ma postać proszku, liofilizatu, zawiesiny lub emulsji ?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
B4	Czy w procedurze rekonstrukcji stosuje się część zawartości fiolki lub ampułki , lub więcej niż jedną fiolkę lub ampułkę? np.: konieczność pobrania 5ml z fiolki o pojemności 10ml, lub konieczność pobrania produktu z czterech ampulek o pojemności 5ml do pojedynczej dawki	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
C	Zagrożenia dla personelu	
C1	Czy produkt jest cytotoksyczny ? np. wszystkie procedury rekonstrukcji wymagające techniki aseptycznej, higieny i specjalnych warunków w zakresie odzieży ochronnej; polityka niezależnej kontroli, wymóg stosowania bezpośrednio po przygotowaniu; – <i>Udokumentowana ewidencja kompetencji personelu odpowiedzialnego za rekonstrukcję produktów leczniczych (dokument potwierdzający kwalifikację każdej osoby odpowiedzialnej za rekonstrukcję, zatwierdzony przez kierownictwo danego obszaru klinicznego)</i>	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
C2	Czy produkt jest niebezpieczny w inny sposób ? np. substancje biologiczne	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
D	Zagrożenia związane z farmakologiczną aktywnością produktu leczniczego	
D1	Czy stosowanie produktu wiąże się ze specjalnym zagrożeniem terapeutycznym lub farmakologicznym? <i>np. insulina, opiaty</i>	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
E	Inne rodzaje zagrożeń nie wymienione powyżej	
E1	Procedura rekonstrukcji dłuższa niż zwykle.	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
E2	Niestabilna substancja czynna wymagająca szczególnych środków ostrożności w trakcie rekonstrukcji lub stosowania produktu leczniczego (np. przeciwciała monoklonalne)	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
E3		Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
	II. Aktualnie stosowane metody redukcji ryzyka	
a	Czy w obszarze klinicznym dostępne są produkty w postaci RTA lub RTU?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
b	Czy stosuje się najprostsze rozwiązania w zakresie stężeń / mocy / postaci dla podawanych produktów leczniczych?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
c	Czy stosuje się najodpowiedniejsze pojemności fiolek / ampulek i stężeń?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
d	Czy stosuje się przyrząd, który umożliwia zastąpienie systemu otwartego	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>

	systemem zamkniętym?	
e	Czy wdrożono etap niezależnej kontroli przez inną osobę i/lub oprogramowanie do kontroli wielkości dawki?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
f	Czy dostępne są przyrządy do obliczania wielkości dawki? np. schematy dawkowania w oparciu o masę ciała	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
g	Czy dla produktów leczniczych o podwyższonym ryzyku dostępne są dodatkowe wytyczne?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
h	Czy dostępne jest wyposażenie ochronne? np. izolator	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
i	Czy dostępne są wstępnie wydrukowane etykiety?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
j	Czy w przypadku stosowania produktów w niezarejestrowanym zakresie dostępne są zatwierdzone lokalnie protokoły?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
k	Czy stosuje się formularz monitorowania infuzji lub listę kontrolną?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
l	Czy spełnione są wszystkie wymagania opisane w dokumentacji (ChPL, ulotka)?	Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>
III. Czy produkt może być rekonstruowany w obszarze klinicznym: TAK / NIE Uzasadnienie decyzji:		

Instrukcja stosowania listy kontrolnej do oceny ryzyka

1. Wszystkie zagrożenia związane z rekonstrukcją danego produktu leczniczego (lub grupy podobnych produktów leczniczych) w danym obszarze klinicznym należy zidentyfikować zaznaczając „tak”, jeśli dotyczy.
2. W oparciu o zidentyfikowane ryzyka i wdrożone metody redukcji ryzyka, tzn. ryzyko resztkowe, menadżer obszaru klinicznego wraz z osobą odpowiedzialną winni wspólnie stwierdzić, czy produkt może być rekonstruowany w danym obszarze klinicznym, wraz z podaniem uzasadnienia podjętej decyzji. Decyzję wraz z uzasadnieniem należy udokumentować na liście kontrolnej (patrz punkt 5.4 Akceptacja ryzyka).
3. Etapy I - III winien zrealizować farmaceuta, który winien podpisać się w polu „ocenę przeprowadził” i wpisać datę w stosownym polu w górnej części formularza.
4. Lista kontrolna winna zostać podpisana przez menadżera obszaru klinicznego oraz osobę odpowiedzialną nadzorującą ocenę.
5. Wypełniony formularz należy uzupełnić o datę, kiedy przeprowadzić należy przegląd oceny ryzyka (sugerowany okres to co najmniej raz do roku) (patrz punkt 5.2 Przegląd ryzyka).
6. Wypełnioną listę kontrolną dotyczącą procesu przeglądu ryzyka należy przechowywać w dokumentacji znajdującej się w obszarze klinicznym.
7. Listę kontrolną dotyczącą przeglądu ryzyka, którą zastąpiono należy stosownie oznaczyć i przechowywać na potrzeby audytu.