



VSEBINA

Vpliv hipoksije na delovanje zdravil

Pomen neposrednega obveščanja strokovne javnosti na področju farmakovigilance

Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini

Nacionalni bilten o zdravilih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, SI-1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc

Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak,

Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik,

Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj,

Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

VPLIV HIPOKSIJE NA DELOVANJE ZDRAVIL

prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.; prof. dr. Stanislav Šuškovič, dr. med.

Bolnišnica Golnik

Uvod

Kisik se preko dihal in krvotoka razporedi po telesu. Ob tem se parcialni tlak kisika, ki je v pljučih približno 13 kPa, zmanjša na 2,6–3,9 kPa v skeletni miškulaturi ali na 6,4–8,6 kPa v možganih. V jetrih je pO₂ okoli 13 kPa v arteriji hepatis in le 3,9–5,2 kPa v ven-skih sinusoidih.

Ni pojasnjeno, kako celice zaznavajo za njih normalno raven kisika. Vsekakor pa nastopi celična hipoksija, ko se pritisk kisika zmanjša pod to za posamezno celico posebno »normalno« mejo. Vzrokov hipoksije je veliko. Eno od zanimivih področij raziskav je hipoksija, ki nastane v rakavem tkivu.

Sicer so verjetno veliko bolj znani vzroki hipoksije kardiovaskularne bolezni, ateroskleroza, možganska ali srčna kap ter različne bolezni pljuč. Pri diabetikih se rane slabše celijo zaradi okvare mikrovaskulature in zato hipoksičnega okolja.

Kako se telo odzove na hipoksijo?

Primarni mehanizem je odziv ter transkripcijske regulacije zares številnih (na tisoče) za hipoksijo odzivnih genov (1–3). Najbolj preučevana je bila družina transkripcijskih genov imenovanih HIF (*hypoxia-inducible factors*) ki sodelujejo s HRE (*hypoxia-responsive element*), ki je v regulatornih predelih tarčnih genov. Ta mehanizem je najprej dokazan na primeru eritropoetina, katerega gen je za faktor 100 upreguliran pri hipoksiji (4,5). Pozneje so odkrili več kot 70 tarčnih genov, ki jih uravnava HIF.

Prilagoditev na hipoksijo in s tem povezanim preživetjem je med drugim vezana na aktiviranje sistema HIF, ki omogoča ekspresijo različnih varovalnih mehanizmov, kot so VEGF, EPO ali

glikolitičnih encimov. Ti pa lahko po drugi strani povzročijo celično smrt. Ali se bo hipoksična epizoda prevesila v preživetje ali v smrt celice, je večinoma odvisno od uravnavanja stabilnosti HIF ter s tem povezane aktivnosti HIF.

Hipoksija in farmakoterapija

Hipoksija lahko modificira številne procese v farmakokinetiki ali farmakodinamiki številnih zdravil.

Vsekakor so dovolj dobro znani vplivi hipoksije na upočasnitev očistka teofilina, tolbutamida ali etanola (6–9). Te in podobne ugotovitve nas opozarjajo na popolnoma stvarne možnosti zastrupitev ali na zmanjšano farmakološko učinkovitost zdravil ter na nujnost spremembe terapevtskega pristopa ob tkivni hipoksiji.

Hipoksija lahko vpliva na učinkovitost zdravil s spremembo distribucije perfuzije posameznih delov telesa, ki se ob hipoksiji rada sproži. Jetra so mesto metabolizma večine zdravil. Sprememba jetrnega krvnega obtoka lahko to njihovo funkcijo pomembno spremeni. Še posebno če se zavedamo, da je jetrni metabolizem številnih zdravil predvsem odvisen od jetrnega pretoka in ne od količine jetrnih encimov (10). Pri tem ne smemo pozabiti, da je kisik pomemben »kofaktor« za uspešno razgradnjo zdravil ali toksinov. V hipoksičnih jetrih je zato razgradnja zdravil še toliko bolj omejena.

Anksiolitik panadiplon je hepatotoksičen samo pri jetrni hipoksiji.

(11).

Zmanjšan hepatični krvni pretok ima morda še največji učinek pri zdravilih, ki se v jetrih intenzivno presnavljajo. Primer je heksobarbital, ki pri hipoksiji pomembno podaljša anestetični učinek (12).

Hipoksija in kemoterapija

Zanimivo spoznanje je bilo, da so hipoksične maligne celice precej manj občutljive za učinke radioterapije (13). Vendar celična hipoksija tudi zmanjšuje učinke kemoterapije. Teoretičnih razlo-

gov je veliko in jih ne bi podrobneje naštevali. Toda ponuja se ideja, da je treba pri bolnikih z rakom in sočasnimi boleznimi, ki povzročajo hipoksijo, tudi zaradi uspešnejše obravnave raka (radio- in kemoterapija) stremeti k optimalni obravnavi in odpravljanju hipoksije.

Posebni primeri učinkov hipoksije

Hipoksična tkiva lahko postanejo bolj ali manj dovzetna za učinek zdravila. Spremeni se tudi farmakokinetika zdravila: absorpcija v prebavilih ali mišicah ter izločanje skozi ledvice in jetra (zadnje zaradi slabše prekrvavitve in tudi zaradi spremenjene aktivnosti jetrnih encimov). Zanimivo je, da v literaturi najdemo zelo pičle podatke o farmakodinamiki in farmakokinetiki zdravil v razmerah hipoksemije. V nadaljevanju podajamo nekaj primerov.

Zdravim prostovoljcem so merili aktivnost nekaterih encimov citokroma P450 na nadmorski višini 0 in na višini 4500 metrov, kjer je zasičenost arterijske krvi s kisikom približno 87 %. Po 24 urah se je zelo malo zmanjšala aktivnost izooblik citokroma P450 CYP2D6 in CYP3A4, zaradi česar se upočasnijo inaktivacija sparteina in kortizola (14). Pri dlje trajajočem bivanju na takšni nadmorski višini se inducira encim CYP1A2, ki poveča očistek kofeina (15). Več raziskav je pokazalo, da se pri hipoksiji poveča tudi aktivnost izoforme CYP3A6. Hipoksemija pa ne prizadene druge faze biotransformacije zdravil (acetilacija, glikozilacija).

Pri novorojenčkih s sepsa, ki so imeli pO₂ pod 6,5 kPa, je bil razpolovni čas

odstranjevanja aminoglikozidnih antibiotikov iz plazme skoraj dvakrat daljši kot pri normoksemičnih bolnikih (16). Hipoksemija namreč lahko zmanjša tudi perfuzijo ledvic, skozi katere se aminoglikozidi izločajo.

V živalskih poskusih so pokazali, da huda hipoksemija zmanjša očistek diltiazema za 20 % in očistek fenitoina za 50 %, kar okrepi njun učinek (17). V raziskavi na psih so pokazali, da se med hipoksemijo in hiperkapnijo digoksin prerazporedi tako, da se ob enaki plazemski koncentraciji poveča njegova koncentracija v miokardu (18).

Pri obravnavi hipoksičnega bolnika moramo torej pričakovati spremenjen učinek zdravil, največkrat okrepljen, še posebno tistih, ki se intenzivno presnavljajo z jetrnimi encimi.

Sklep

Skleniti je treba, da sta v hipoksičnih pogojih farmakokinetika ali farmakodinamika pri številnih zdravilnih učinkovinah opazno spremenjeni. Zato preseneča, da je bilo opravljenih razmeroma malo farmakoloških raziskav, predvsem na ljudeh, ki bi obravnavale vpliv hipoksije na učinkovanje zdravil.

Literatura

1. Sonna, L. A., Cullivan, M. L., Sheldon, H. K., Pratt, R. E., & Lilly, C.M. (2003). Effect of hypoxia on gene expression by human hepatocytes (HepG2). *Physiol Genom* 12, 195-207.
2. Vengellur, A., Woods, B. G., Ryan, H. E., Johnson, R. S., & LaPres, J. J. (2003). Gene expression profiling of the hypoxia signaling pathway in hypoxia inducible factor 1 null mouse embryonic fibroblasts. *Gene Exp* 11, 181-197.
3. Vengellur, A., Phillips, J. M., Hogenesch, J. B., & LaPres, J. J. (2005). Gene expression profi-

- ling of hypoxia signaling in human hepatocellular carcinoma cells. *Phys Genom* 22, 308-318.
4. Beck, I., Ramirez, S., Weinmann, R., & Caro, J. (1991). Enhancer element at the 3'-flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene. *J Biol Chem* 266, 15563-15566.
5. Pugh, C. W., Tan, C. C., Jones, R. W., & Ratcliffe, P. J. (1991). Functional analysis of an oxygen regulated transcriptional enhancer lying 3' to the mouse erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 10553-10557.
6. Sotaniemi, E., Arvela, P., & Huhti, E. (1971). Increased clearance of tolbutamide from the blood of asthmatic patients. *Ann Allergy* 29, 139-141.
7. Sotaniemi, E., Arvela, P., Huhti, E., & Koivisto, O. (1971). Half-life of tolbutamide in patients with chronic respiratory failure. *Eur J Clin Pharmacol* 4, 29-31.
8. Cusack, B. J., Crowley, J. J., Mercer, G. D., Charan, N. B., & Vestal, R. E. (1986). Theophylline clearance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease receiving supplemental oxygen and the effect of acute hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 133, 1110-1114.
9. Gavalakis, J., du Souich, P., & Sharkawi, M. (1999). Acute moderate hypoxia reduces ethanol elimination in the conscious rabbit. *Toxicology* 137, 109-116.
10. Nies, A., Shand, D., & Wilkinson, G. (1976). Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1, 135-155.
11. Bacon, J., Cramer, C., Petrella, D., Sun, E., & Ulrich, R. (1996). Potentiation of hypoxic injury in cultured rabbit hepatocytes by the quinoxalines anxiolytic, panadiplon. *Toxicology* 108, 9-16.
12. Roth, R., & Rubin, R. (1976a). Comparison of the effect of carbon monoxide and of hypoxic hypoxia. I. In vivo metabolism, distribution and action of hexobarbital. *J Pharmacol Exp Ther* 199, 53-60.
13. Teicher, B. A. (1995). Physiologic mechanisms of therapeutic resistance. Blood flow and hypoxia. *Hematol Oncol Clin North Am* 9, 475-506.
14. Jurgens G, Christensen HR, Brøsen K, Sonne J, Loft S, Olsen NV. Acute hypoxia and cytochrome P450-mediated hepatic drug metabolism in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71; 214-20
15. Kammimori GH, Eddington ND, Hoyt RW, Fulco CS, Lugo S, Durkot MJ, et al. Effects of altitude (4300m) on the pharmacokinetics of caffeine and cardio-green in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 167-70.
16. Myers MG, Roberts RJ, Mirhij NJ. Effects of gestational age, birth weight, and hypoxemia on pharmacokinetics of amikacin in serum of infants. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1977: 1027-1032
17. Effect of hypoxia on cytochrome P450 activity and expression. *Curr Drug Metab*. 2004; 5: 257-71.
18. Influence of hypoxemia and respiratory acidosis on the plasma kinetics and tissue distribution of digoxin in the conscious dog. *Can J Physiol Pharmacol*. 1985; 63: 72-7.

Zdravila, pri katerih je v SmPC posebno opozorilo glede uporabe pri hipoksemičnih bolnikih

| Učinkovina | Opozorilo |
|----------------------|---|
| metildigoksin | Povečana občutljivost za nastanek stranskih učinkov metildigoksina pri hipoksiji. |
| metformin | Nevarnost nastanka laktoacidoze pri hipoksiji. |
| gliceriltrinitrat | lahko poslabša stanje hipoksemije pri bolnikih s pljučnim obolenjem, zaradi možnega povečanja krvnega pretoka v hipoventiliranih alveolarnih predelih (nastanek pljučnega šanta). |
| bupivakain | Hipoksija poveča in razširi toksične učinke lokalnih anestetikov. |
| aminofilin, teofilin | Bolnikom s hipoksemijo je treba odmere teofilina zmanjšati. |

Pomen neposrednega obveščanja strokovne javnosti na področju farmakovigilance

Milena Radoha Bergoč, mag. farm.

Javna agencija RS za zdravila
in medicinske pripomočke

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (zdravnike, farmacevte in druge zdravstvene delavce) t. i. **DHPC** (*Direct Healthcare Professional Communication*) je v regulativi zdravil definirano kot informacija, ki je za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravil poslana neposredno zdravstvenim delavcem. Regulativne smernice, ki urejajo področje tovrstnega obveščanja, podajajo navodila glede vsebine in oblike obvestil in opredeljujejo razmere, v katerih je obveščanje z DHPC potrebno. Določajo odgovornosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, nacionalnih agencij za zdravila in Evropske agencije za zdravila.

Namen obveščanja je zagotoviti ustrezno in pravočasno informiranje strokovne javnosti o novih spoznanjih, priporočilih in ukrepih za varno in učinkovito uporabo zdravil. Namen je omogočiti strokovnemu delavcu ustrezno ukrepanje in posredovanje takojšnjih in zadostnih informacij bolniku v dialogu zdravstveni delavec–bolnik. Priprava neposrednega obvestila za zdravstvene delavce zahteva sodelovanje med imetnikom dovoljenja za promet in regulativnimi organi za zdravila. V postopku ocene tveganja in priprave obveščanja sodelujejo vse države članice v okviru delovnih skupin in znanstvenih odborov Evropske agencije za zdravila - EMEA (Delovna skupina za farmakovigilanco – PhVWP in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini – CHMP).

Regulativne smernice glede vsebine neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC) podajajo glavna navodila, na primer:

- navesti je treba razloge za pošiljanje obvestila;
- sporočilo DHPC mora biti razumljivo in jedrnato, nova informacija mora biti predstavljena v povezavi s celotnim varnostnim profilom zdravila in koristimi za zdravljenje ter ne sme zavajati;

- vključena mora biti tudi vsebina sporočila, ki je bilo ali bo posredovano širši javnosti;
- DHPC ne sme vsebovati informacij, ki so promocijske narave
- vsebovati mora poziv zdravstvenim delavcem k poročanju o neželenih učinkih zdravila v skladu z nacionalnim sistemom za poročanje;
- navesti je treba podatke o kontaktih za morebitna dodatna vprašanja.

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC) se uporablja za neposredno obveščanje o nujnih ukrepih, povezanih z varnostjo zdravil v primeru:

- odvzema dovoljenja za promet z zdravilom, začasnega odvzema dovoljenja za promet z zdravilom ali odpoklica zdravila s trga zaradi farmakovigilančnih razlogov;
- pomembnih sprememb v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki jih je treba obravnavati kot nujni varnostni ukrep (npr. dopolnitev z novimi kontraindikacijami, opozorili, zmanjšanje priporočenih odmerkov, omejitev indikacij, omejitev predpisovanja);
- končanega t. i. napotitvenega postopka (*referral*), ki je bil sprožen zaradi varnostnih (farmakovigilančnih) razlogov in je prinesel pomembne spremembe SmPC;
- drugih ukrepov za varno in učinkovito uporabo zdravila na zahtevo organa, pristojnega za zdravila;
- kadar se pri oceni razpoložljivih podatkov ali novo pridobljenih podatkov o varnosti (iz rednega spremljanja zdravila oziroma spontanega poročanja neželenih učinkov ter iz postmarketinških kliničnih preiskovanj) ugotovi, da gre za pomembno spremembo razmerja med koristjo in tveganjem npr.:
 - ♦ ugotovijo se nova tveganja ali zazna večja pogostnost in resnost že znanih neželenih učinkov in se zato sprejmejo regulativni ukrepi,
 - ♦ podatki kažejo, da zdravilo ni učinkovito, kot je bilo ocenjeno,
 - ♦ podatki kažejo, da so tveganja večja kot pri uporabi drugih podobnih zdravil,
 - ♦ so znani novi podatki glede dejavnikov tveganja in priporočila, kako zmanjšati z njimi povezane neželene učinke,
 - ♦ ocena podatkov kaže na pomembno novo tveganje, ni pa še dovolj

podatkov za regulativne ukrepe; strokovno javnost se na to opozori in pozove k skrbnemu spremljanju in poročanju o neželenih učinkih.

Končno besedilo za posamezno državo vedno odobri nacionalni organ, pristojen za zdravila. Praviloma se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in organ, pristojen za zdravila, dogovorita glede vsebine in oblike sporočila, o prejemnikih in načrtu pošiljanja. V obvestilu je lahko navedeno, da je to poslano v soglasju z regulativnimi organi. Ciljna skupina oziroma seznam prejemnikov se določi glede na zdravilo ob upoštevanju načina/režima predpisovanja, indikacij in tveganja za javno zdravje. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pisemsko ovojnico označi z besedilom: **Pomembno obvestilo o varnosti zdravila**, kar opozori na pomembnost poslane informacije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko navede to opozorilo le, če je besedilo odobrila JAZMP in ni namenjeno označevanju drugih sporočil. K neposrednu obvestilu za zdravstvene delavce je lahko priložen povzetek glavnih značilnosti zdravila ali druga podpora literatura. Leta 2007 je bilo poslanih 24, leta 2008 pa 14 neposrednih obvestil strokovnim delavcem.

Vir:

Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, spletna stran

Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini

mag. Barbara Razinger Mihovec,
mag. farm.

Javna agencija RS za zdravila
in medicinske pripomočke

Dvajsetega septembra 2008 je začel veljati Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/08), ki je bil izdan na podlagi no-

vega Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08). Temeljno vodilo pri pripravi pravilnika je bilo zagotoviti tak pravni akt, ki bo prispeval k čim varnejši in pravilni terapiji, upoštevajoč dosedanje izkušnje zdravnikov in farmacevtov pri izvajanju doslej veljavnega pravilnika ter pripombe posameznikov, združenj in institucij, ki so sodelovali v javni razpravi.

V primerjavi z doslej veljavnim Pravilnikom o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS št. 59/03 in 114/03) prinaša predvsem naslednje novosti:

- določa pooblaščenim institucijam za izdajo uradno veljavnih receptnih obrazcev (ZZZS in IVZ);
- daje pravno podlago za predpisovanje zdravniških receptov v elektronski obliki;
- natančneje opredeljuje pravila za predpisovanje in izdajo zdravil na obnovljivi zdravniški recept;
- spremenjene in dopolnjene so določbe o največjih količinah zdravil s psihotropnimi in narkotičnimi učinkovinami, ki jih je mogoče predpisati in izdati na en recept;
- zdravil s psihotropnimi in narkotičnimi učinkovinami iz skupine II, IIIa in IIIc Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami se ne sme predpisovati na receptne obrazce, opredeljene v 210. členu Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja;
- določa pravila za shranjevanje in varovanje uradno pečatenih knjig evidenc o zdravilih, ki vsebujejo narkotične in psihotropne učinkovine, ter pravila za shranjevanje receptov in vodenje evidenc o vseh izdanih zdravilih;
- določa nekatere omejitve pri izdaji zdravil, za katera ni potreben zdravniški recept.

Pravilnik ima enako strukturo kot doslej veljavni pravilnik:

- prvi del določa merila za razvrščanje zdravil glede na način predpisovanja in izdajanja,
- drugi del določa pravila za predpisovanje zdravil na recept,
- tretji del pa določa pravila za izdajanje zdravil.

Merila za razvrščanje zdravil

Ta del pravilnika je namenjen zlasti predlagateljem vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter Javni agenciji za zdravila in medicinske pri-

pomočke (JAZMP), ki na predlog pristojne komisije za zdravila dokončno odloči o tem, ali se mora določeno zdravilo predpisovati in izdajati le na recept oziroma ali se sme izdajati tudi brez recepta.

Predpisovanje zdravil

Zdravila se smejo predpisovati samo na uradno veljavnih receptnih obrazcih, ki jih izdajata Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije – ZZZS (za zdravila, katerih stroški se delno ali v celoti krijejo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja) in Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije – IVZ (za zdravila, katerih stroški se ne krijejo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja), predpisovati pa jih smejo samo zdravniki z licenco na podlagi zakona, ki ureja zdravniško službo, in sicer lahko predpisujejo samo tista zdravila, ki se dajejo v promet na podlagi Zakona o zdravilih.

Recept mora poleg podatkov o bolniku vsebovati:

1. Lastniško (zaščiteno, tovarniško) ime zdravila ali splošno ime zdravila (mednarodno nelastniško ime, ki ga pogovorno imenujemo tudi generično ime). Zdravnik predpiše zdravilo s splošnim imenom, kadar meni, da ni pomembno, katero ustrezno zdravilo s seznama medsebojno zamenljivih zdravil dobi bolnik.
2. Farmacevtsko obliko in jakost zdravila (oba podatka je treba navesti tudi, če je zdravilo le v eni farmacevtski obliki in jakosti).
3. Količino zdravila, ki je praviloma izražena s številom originalnih pakiranj z navedenim številom enot, izjemoma pa je lahko izražena tudi samo s številom odmernih enot ali s številom dni zdravljenja. Njihovo število je treba vedno označiti tudi z besedami v oklepaju (tudi, če je predpisana samo ena škatlica zdravila). Če se količina zdravila izrazi s številom dni zdravljenja, mora biti število teh dni izpisano tudi z besedo.
4. Jasno in popolno navodilo o odmerjanju in načinu uporabe zdravila. Ne zadostujejo samo besede »po navodilu« ipd., razen v primerih sklica na pisno navodilo, ki ga zdravnik da uporabniku. Kadar se zdravilo predpiše le za občasno uporabo (po potrebi), je treba nave-

sti največji dnevni odmerek zdravila za zadevnega uporabnika, npr. »Ventolin inhalacijska suspenzija pod tlakom 1 vdih po potrebi ob težkem dihanju (največ 4-krat dnevno)«. Navodilo na receptu za zdravila, za katera je določeno, da jih aplicira zdravstveni delavec, mora imeti oznako »v roke zdravniku« (*ad manum medici*).

5. Če zdravnik predpiše presežen največji odmerek zdravila ali če predpiše drugačno odmerjanje, kot ga določa dovoljenje za promet z zdravilom in drugi predpisi, mora številke izpisati tudi z besedami in poleg te oznake dodati klicaj (!) ter se poleg njega podpisati.
6. Osebnostno številko zdravnika.
7. Lastnoročni podpis z osebnim žigom zdravnika in telefonsko številko zdravnika. Čeprav je bilo že v prejšnjem pravilniku določeno, da mora biti na receptu vedno navedena telefonska številka zdravnika, se v praksi pogosto dogaja, da tega podatka na receptu ni, kar precej otežuje komunikacijo med farmacevtom iz zdravnikom, če so potrebna dodatna pojasnila pri izdaji zdravila. Torej, treba je poskrbeti, da bodo žigi opremljeni tudi s telefonsko številko zdravnika oziroma telefonsko številko zdravnika pripisati na receptu.
8. Žig z imenom in naslovom javnega zdravstvenega zavoda oziroma pravne ali fizične osebe, ki opravlja zdravstveno dejavnost.

Zdravnik mora pacienta o predpisanem zdravilu ustrezno informirati, skupaj z možnostjo zamenjave v okviru seznama medsebojno zamenljivih zdravil in potrebnih doplačil.

Če zdravnik ne želi, da se na recept, na katerega je predpisal zdravilo, izda drugo ustrezno zdravilo s seznama medsebojno zamenljivih zdravil, mora to označiti z besedami »Ne zamenjaj!« in se poleg oznake podpisati. Zdravnik sme tako prepovedati zamenjavo le, kadar bi zamenjava lahko ogrozila uporabnikovo zdravje ali varnost.

Predpisovanje na obnovljivi recept

Obnovljivi recept je tisti, na katerega se sme zdravilo izdati večkrat. Na obnovljivi recept se smejo predpisati samo zdravila za dolgotrajno je-

manje ali za zdravljenje kroničnih ali ponavljajočih motenj ali bolezni, ki nimajo posebnega režima predpisovanja in izdaje ter zdravila, ki ne vsebujejo narkotičnih in psihotropnih snovi iz skupine II in III Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (na obnovljivi recept se torej ne smejo predpisovati npr. barbituratni in nebarbituratni hipnotiki in antiepileptiki, benzodiazepinski anksiolitiki in hipnotiki, stimulanši in anorektiki).

Zdravnik mora na obnovljivem receptu označiti »repetatur« ali »ponovi«, če želi, da se predpisano zdravilo na ta recept znova izda. Hkrati mora s številko in besedo označiti število zelenih ponovitev. Če npr. zdravnik označi »ponovi 2x (dvakrat)«, pomeni, da se zdravilo na isti recept lahko izda trikrat.

Pravilnik v primerjavi s prejšnjim določa, da obnovljivi recept velja samo za število predpisanih ponovitev oziroma največ leto dni od datuma predpisa. Če zdravnik poleg oznake »repetatur« ali »ponovi« ne navede števila ponovitev, se izdaja zdravila lahko ponovi le enkrat.

V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja se smejo zdravila na obnovljivi recept predpisovati v skladu s predpisi nosilca obveznega zdravstvenega zavarovanja (ZZSZ).

Predpisovanje na poseben zdravniški recept

Poseben zdravniški recept je recept v dveh istovetnih izvodih, pri čemer mora biti na drugem izvodu oznaka »kopija«. Na obeh izvodih posebnega recepta mora biti navedena zaporedna številka iz uradno pečatene knjige evidenc o izdanih zdravniških receptih, ki jo vodijo predpisovalci receptov, in zaporedna številka iz uradno pečatene knjige evidenc o izdanih zdravilih, ki jo vodijo lekarne.

Na poseben zdravniški recept se morajo zaradi tveganja nastanka odvisnosti predpisovati zdravila, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi iz skupine II, IIIa in IIIc Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami. Predpisovati jih smejo samo zdravniki, ki so registrirani v Republiki Sloveniji, in sicer v skladu s sprejetimi nacionalnimi usmeritvami za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom ter za zdravljenje kro-

nične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni.

Ta zdravila se ne smejo predpisovati na receptne obrazce iz 210. člena Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Posebni zdravniški recept veljata pet dni od datuma predpisa, pri čemer rok začne teči naslednji dan po predpisu.

V pravilniku so spremenjene in dopolnjene določbe o največjih količinah zdravil s psihotropnimi in narkotičnimi učinkovinami, ki jih je mogoče predpisati za enkratno izdajo za enega uporabnika v količinah za zdravljenje do 30 dni, in sicer so te količine spremenjene pri buprenorfinu, fentanilu in oksikodonu, dodane pa so količine za dronabinol, fenetilin, modafinil, tinkturo opija in tilidin.

O predpisovanju zdravil, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi iz skupine II, IIIa in IIIc Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami, morajo zdravniki voditi uradno pečateno knjigo evidenc o predpisovanju zdravil. Prav tako morajo voditi tudi uradno pečatene knjige evidenc o nabavi, porabi in zalogi teh zdravil. Za uradno pečatenje je pooblaščen Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Knjige evidenc je treba voditi na način, ki omogoča sledljivost. Varovane morajo biti pred morebitnimi zlorabami ali uničenjem. Shranjevati jih je treba vsaj pet let po datumu zadnjega vpisa o zdravilu, ki vsebuje narkotične in psihotropne snovi, v skladu s predpisi, ki urejajo varovanje arhiviranega gradiva.

Predpisovanje zdravil z režimom predpisovanja in izdaje H in ZZ

Zdravila na zdravniški recept z režimom predpisovanja in izdaje H se smejo predpisati samo na naročilnico.

Tudi zdravila na zdravniški recept z režimom predpisovanja in izdaje ZZ se praviloma predpisujejo na naročilnico. Na recept se smejo predpisati le izjemoma, če se zagotovi prenos zdravila od lekarne do javnega zdravstvenega zavoda oziroma pravne in fizične osebe, ki opravlja zdravstveno dejavnost, v ustreznih temperaturnih in drugih pogojih shranjevanja.

Izdajanje zdravil

Pooblaščen oseba v lekarni (farmacevt) mora izdati zdravilo, ki je predpisano na zdravniški recept, v skladu z določbami pravilnika za predpisovanje zdravil.

Zdravilo, ki je na seznamu medsebojno zamenljivih zdravil, lahko brez prejšnjega sporazuma z zdravnikom zamenja z ustreznim zdravilom s tega seznama, če zdravnik na receptu z besedami »Ne zamenjaj!« ni ustrezno označil, da zamenjava ni dovoljena, v naslednjih primerih:

- če je za predpisano zdravilo potrebno doplačilo, uporabnik oziroma prevzemnik pa zanj ni pripravljen plačati doplačila oziroma ne izkaže drugega ustreznega kritja, se predpisano zdravilo lahko zamenja z ustreznim cenejšim zdravilom s tega seznama;
- če pri veletrgovcih z zdravili predpisane zdravila ni mogoče dobiti.

V teh primerih mora farmacevt uporabnika oziroma prevzemnika seznaniti s predpisanim zdravilom in ustreznimi zdravili s seznama medsebojno zamenljivih zdravil.

Kadar je zdravilo predpisano s splošnim imenom, mora pooblaščen oseba uporabnika oziroma prevzemnika zdravila obvestiti o razpoložljivih medsebojno zamenljivih zdravilih in morebitnih doplačilih. Ustrezno zdravilo pooblaščen oseba izda sporazumno z uporabnikom oziroma prevzemnikom zdravila.

Pooblaščen oseba ne sme brez prejšnjega sporazuma z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo, izdati namesto predpisanega zdravila:

- podobnega zdravila, ki nima enake kakovostne in količinske sestave učinkovine v enaki farmacevtski obliki;
- zdravila, ki ni na seznamu medsebojno zamenljivih zdravil.

Če je na receptu predpisano odmerjanje neustrezno (npr. po navodilu, po potrebi), pooblaščen oseba za izdajo pa se o tem ne more ustrezno dogovoriti z zdravnikom, sme izdati le eno najmanjše pakiranje zdravila.

Če zdravnik pri predpisovanju lastniškega zdravila, ki je v prometu v različnih jakostih ali pakiranjih, ne navede jakosti ali pakiranja oziroma števila dni

zdravljenja, izda pooblaščen oseba predpisano zdravilo v najmanjši učinkoviti jakosti in v najmanjšem pakiranju.

Če gre za dvoumne primere, pooblaščen oseba na primeren način vrne recept zdravniku, ki je tak recept predpisal, oziroma uporabniku s potrebnim pojasnilom.

Pooblaščen oseba za izdajo zdravil lahko v skladu s predpisi nosilca obveznega zdravstvenega zavarovanja popravi podatke na administrativnem delu recepta.

Izdana količina zdravila, za katero ni potreben zdravniški recept, je za enega uporabnika praviloma največ tri pakiranja z najmanjšim številom enot oziroma eno pakiranje z večjim številom enot. Če pooblaščen oseba sumi, da gre za zlorabo, lahko zavrne izdajo zdravila, za katero ni potreben zdravniški recept.

Ob vsaki izdaji zdravila na recept ali brez recepta mora pooblaščen oseba uporabniku oziroma prevzemniku svetovati in ga seznaniti s pravilno in varno uporabo zdravila.

Sklep

Ker pravilnik predpisuje pravila za predpisovanje in izdajanje zdravil, ki so namenjena zagotavljanju pravilne in varne uporabe zdravil, bi ga morali dobro poznati vsi zdravniki in farmacevti in bi moral biti del obvezne literature v vsaki zdravniški ordinaciji in lekarni. Dosledno upoštevanje pravilnika bo prispevalo k racionalizaciji dela zdravstvenih delavcev, precej manj bo tudi nepotrebne obremenjevanja pacientov, ki se morajo zaradi neustrezno predpisanih receptov pogosto vračati k zdravniku.

KAJ JE POSEBEJ POMEMBNO PRI PREDPISOVANJU RECEPTOV:

Recept mora poleg ostalih podatkov vedno vsebovati:

- Ime zdravila
- Farmacevtsko obliko in jakost zdravila (oba podatka je treba navesti tudi, če je zdravilo le v eni farmacevtski obliki in jakosti).
- Količina zdravila mora biti vedno navedena tudi z besedami v oklepaju (tudi, če je predpisana samo ena škatlica zdravila).
- Jasno in popolno navodilo o odmerjanju in načinu uporabe zdravila. Ne zadostujejo samo besede »po navodilu« ipd., razen v primerih sklica na pisno navodilo, ki ga zdravnik da uporabniku. Kadar se zdravilo predpiše le za občasno uporabo (po potrebi), je treba navesti največji dnevni odmerek zdravila za zadevnega uporabnika, npr. »Ventolin inhalacijska suspenzija pod tlakom 1 vdih po potrebi ob težkem dihanju (največ 4-krat dnevno)«.

Če zdravnik predpiše presežen največji odmerek zdravila ali če predpiše drugačno odmerjanje, kot ga določa dovoljenje za promet z zdravilom in drugi predpisi, mora številke izpisati tudi z besedami in poleg te oznake dodati klicaj (!) ter se poleg njega podpisati.

-Lastnoročni podpis z osebnim žigom zdravnika in telefonsko številko zdravnika, kar olajšuje komunikacijo med farmacevtom iz zdravnikom.

Na obnovljivem receptu mora zdravnik s številko in besedo označiti število zelenih ponovitev. Če npr. označi »ponovi 2x (dvakrat)«, pomeni, da se zdravilo na isti recept lahko izda trikrat. Če zdravnik poleg oznake »repetatur« ali »ponovi« ne navede števila ponovitev, se izdaja zdravila lahko ponovi le enkrat.

Na obnovljivi recept se ne smejo predpisovati npr. barbituratni in nebarbituratni hipnotiki in antiepileptiki, benzodiazepinski anksiolitiki in hipnotiki, stimulansi in anorektiki.

Zdravila, ki vsebujejo psihotropne snovi iz skupine II, IIIa in IIIc Zakona o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami, ki jih je treba predpisati na posebni zdravniški recept (v dvojniku), se ne smejo predpisovati na receptne obrazce iz 210. člena Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja.