



# Parenterální léčivé přípravky – správné ředění a podávání

PharmDr. Irena Murínová<sup>1,2</sup>; PharmDr. Jan Cihlo, Ph.D.<sup>3</sup>; PharmDr. Lenka Dvířková<sup>4</sup>;  
Mgr. Kateřina Kroutilová<sup>5</sup>; PharmDr. Kateřina Langmaierová<sup>2,6</sup>; PharmDr. Alena Linhartová<sup>7</sup>;  
Mgr. Lucie Polášková<sup>1</sup>; Mgr. Jana Vedrová<sup>8</sup>; Mgr. Martin Vodička<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické farmacie, ÚVN Praha; <sup>2</sup> Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno; <sup>3</sup> Oddělení přípravy cytostatik, Lékárna Multiscan Pharma, s.r.o., Pardubice; <sup>4</sup> Klinická farmacie Bory, Lékárna, FN Plzeň; <sup>5</sup> Pracoviště klinické farmacie, Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav Brno; <sup>6</sup> Oddělení klinické farmacie KZ, a.s., – pracoviště Nemocnice Teplice; <sup>7</sup> Oddělení klinické farmacie, Lékárna, TN Praha; <sup>8</sup> Oddělení klinické farmacie, Ústav hematologie a krevní transfuze Praha; <sup>9</sup> Pracoviště klinické farmacie, Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati Zlín

## Souhrn

Murínová I, Cihlo J, Dvířková L, Kroutilová K, Langmaierová K, Linhartová A, Polášková L, Vedrová J, Vodička M. **Parenterální léčivé přípravky – správné ředění a podávání**. Remedia 2019; 29: 300–304.

Správné ředění a bezpečné podávání parenterálních léčivých přípravků je základním předpokladem pro zajištění maximální účinnosti a bezpečnosti terapie. Předložený text shrnuje dosavadní výstupy činnosti Pracovní skupiny pro ředění a podávání léčiv ČOSKF ČLS JEP. Těmito výstupy jsou jednak přehledná tabulka sumarizující předepsané postupy ředění a podávání parenterálních léčivých přípravků, jednak výsledky projektu zaměřeného na kritické zhodnocení důvodů, proč některé přípravky mají být dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) ředěny výhradně fyziologickým roztokem nebo výhradně 5% glukózou. V článku je poukázáno na data, která rozšiřují u některých léčivých přípravků spektrum nosných roztoků nad rámec SPC, jejichž použití v klinické praxi je však off-label postupem. Současně je diskutována problematika přenosu informací ze zahraničních stabilizačních studií do podmínek praxe v České republice.

**Klíčová slova:** podání léčiva – ředění léčiva – parenterální léčivé přípravky – klinická farmacie.

## Summary

Murínová I, Cihlo J, Dvířková L, Kroutilová K, Langmaierová K, Linhartová A, Polášková L, Vedrová J, Vodička M. **Parenteral medicinal products – right dilution and administration**. Remedia 2019; 29: 300–304.

Right dilution and safe administration of parenteral medicinal products are basic prerequisites for ensuring maximum effectiveness and safety of therapy. The presented text summarizes the current results of the work of the Drug Dosing and Drug Administration Working Group ČOSKF ČLS JEP. These outputs are 1) a table summarizing the prescribed procedures of dilution and administration for parenteral medicinal products, and 2) the results of the project aimed at critical assessment of the reasons why certain products should be diluted exclusively with either physiological saline or 5% glucose according to the SPC. The article shows data that extend the range of carrier solutions beyond SPC for some medicinal products but whose use is off-label in clinical practice. At the same time, the question of information transfer from foreign stabilization studies into local practice in the Czech Republic is discussed.

**Key words:** drug administration – drug dilution – parenteral medicinal products – clinical pharmacy.

## Úvod

Řada parenterálních léčivých přípravků (LP) musí být před podáním pacientovi upravena. Správné ředění a podávání těchto léčiv je základním předpokladem pro zajištění maximální účinnosti a bezpečnosti terapie.

Jedním z úkolů klinického farmaceuta, jako člena multidisciplinárního týmu zdravotníků, je zajistit správné (tj. účinné, a přitom bezpečné a účelné) podávání léčiv. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP (dále jen ČOSKF) proto podpořila vznik pracovní skupiny, která se této problematice věnuje. Cílem Pracovní skupiny pro ředění a podávání léčiv (dále jen PS ŘPL) je systematicky se zabývat touto problematikou a ve spolupráci s dalšími farmaceutickými odborníky postupně vytvářet materiály shrnující hlavní zásady zacházení s parenterálními LP v klinické praxi [1].

## Tabulka ředění a podávání léčiv

Pracovní skupina pro ředění a podávání léčiv vznikla v prosinci 2016 a jejím prvním počinem bylo zpracování materiálu k ředění a způsobu podávání LP [2]. Dokument obsahuje

informace o tom, zda je možné podat přípravek bolusově, jakými roztoky jej lze rekonstituovat/ředit (0,9% roztok chloridu sodného, tj. tzv. fyziologický roztok [FR], 5% glukóza [G5] či voda na injekci [Aqua pro injectione, Aq. pro inj.]), postup rekonstituce/ředění, informace o délce aplikace injekce či infuze a o stabilitě přípravku po otevření/naředění. Informace o inkompatibilitách tabulka v současné době neobsahuje. Zdrojem dat jsou hlavně souhrny údajů o přípravcích (Summary of Product Characteristics, SPC) [3], případně informace z publikace Handbook on injectable drugs [4] (údaj označen v tabulce přídatkem „Trissel“). Zatím je tabulka dostupná pouze v pdf formátu, v průběhu tohoto roku se počítá i s online verzí s vyhledáváním.

Tabulka byla předložena široké zdravotnické veřejnosti a prezentována na různých odborných fórech. Je v plánu materiál pravidelně aktualizovat (jednou za dva roky) a podle potřeby rozšiřovat. Nyní je zpracováno 115 léčivých látek ve 156 LP (březen 2019).

Limitací tabulky je skutečnost, že držitelé rozhodnutí o registraci LP (Marketing Authorisation Holder, dále jen MAH) ani Státní ústav pro kontrolu léčiv zatím otevřeně neinformují odbornou veřejnost o změnách v článku 6 SPC, Farmaceutické údaje (např. přidání dalšího nosného roztoku, inkompatibility atd.). V možnostech PS ŘPL tak není tyto informace získat dříve než během aktualizace.

PharmDr. Irena Murínová  
Oddělení klinické farmacie, ÚVN Praha  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
e-mail: irena.murinova@uvn.cz

## Ředění některých léčivých přípravků výhradně jen jedním nosným roztokem?

Jedním z dalších kroků PS ŘPL bylo vyřešit, proč lze dle SPC ředit některé přípravky výhradně jen jedním nosným roztokem (FR nebo G5). Při zpracování této problematiky si členové PS ŘPL položili otázku, do jaké míry je nutné takové omezení dodržovat, respektive zda je podloženo konkrétními důvody (např. inkompatibilita/nestabilita v jiných roztocích), nebo zda je pouze důsledkem nedostatku údajů o ředění jinými vehikuly v rámci předregistračních studií. Vedlejším důvodem hledání byla též snaha o zjednodušení práce zdravotnickému personálu tak, aby nebylo třeba pamatovat si rozsáhlou řadu LP, které je nutné, na rozdíl od majoritního ředění do FR, upravovat jinak. Cílem byla i snaha o eliminaci chyb při preskripci LP ve zdravotnických zařízeních. Přehled dotčených přípravků uvádí **tabulka 1**.

## Metodika práce

Potřebné informace byly získány formou literární rešerše či přímo od MAH. V rámci rešerše byly postupně procházeny tyto zdroje:

- SPC léčivých přípravků (schválené v ČR, EMA, FDA),
- knihy Handbook on injectable drugs [4], Injectable Drugs Guide [5] a Minimum Infusion Volumes [6],
- databáze Stabilis [7], Lexi-comp [8], UpToDate [9], Medscape – oddíl Drugs & Diseases [10],
- ASHP's Interactive Handbook on Injectable Drugs (mobilní aplikace) [11],
- bibliografická databáze PubMed (vyhledávací strategie: („anglický název léčivé látky“[Mesh]) AND ((((((„Drug Stability“[Mesh]) OR „Drug Storage“[Mesh]) OR „Adsorption“[Mesh]) OR „Drug Packaging“[Mesh]) OR „Drug Incompatibility“[Mesh]) OR „Drug Compounding“[Mesh]) OR „Solutions“[Mesh])).

**TAB. 1** Přehled léčivých přípravků, u kterých byly zkoumány možné způsoby ředění, a výsledky řešení\*

léčivá látka	léčivý přípravek	ředění dle SPC	specifikace, limitace	off-label ředění
amiodaron	Cordarone 150 mg/3 ml inj sol 6×3 ml, Sanoň-Aventis	G5	koncentrace konvenčních solubilizačních přísad	-
amfotericin B	Abelcet 5 mg/ml inf cnc dis 10×20 ml, Teva Pharmaceuticals	G5	precipitace s FR	-
amoxicilin-klavulanát	Amoksiklav 1,2 g 1000 mg/200 mg inj/inf plv sol 5, Sandoz	FR	rychlý rozklad (hydrolyza) v G5	-
ampicilin	Ampicilin Biotika 0,5 g a 1 g inj/inf plv sol 10, Biotika Bohemia	FR	rychlý rozklad (hydrolyza) v G5	-
bisulepin	Dithiaden inj 0,5 mg/ml inj sol 10×2 ml, Zentiva	G5	nedostatek dat	-
bupivakain	Marcaïne 0,5% 5 mg/ml inj sol 5×20 ml, Aspen Pharma; Bupivacaine Accord 5 mg/ml inj sol 5×10 ml, Accord	FR	rozdílná osmolarita G5	-
cefazolin	Azepe 1g inj/inf plv sol 10, Medopharm; Vulmizolin 1 g inj/inf plv sol 10, Biotika Bohemia	FR	extrapolace zahraničních dat	G5
fenytoin	Epanutin Parenteral 250 mg/5 ml inj sol 5×5 ml, Pfizer	FR	precipitace (pH, teplota, koncentrace)	-
furosemid	Furosemid Kabi 20 mg/2 ml inj sol 50×2 ml, Fresenius Kabi; Furosemid Forte Biotika 12,5 mg/ml inj sol 10×10 ml, Biotika Bohemia	FR	precipitace s kyselými roztoky (pH < 5,5)	Furosemid Kabi – stabilita v G5 při pokojové teplotě po dobu 24 h (koncentrace 0,2 g/l) nebo 6 h (pro koncentraci 2,0 g/l) při ochraně před světlem
guajfenesin	Guajacuran, 50 mg/ml inj sol 10×10 ml, Zentiva	G5	-	FR, Aq. pro inj.
kalcium chlorid	Calcium chloratum Biotika inj sol 5×10 ml, Biotika Bohemia	G5	hypertonický roztok (dráždění žil) – dodržovat rychlost aplikace	FR v případě pomalé aplikace, či látku více naředit výrobce nabídl provedení testů stability ve FR
noradrenalin	Noradrenalin Léčiva 1 mg/ml inf cnc sol 5×5 ml, Zentiva	G5	G5 zabraňuje oxidaci (nelze extrapolovat zahraniční data – jiné PL)	-
pefloxacín	Abaktal 400 mg/5 ml inf sol 10×5 ml, Sandoz	G5	nedostatek dat, SPC zakazuje ředění do FR	-
trimekain	Mesocain 1% 10 mg/ml inj sol 10×10 ml, Zentiva, Injectio trimecainii chlorati Ardeapharma 0,5% a 1% inj sol 10×80 ml, Ardeapharma	FR	G5 snižuje místně anestetický účinek léčiva	-
vitamin K	Kanavit 10 mg/ml inj eml 5×1 ml, Biotika Bohemia	G5	nedostatek dat (nelze extrapolovat zahraniční data – jiné PL)	-

\* Tabulka obsahuje pouze ty léčivé přípravky, které k září 2017 měla PS ŘPL zpracované v Tabulce ředění a podávání léčiv.

FR – fyziologický roztok;  
G5 – 5% roztok glukózy; PL – pomocné látky;  
SPC – Souhrn údajů o přípravku;  
cnc – koncentrovaný; dis – disperze; eml – emulze; inf – infuzní; inj – injekční; sol – roztok; plv – práškový

U 16 z 20 sledovaných LP se při prohledávání literárních zdrojů podařilo najít odpověď na otázku a argumentaci pro to, proč je nutné ředit předepsaným vehikulem, nebo naopak proč je možné použít (s vědomím postupu off-label) i jiný nosný roztok. Pouze u čtyř LP se nepodařilo najít dostatek informací, kterými by bylo možno výhradně doporučení pro volbu vehikula potvrdit nebo vyvrátit. Vždy jde o léčiva používaná dlouhou dobu, k jejichž registraci dříve stačilo mnohem méně dokumentace.

Ve 12 z 18 případů (u dvou LP nebyl dotaz vznesen) nepřišla spolehlivou odpověď ani komunikace s MAH. Naproti tomu MAH u dvou LP předložili data i pro použití jiného rozpouštědla (Zentiva – off-label ředění guajfenesinu pomocí FR; Fresenius Kabi – off-label ředění furosemidu pomocí G5 – podrobněji viz níže). Farmaceutická firma Biotika Bohemia nabídla provedení stabilitních testů u svých LP, na které byla dotazována.

Zásadním zjištěním vyplývajícím z rešerše zahraniční literatury je fakt, že tato data nelze bezvýhradně extrapolovat do podmínek klinické praxe v ČR. Důvodem je použití LP s jinými koncentracemi léčivých látek, jinými pomocnými látkami (dále jen PL) nebo jejich množstvím, příp. neuvedení PL v provedených studiích, chybějící údaje o pH roztoků, často jsou používány i jiné dávky/koncentrace léčiv v klinické praxi.

Pozoruhodností některých SPC bylo nalezení informace, že lze dané LP ředit „do běžně používaných základních infuzních roztoků“, aniž by byla uvedena bližší specifikace, které konkrétní nosné roztoky jsou tímto myšleny. Odpověď PS ŘPL nepředložili ani MAH.

## Výsledek

### Amiodaron

Cordarone inj sol patří mezi tzv. konvenční přípravky s amiodaronem, tj. přípravky obsahující pomocné látky (PL) benzylalkohol a polysorbát 80. Souhrn údajů o přípravku předepíše ředit tento přípravek výhradně pomocí G5.

Literární údaje o kompatibilitě amiodaronu s FR jsou konfliktní. Pokud jsou v přípravku využity konvenční solubilizační přísady, pak zřejmě záleží na jejich koncentraci v roztoku po naředění [4]. Bez provedení potřebných upřesňujících zkoušek je tedy nutné dodržovat doporučení výrobce a ředit tento LP výhradně pomocí G5.

Poznámka: Novější formule, které neobsahují konvenční kosolventy, jsou kompatibilní jak s G5, tak s FR [10]. V ČR bohužel nejsou v současné době dostupné.

### Amfotericin B

V ČR je registrován pouze jeden LP s obsahem amfotericinu B, a to ve formě komplexu lipidů (Amphotericin B Lipid Complex, ABLC).

Souhrn údajů o přípravku obsahuje poučení, že LP nesmí být ředěn FR či mísen s jinými elektrolyty, neboť kompatibilita přípravku nebyla s těmito látkami stanovena [3,12]. V literatuře lze však nalézt studii zkoumající kompatibilitu ABLC při podání Y-spojku s dalšími LP, u nichž byl jako nosný roztok použit FR [4]. Výsledkem byla inkompatibilita ve formě precipitace roztoků. Další zdroje informací o inkompatibilitě ABLC s FR se přenesly na další lékové formy amfotericinu B (tj. konvenční, lipozomální) [4,5,7].

Jasnější výsledky neposkytl ani databáze Medline – zde se objevila limitace ve formě nemožnosti jednoznačně určit, o kterou lékovou formu amfotericinu B se jedná či zda

byly pro sledování kompatibility použity jiné formulace než ABLC. Jako příklad lze uvést neregistrovaný LP Fungisone (konvenční amfotericin B), kdy pro nebulizaci či instilaci do močového měchýře lze použít Aq. pro inj.

Závěrem lze shrnout, že pro riziko precipitace ve FR či v jiných elektrolytech je jediným možným nosným roztokem pro ABLC právě G5.

### Amoxicilin-klavulanát

Dle SPC LP Amoksiklav 1,2 g inj/inf plv sol byla chemická a fyzikální stabilita připravených roztoků prokázána v přípravku Aq. pro inj. a FR po dobu 4 hodin při pokojové teplotě [3]. Snížená stabilita byla doložena v roztocích obsahujících glukózu, dextran nebo hydrogenuhličitan [3]. Toto potvrzují i další zdroje [4,5,7,13,14]. Amoxicilin-klavulanát podléhá v roztoku rychlejší degradaci (hydrolyza) ve srovnání se samotným amoxicilem. Stabilita roztoku také souvisí s výslednou koncentrací, kdy za méně stabilní jsou považovány vyšší koncentrace [5].

V souvislosti s pH je klavulanát stabilnější v neutrálním prostředí, proto v G5 dochází k rychlejší degradaci [15].

Stabilita v G5 je udávána po dobu 30 minut [4,5]. V nemocniční praxi je takovéto podání časově i logisticky náročné a nelze vyloučit prodlevu od naředění roztoku a následného podání spojeného s rizikem rozkladu antibiotika a nižšího léčebného efektu. Takto upravený LP by bylo možné podat ihned po naředění intravenózním (i.v.) bolusem (v průběhu 3–4 min.), což ale není standardním postupem podání antibiotik v klinické praxi. Z těchto důvodů nelze ředění tohoto LP do G5 doporučit.

### Ampicilin

Sodná sůl ampicilinu (dále jen ampicilin) je na českém trhu dostupná v podobě prášku pro injekční/infuzní roztok, který neobsahuje PL, a před podáním je potřeba jej rekonstituovat v Aq. pro inj. (intramuskulární podání) nebo ve FR (intravenózní podání) [3]. Výsledné pH roztoku se pak v závislosti na koncentraci ampicilinu a na použitém rozpouštědle pohybuje v rozmezí 8–10 [4]. Stabilita ampicilinu v roztoku je dána zejména těmito faktory: koncentrací účinné látky, a to nepřímo úměrně; teplotou, kdy se vzrůstající teplotou klesá stabilita v důsledku rychlejší degradace (méně než 0 °C se rovněž nedoporučuje); hodnota pH ampicilinu v roztoku se má optimálně pohybovat kolem 7 [4]. Poslední zásadní determinantou stability je použitý nosný roztok. Výsledky stabilitních studií provedených s G5 a FR lze shrnout do závěru, že hydrolytické degradační procesy ampicilinu v G5 jsou takového rozsahu a začínají prakticky ihned po naředění, že se jedná o inkompatibilitu [4].

Souhrn údajů o přípravku zahraničního ampicilinu (též prášek pro injekční/infuzní roztok bez PL) umožňuje jeho ředění pomocí G5 a deklaruje stabilitu po dobu jedné hodiny při pokojové teplotě a koncentraci ampicilinu 10–20 mg/ml [16]. Další zdroj uvádí inkompatibilitu s G5, ale připouští kompatibilitu při podání výsledného roztoku rychlou infuzí během 3–4 minut [5]. Je třeba si uvědomit, jaké koncentrace ampicilinu se pacientům podávají (jednotlivá dávka 250 mg až 3 g), obvyklé cesty a rychlosti podání (intramuskulárně, intravenózní bolus, intravenózní infuze), a dále je třeba vzít v potaz, při jaké teplotě se roztok podává (25 °C). S ohledem na výše zmíněné determinanty, na studie provedené s ampicilem v G5 a FR, na další zahraniční zdroje a na logistickou náročnost v nemocniční praxi byl učiněn závěr, že ředění ampicilinu do G5 je rizikové a není doporučováno vzhledem

k okamžitému nástupu rozkladných procesů s rizikem snížení terapeutického efektu, obdobně jako u amoxicilin-klavulanátu [3–5,7–10].

### Bisulepin

Dithiaden inj sol lze ředit dle SPC pouze pomocí G5 [3]. V dostupných databázích a zdrojích nebyly o tomto LP nalezeny žádné informace. Při dotazování MAH se nepodařilo získat žádná doplňující data o ředění jinými infuzními roztoky, protože se jedná o produkt, který je již mnoho let na trhu a při registraci byl pravděpodobně testován pouze jen v G5 [17]. Nové stabilitní studie a hodnocení kompatibility se neplánují.

### Bupivakain

V SPC přípravků registrovaných v ČR je bupivakain uveden pro ředění jen FR [3]. V zahraničí jsou dostupné LP ve více koncentracích, proto se tamní literatura o ředění bupivakainu nezmiňuje [8,9,18]. Výjimkou je zmínka o stabilitě roztoků v elastomerické pumpě, ve které výrobce pumpy deklaruje stabilitu roztoku o koncentraci 0,6 mg/ml ve FR i G5 [4]. Dle společnosti Aspen Pharma se G5 liší svou osmolaritou od FR, a z tohoto důvodu se nedoporučuje použít k ředění G5 [19]. Na základě těchto informací nelze doporučit použití jiného roztoku než FR.

### Cefazolin

Rekonstituovaný cefazolin pro injekční a infuzní podání lze dle SPC konkrétních LP ředit pomocí FR, směsí FR a G5 nebo roztokem Ringer laktátu [3]. Jelikož pH výsledného roztoku může být ovlivněno parametry úpravy (dávka, objem či pH nosného roztoku), není dle názoru PS ŘPL v českých SPC příprava do G5 jmenovitě uvedena. Zahraniční literatura tuto možnost nicméně připouští [7,11,20]. Jelikož je v ČR cefazolin dostupný rovněž ve formě prachové substance bez dalších PL, lze provést extrapolaci těchto dat do našich podmínek. Mimo ČR existují navíc LP, kde je glukóza v různých koncentracích jako nosný roztok povolena nebo je přímo součástí dvoukomorového vaku „Duplex“ společnosti B. Braun [21,22].

### Fenytoin

Hlavní determinantou stability roztoku sodné soli fenytoinu je pH, potažmo koncentrace. Dalším určujícím faktorem je teplota. Při poklesu pH pod 11,5 anebo při snížené teplotě dochází k precipitaci léčiva z roztoku. Pokles hodnoty pH může být způsoben jednak použitím kyselého rozpouštědla (např. G5), jednak naředěním na nízkou koncentraci. Doba, za kterou dojde k precipitaci, je přítom variabilní a obtížně predikovatelná [11]. Použití vhodného, resp. co nejméně rizikového vehikula (FR) je tedy jedním ze základních opatření, kterými lze riziko precipitace omezit.

### Furosemid

Souhrnný údajů o LP dostupných v ČR nedoporučují z důvodu rizika precipitace mísení se silně kyselými roztoky (s pH nižším než 5,5) [3]. Konkrétně je povoleno ředění s neutrálními a slabě alkalickými roztoky s hodnotou pH v rozmezí 7–10 [3]; pH G5 je uváděno v rozmezí 3,5–5,5 [3]. Vědecké databáze nicméně připouštějí ředění G5 s kontrolou a úpravou pH výsledného roztoku, což je v klinické praxi nereálné [4].

Vstřícným krokem je poskytnutí rozšířených stabilitních dat přípravku Furosemid Kabi, ke kterému byly PS ŘPL předloženy údaje o stabilitě v G5 při pokojové teplotě po dobu

24 hodin (koncentrace 0,2 g/l) nebo 6 hodin (pro koncentraci 2,0 g/l) při ochraně před světlem [23].

### Guajfenesin

Data o parenterálním podávání guajfenesinu jsou velmi omezená (více používány jsou spíše perorální formy); mimo ČR je i.v. forma využívána ve veterinární medicíně (svalové relaxans užívané v úvodu anestezie u koní). U veterinárního použití byly testovány jako možný solvent Aq. pro inj., FR nebo G5. Ideálním roztokem byla v tomto případě Aq. pro inj. [24]. Guajfenesin je relativně stabilní v prostředí kyselém (ředěná kyselina chlorovodíková), zásaditěm (ředěný hydroxid sodný), relativně stabilní v prostředí zředěného peroxidu [25].

Na základě zjištěných dat byl vznesen dotaz na MAH na možné použití a stabilitu jiného nosného roztoku než G5. Dle informací zaslaných PS ŘPL byla sledována kompatibility také s FR a Aq. pro inj. a byly monitorovány tyto parametry – vizuální hodnocení, hodnota pH, obsah guajfenesinu, čistota TLC (chromatografie na tenké vrstvě). Porovnávána byla data po 6 hodinách od naředění a potom po jednom týdnu. Závěrem bylo konstatováno, že nedošlo k výrazným změnám sledovaných parametrů, a je tedy možné připustit kompatibilitu s FR (off-label). Zároveň však MAH upozornil na informace v aktuálně platném SPC (tj. lze ředit pouze do G5) [17].

### Kalcium chlorid

Dostupné informace i obecné fyzikální a chemické znalosti potvrzují kompatibilitu dostupných injekčních roztoků chloridu vápenatého s FR i G5 [7]. Kalcium jako prvek je chemicky stabilní.

Výrobce LP Calcium chloratum Biotika inj sol v SPC uvádí, že intravenózní vápníkové přípravky dráždí žíly, proto je nutno je ředit 50–100 ml G5 [3]. Tato informace je v konfliktu s vlastním SPC, který doporučuje standardní podávání dospělým pacientům velmi pomalou intravenózní injekcí po dobu 3–10 minut.

Calcium chloratum Biotika inj sol je hypertonický roztok (tedy dráždí žíly). Pro bezpečné podání je tedy významné dodržení rychlosti aplikace. Protože G5 je vzhledem k FR méně osmolární, nelze považovat FR z hlediska dráždění žil za roztok zcela rovnocenný G5. Ten je bezpečnější a PS ŘPL se domnívá, že v případě ředění do FR je potřeba zvolit pomalejší rychlost infuze, respektive látku více naředit. Výrobce nabídl provedení testů stability ve FR.

### Noradrenalin

V SPC LP Noradrenalin Léčiva inf cnc sol je doporučeno ředit léčivo pomocí G5, příp. G5 ve FR, kde glukóza zabráňuje oxidaci, která by snížila účinnost přípravku [3]. Stejná informace se vyskytuje i ve většině použitých zdrojů [4,5,10]. Mezi determinanty rozkladu patří zejména alkalické pH, dále světlo, teplo, kyslík a stopové prvky (např. měď, železo). Současně však byly nalezeny studie, které stabilitu noradrenalinu ve FR dokládaly [26–28]. Například Tremblay a kol. prezentovali stabilitu noradrenalinu po naředění G5 nebo FR až po sedm dnů při koncentracích 4, 16, 64 µg/ml, uchovávání v PVC na světle a při pokojové teplotě [27]. Walker a kol. došli k závěru, že jediným významným faktorem ovlivňujícím stabilitu noradrenalinu v G5 nebo FR je světlo, zatímco teplota a nosný roztok nemají na stabilitu žádný vliv [28]. Problémem přenosu těchto výsledků ze zahraničí do naší klinické praxe je ovšem to, že ve studiích byly použity LP s jinými PL, než jsou ty, které obsahuje u nás obchodovaný LP, příp. PL nebyly

vůbec uvedeny. Další limitací je, že v běžné klinické praxi v ČR se používají jiné (vyšší) koncentrace noradrenalinu než koncentrace testované v zahraničních studiích.

### Pefloxacin

V SPC LP přípravku Abaktal se připouští ředění pouze pomocí G5 [3]. Přímou je pak uvedeno, že nesmí být ředěn FR. Literární zdroje neposkytují o fyzikální a chemické stabilitě pefloxacinu ve FR informace natolik dostatečné, aby umožňovaly modifikovat v praxi postup doporučený MAH.

### Trimekain

Trimekain je českou specialitou. Informace o této účinné látce tak nejsou v zahraničních zdrojích k dispozici. Dle SPC obou MAH (Zentiva, Ardepharma) se připouští možnost ředění pouze pomocí FR [3]. V článku 4.5 SPC (Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce) je uvedeno, že glukóza snižuje místně anestetický účinek léčiva. Na základě výše uvedených informací nelze doporučit použití jiného nosného roztoku než FR.

### Vitamin K

Parenterální vitamin K (fytomenadion) je na českém trhu dostupný pouze ve formě injekční emulze. Dle SPC je potřeba tuto emulzi před intravenózním podáním ředit pomocí Aq. pro inj. nebo G5 [3]. Pro intramuskulární podání není po-

třeba emulzi upravovat. Zahraniční zdroje možnost ředění FR připouštějí, nicméně jejich data vycházejí z LP obsahujících jiné PL, než které jsou v LP registrovaném v ČR [4,5,29]. I přes shodnou koncentraci účinné látky ve všech LP nelze tato data převzít a učinit závěr, že Kanavit je možné ředit pomocí FR.

### Závěr

Po kritickém zhodnocení dostupných informací dospěla PS ŘPL u studovaných LP k následujícím závěrům:

Z důvodu inkompatibility (precipitace, nestabilita v daném roztoku, snížení účinnosti léčiva) lze podávat LP s obsahem amiodaronu, amfotericinu B, bupivakainu, fenytoinu a trimekainu pouze v roztocích uvedených v SPC.

I přes data podporující ředění pomocí G5 nelze tento postup doporučit pro amoxicilin-klavulanát a ampicilin, jelikož tyto roztoky vykazují omezenou stabilitu – dochází k rychlému rozkladu účinných látek a k riziku snížení terapeutického efektu.

Nelze extrapolovat zahraniční data potvrzující kompatibilitu noradrenalinu a vitamínu K v jiných nosných roztocích, než které doporučují české SPC, neboť tyto LP mají jiné složení (jiné PL, rozdílné koncentrace léčivých látek používaných v klinické praxi).

S vědomím off-label postupu lze u čtyř LP (kalcium chlorid, guajfenesin, furosemid, cefazolin; u některých z nich pouze za určitých okolností) použít i jiný nosný roztok, než který udává SPC.

### Literatura

- [1] ČOSKF, [Online]. Available: <http://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-redeni-a-podavani-leciv/>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [2] ČOSKF, [Online]. Available: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-redeni-a-podavani-leciv/tabulka-redeni-a-podavani-leciv/>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [3] SÚKL, Databáze léků, [Online]. Available: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [4] Trissel L. Handbook on injectable drugs, 16th edition, 2011.
- [5] Gray J, Wright V, Goodey A, et al. Injectable drugs guide, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2011.
- [6] Minimum infusion volumes, For fluid restricted critically ill patients, Fourth Edition. United Kingdom Clinical Pharmacy Association, December 2012.
- [7] Stabilis, [Online]. Available: <https://www.stabilis.org/index.php?code=Langue=CZ-cz>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [8] Lexicomp, Wolters Kluwer Health, [Online]. Available: <https://online.lexi.com/lco/action/home>. [Přístup získán 21. 1. 2019].
- [9] UpToDate, Wolters Kluwer Health, [Online]. Available: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/search>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [10] Medscape, Drugs&Diseases, WebMD, [Online]. Available: <https://reference.medscape.com>. [Přístup získán 3. 1. 2019].
- [11] ASHP's Interactive Handbook on Injectable Drugs (mobilní aplikace), American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
- [12] Teva Pharmaceuticals, SPC Abelcet, [Online]. Available: <https://www.tevauk.com/mediafile/id/42339.pdf>. [Přístup získán 21. 1. 2019].
- [13] Carlier M, Verstraete A, De Waele J, et al. Stability of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid reconstituted in isotonic saline. J Chemother 2017; 29: 54–56.
- [14] Vahdat L, Sunderland V. Kinetics of amoxicillin and clavulanate degradation alone and in combination in aqueous solution under frozen conditions. Int J Pharm 2007; 342: 95–104.
- [15] Bersanetti P, Almeida R, Barboza M, et al. Kinetic studies on clavulanic acid degradation. Biochem Eng J 2005; 23: 31–36.
- [16] FRESENIUS KABI, Alphabetical Product Listing, [Online]. Available: <http://products.fresenius-kabi.us/product-6.html>. [Přístup získán 11. 1. 2019].
- [17] Hányš R. Interviewee, Sanofi-Aventis. [Interview]. 19. 1. 2018.
- [18] FDA, U.S. Food and Drug Administration. [Online]. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/016964s077lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016964s077lbl.pdf). [Přístup získán 21. 2. 2019].
- [19] AspenPharma, Interviewee, [Interview]. 25. 4. 2018.
- [20] Galanti L, Hecq J, Vanbeckbergen D, et al. Long-term stability of ceftioxiem and cefazolin sodium in intravenous infusions. J Clin Pharm Ther 1996; 21: 185–189.
- [21] Braun B. 1G Cefazolin for Injection USP and Dextrose Injection USP. [Online]. Available: <https://www.bbraunusa.com/en/products/b01g-cefazolin-forinjectionuspanddextroseinjectionusp.html>. [Přístup získán 28. 2. 2019].
- [22] Drugs.com, Ancef. [Online]. Available: <https://www.drugs.com/pro/ancef.html#s-34069-5>. [Přístup získán 28. 2. 2019].
- [23] Veselý M. Interviewee, Fresenius Kabi. [Interview]. 13. 8. 2018.
- [24] Grandy J, McDonell W. Evaluation of concentrated solutions of guaifenesin for equine anesthesia. J Am Vet Med Assoc 1980; 176: 619–622.
- [25] Shervington L, Shervington A. Guaifenesin. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. San Diego, Academic Press 1998; 25: 121–164.
- [26] Baumgartner T, Knudsen A, Dunn A, et al. Norepinephrine stability in saline solutions. Hosp Pharm 1988; 23: 49–59.
- [27] Tremblay M, Lessard M, Trépanier C, et al. Stability of Norepinephrine Infusions Prepared in Dextrose and Normal Saline Solutions. Can J Anaesth 2008; 55: 163–167.
- [28] Walker S, Law S, Garland J, et al. Stability of norepinephrine solutions in normal saline and 5% dextrose in water. Can J Hosp Pharm 2010; 63: 113–118.
- [29] FDA, DRUGS, AQUAMEPHYTON. [Online]. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/012223s041lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/012223s041lbl.pdf). [Přístup získán 11. 1. 2019].