

“Il Farmacista Ospedaliero e la Farmacologia Clinica – la necessità di un contesto multidisciplinare”

Selezione Comunicazione Orale_SIFO Giovani

Cristina Tomasello

Ospedali M.Vittoria, S.G. Bosco, A.di Savoia_ASL TO2

S.C. Farmacia [Direttore: Dr^{ssa} Anna Leggeri]

Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica

[Direttore Dip. Scienze Mediche: Prof. Giovanni Di Perri,

Responsabile del Laboratorio: Dr Antonio D'Avolio]

Breve Presentazione

Febbraio 2012_ inserimento a scopo sperimentale della figura del farmacista ospedaliero all'interno del Laboratorio di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica presso il Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia (ASL TO2).



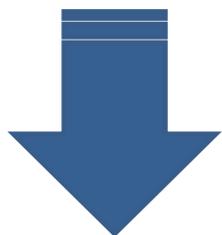
effettua da parecchi anni (circa 10) analisi di Therapeutic Drug Monitoring (TDM), a scopo routinario e di ricerca

**“Quality Assurance”
EN UNI ISO 9001:2008**





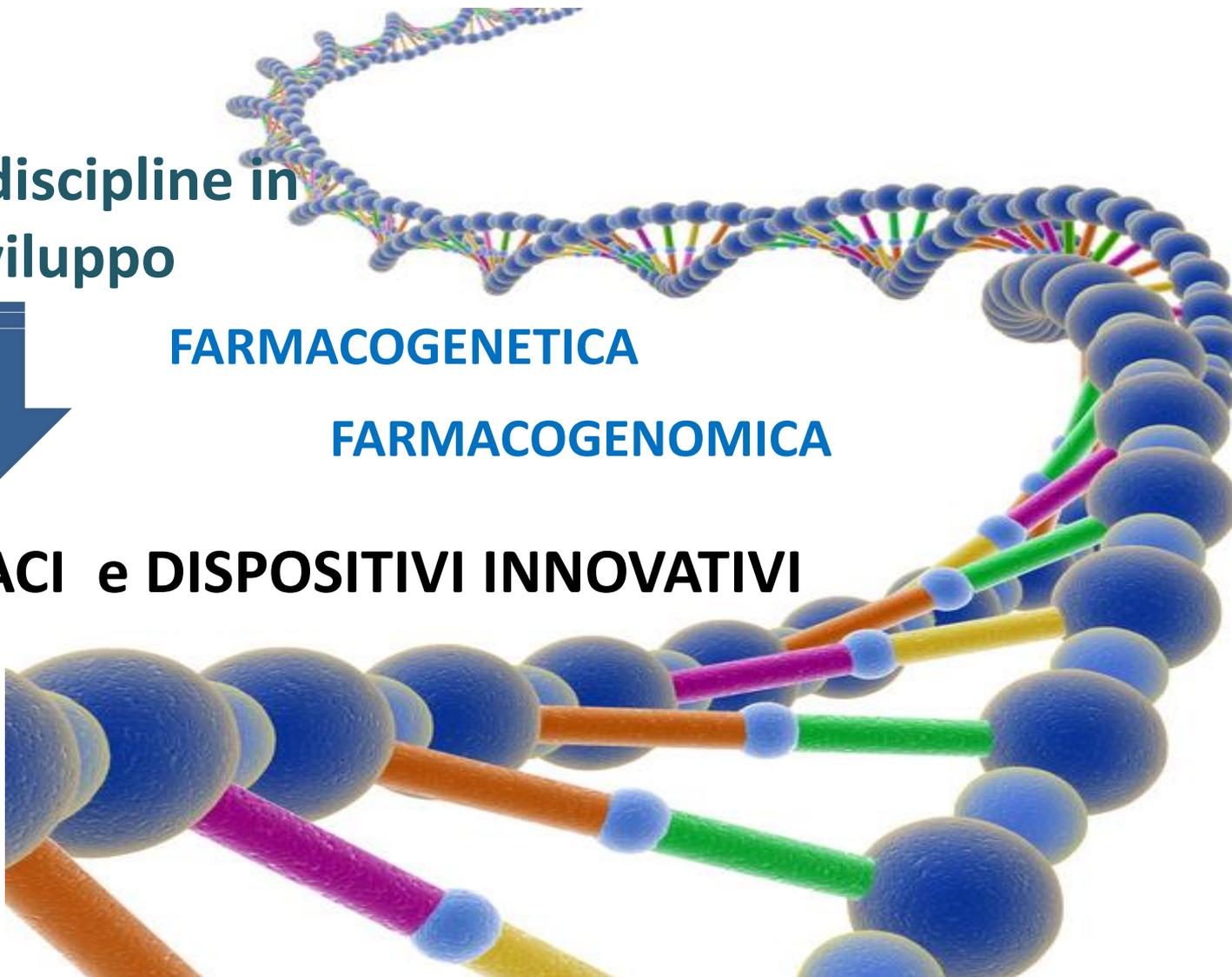
Nuove discipline in
via di sviluppo



FARMACOGENETICA

FARMACOGENOMICA

FARMACI e DISPOSITIVI INNOVATIVI





COSTI !!





Stabilità chimico-fisica

*Therapeutic Drug
Monitoring*

Cromatografia

Team Multidisciplinare



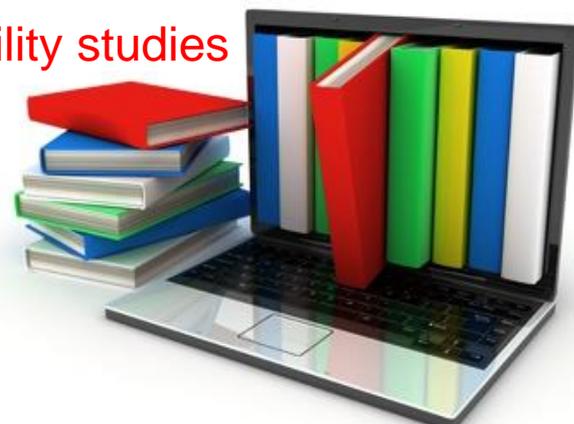


STUDI DI STABILITÀ CHIMICO-FISICA DI FARMACI INIETTABILI E NON





- International Conference on Harmonisation on Technical Requirements for Registration for Pharmaceuticals for Human Use. **ICH** Harmonised Tripartate Guidelines. **Stability testing of new drug substances and products**. Q1A (R2). February 2003. www.ich.org/products/guidelines/quality.html;
- International Conference on Harmonisation on Technical Requirements for Registration for Pharmaceuticals for Human Use. **ICH** Harmonised Tripartate Guidelines. **Validation of analytical procedures**: Text and methodology. Q2 (R1). November 2005. www.ich.org/products/guidelines/quality.html;
- **Trissel LA**. Handbook on Injectable Drugs. 11th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007:835-836;
- C. Bardin, A. Astier et al. **Guideline for the practical stability studies of anticancer drugs**: A European Consensus Conference
- J Vigneron. Stability studies: ten pieces of advice. EJHP Science • Volume 14 • 2008 • Issue 1 • P. 2



Strumentazione utilizzata



Cromatografia liquida ad elevata prestazione:

- UPLC/PDA (rilevatore: UV)
- UPLC/MS-MS (rilevatore: ionizzatore)
- HPLC

Fasi mobili: A. fase organica (es. ACN)
B. tampone fosfato (acido o basico)



Esempi di studi condotti in questi anni

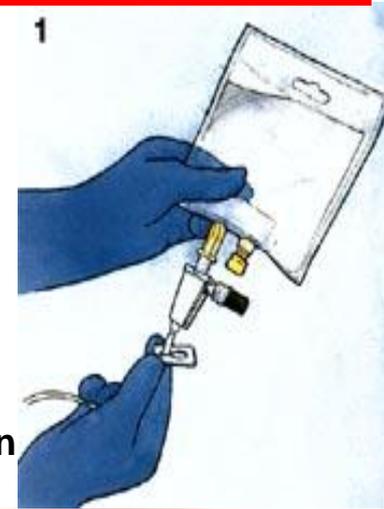
Ganciclovir

Valutazione della stabilità chimico-fisica del *ganciclovir* sodico in due tipologie di contenitori sterili : flacone di polyethylene e sacca di polyolefin/polyamide , entrambi contenenti sodio cloruro 0,9% 100 ml.

Riutilizzo delle sacche non utilizzate in seguito a variazioni di dosaggi e chiamate in reperibilità del farmacista EVITATE, potendo fare una programmazione dell'allestimento durante la settimana.

RISPARMIO
c.a 40 000
euro/anno

GCV SODICO IN NaCl 0.9%
(4.55 mg/mL e 0.8 mg/mL)
STABILE PER 21 GG
(temp.ambiente, frigorifero [2-8 °C]
e -20 °C)



C Tomasello, MM Giacomotti, A D'Avolio, M Simiele, A Leggieri, G Di Perri. **Stability Study of Ganciclovir in 0.9% Sodium Chloride in Different Types of Containers: Optimization of Resources** .*Eur J Hosp Pharm* 2013;20(Suppl 1):A1–238. doi:10.1136/ejhpharm-2013-000276.233

Meropenem



Valutazione in vitro di diversi prodotti farmaceutici contenenti meropenem (brand vs generici),
4 e 10 mg/mL in sacche di NaCl 0.9% da 100cc (poliolefine) e da 250 cc (PVC)

**Utilizzo del meropenem GENERICO in infusione continua
(antibiotico con cinetica tempo-dipendente), a costo decisamente più basso,
nel rispetto delle responsabilità condivise fra clinici e farmacisti ospedalieri.**

RISPARMIO
c.a **411 000**
euro/anno



Original Article

In Vitro Stability Evaluation of Different Pharmaceutical Products Containing Meropenem

Cristina Tomasello, PharmD^{}; Anna Leggieri, PharmD^{*}; Roberta Cavalli, PhD[†]; Giovanni Di Perri, MD, DTM&H, PhD^{‡,§}; and Antonio D'Avolio, BSc, MSc, SM[§]*

ABSTRACT

Background: Meropenem is a beta-lactam antibiotic for treating multidrug-resistant gram-negative bacilli infections. The expiry of the drug's patent (*Merrem*) allowed the production of generics to be commercialized by a few companies, including Hospira and Hikma. The stability of these medicines after reconstitution as reported on a data sheet report is 6 hours for *Merrem* and 1 hour for generics. **Objectives:** The aim of this work was to evaluate the stability profile of 3 products in 0.9% sodium chloride until 6 hours.

Methods: Six polyolefin bags (2 for each drug, stored in the light and in the dark) were prepared for every test run ($n=10$) at concentrations of 4 and 10 mg/mL. All solutions were stored at controlled room temperature ($25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) and sampled immediately after preparation and at every hour until 6 hours had passed. The concentrations, pH changes, and the visual clarity were used as stability and compatibility indicators.

Results: All 3 drugs retained over 95% of the initial concentration at 3 to 4 hours. At the sixth hour, all the concentrations decayed 8% to 10%. No statistical differences were observed in the percentage deviation values of the stability profile between generics and the branded drug.

Conclusion: The stability profile of the products in polyolefin bags, at 4 and 10 mg/mL, was superimposable during the period of analysis and seems to show small values of deviation (1%-2%).

Urapidil in elastomero

Valutazione della stabilità chimico-fisica dell'urapidil cloridrato
in soluzione fisiologica in elastomero

Urapidil Cloridrato in NaCl 0.9%
(1.6 mg/mL e 3.3 mg/mL)
STABILE PER 10 GG
(temp.ambiente) in POMPA
ELASTOMERICA [1.5 mL/h]

I pazienti refrattari alla terapia
antiipertensiva orale o
transdermica posso somministrare
il farmaco al domicilio tramite
elastomero in infusione continua
per 7 giorni evitando così
l'ospedalizzazione.

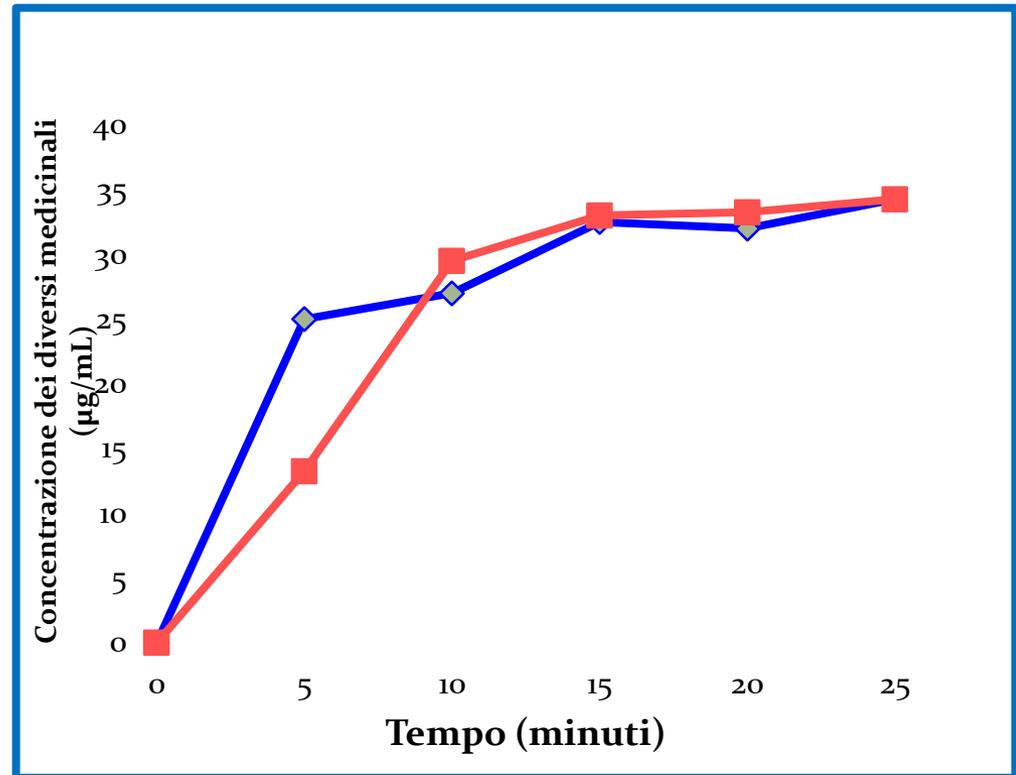
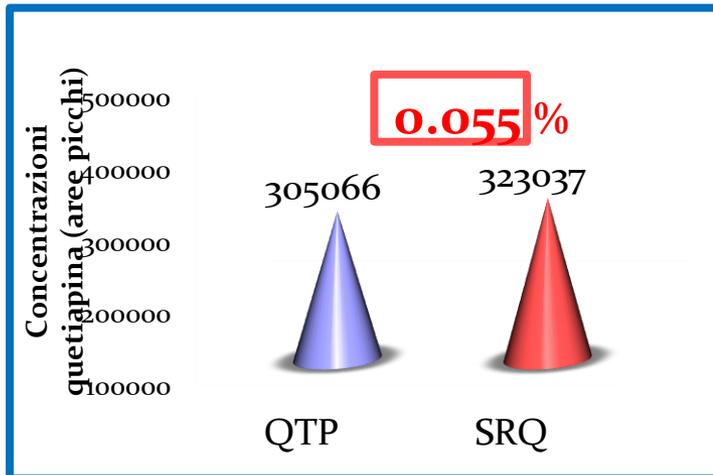
(in collaborazione con S.C. Medicina int. e Ipertensione,
Presidio Molinette TO, Prof. Veglio)



Quetiapina

Valutazione quali – quantitativa di diversi medicinali contenenti quetiapina: brand versus generico. (Rif. Poster n° 267)

[Tesi Sperimentale Laurea Magistrale in Farmacia]



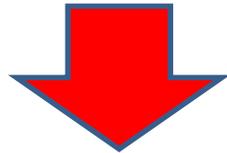
Vancomicina sciroppo



Una premessa:

Vancomicina fiale ev/os _ esclusivo utilizzo ospedaliero (OSP)

Vancomicina capsule _ ultimamente non sempre prontamente disponibili
in commercio



allestimento Galenico Magistrale:
Vancomicina Sciroppo



→ **NO Ospedalizzazione del PAZIENTE**
TERAPIA DOMICILIARE



Vancomicina sciroppo

1. Riformulazione del galenico per aumentarne la stabilità (utilizzo di un veicolo contenente preservanti: metilparabeni, potassio sorbato e tamponato con ac.citrico e sodio fosfato: Orasweet®)
2. Studio di stabilità: “Valutazione della stabilità chimico-fisica della Vancomicina sciroppo 25 mg/mL (galenico magistrale)”

STABILITA' CHIMICO-FISICA
=
35 GIORNI (2-8 °C)

1. Mary H H Ensom, Diane Decarie, and Anisha Lakhani. Stability of Vancomycin 25 mg/mL in Ora-Sweet and Water in Unit-Dose Cups and Plastic Bottles at 4°C and 25°C, **2.** Canadian Journal of Hospital Pharmacy – Vol. 63, No. 5 – September–October 2010;- Paul A. Whaley, Mark A. Vaoudrie. Stability of Vancomycin in SyrSpend SF. International Journal of Pharmaceutical Compounding_Vol.16 N°2-March/April 2012.



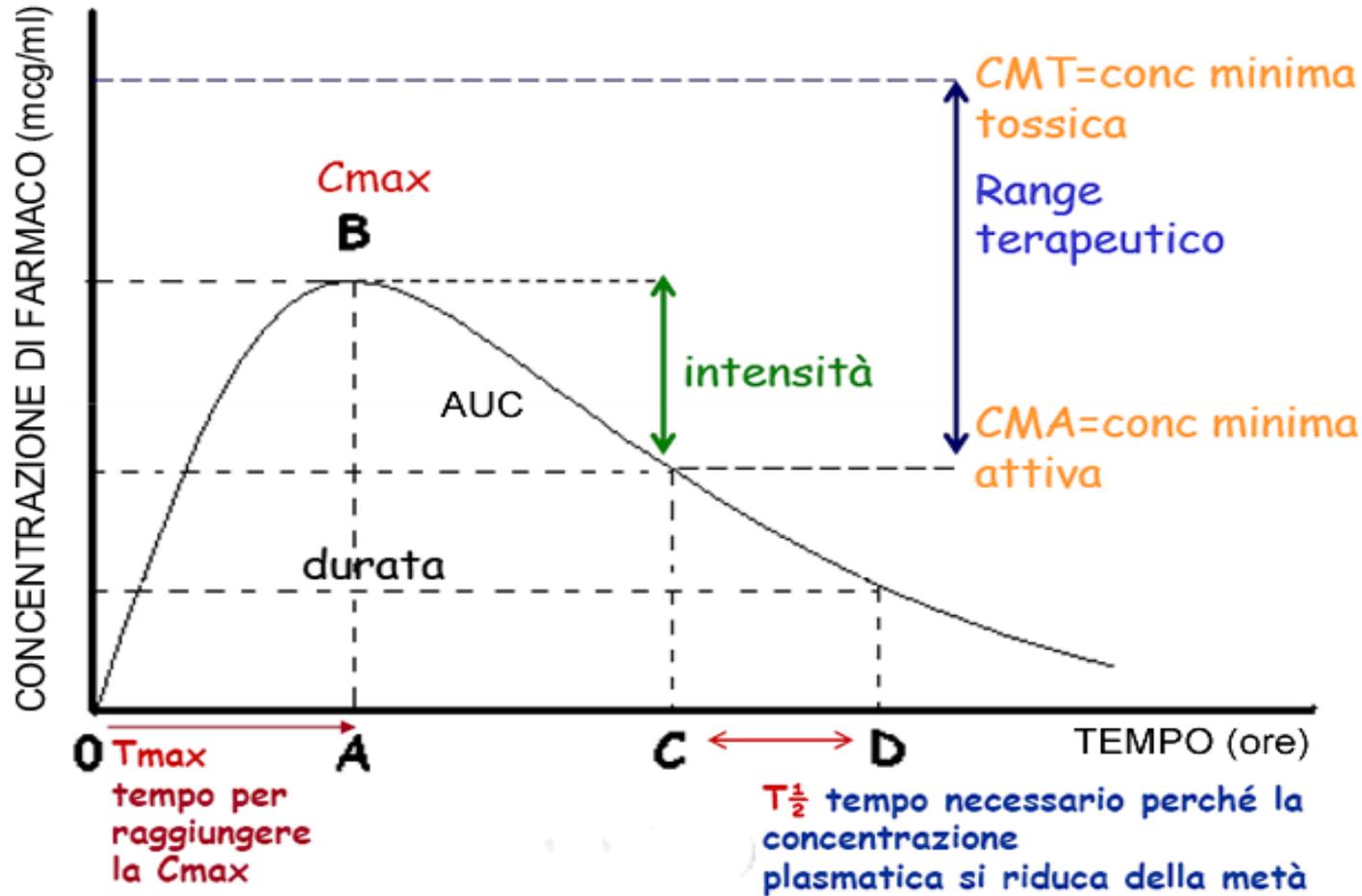
IL THERAPEUTIC DRUG MONITORING

COS'È? PERCHÉ EFFETTUARLO?

TDM

Therapeutic Drug Monitoring







... IMPORTANTI FATTORI

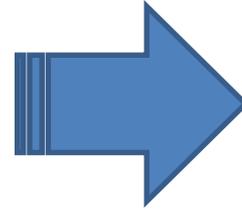
Età media della popolazione
(anziani..)
Cronicizzazione patologie
Errate abitudini igienico-alimentari
(ex. Obesi)
Nuove etnie

**PAZIENTI SEMPRE PIU'
COMPLESSI**

**SVILUPPO DI NUOVI
FARMACI**

... e

Nuova Gestione dei VECCHI FARMACI

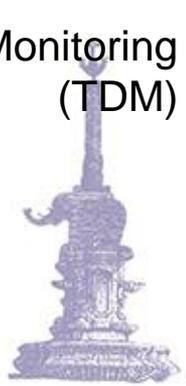


**COSTI DIRETTI / INDIRETTI
(es. ADRs)**

TDM Therapeutic Drug Monitoring =
determinazione delle concentrazioni plasmatiche
di un farmaco ed eventuale variazione
posologica sulla base di tali risultanze.



TDM: quando?



- range terapeutico ristretto: livello di concentrazione terapeutica molto vicino a quello tossico;
- insuccesso della terapia associato a conseguenze significative (es. rigetto d'organo nel caso di farmaci immunosoppressivi);
- variabilità cinetica e/o genetica tra gli individui (età, etnie...);
- verifica della compliance (! terapie a lungo termine: HIV, HCV, HBV, TBC..);
- inefficacia della terapia e/o effetti collaterali;
- variazioni nel dosaggio di alcuni farmaci, per valutare se, una volta raggiunto lo *steady-state*, si sia ancora nel *range* terapeutico;
- risposta terapeutica non verificabile, nel caso in cui un trattamento farmacologico serva a prevenire un determinato evento (es. antiepilettici);
- diverse condizioni fisiologiche (es. gravidanza) o patologiche (es. insufficienza renale, epatica) esistenti: modifiche della cinetica del farmaco in modo non prevedibile;
- valutazione delle interazioni tra i farmaci.



ESEMPI DI FARMACI



**ANTIRETROVI
RALI**

ANTIEPILETTICI
levetiracetam/topiram
ato/fenitoina/carbam
azepina

ANTIARITMICI
amiodarone/
Flecainide

<http://www.salute.gov.it/imgs/c-17-pubblicazioni-1793-allegato.pdf>

NEUROLETTICI
clozapina/quetiapina/
amitriptilina/clomipra
mina

**ANTI
HBV/HCV**
boceprevir/telapre
vir/entecavir/ribav
irina

ANTIBIOTICI
linezolid/daptomi
cina/vancomicina

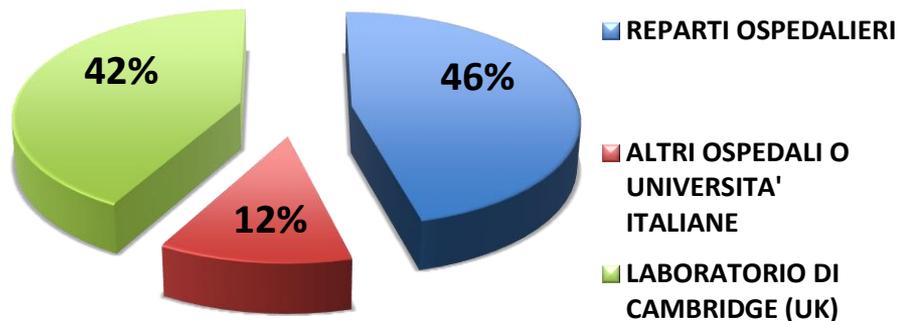
ANTIMICOTICI
caspofungina/itracon
azolo/posaconazolo/
voriconazolo

Daan J Touw, Cees Neef, Alison H Thomson, Alexander A Vinks-
Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update.
The European Journal of Hospital Pharmacy Science_2007

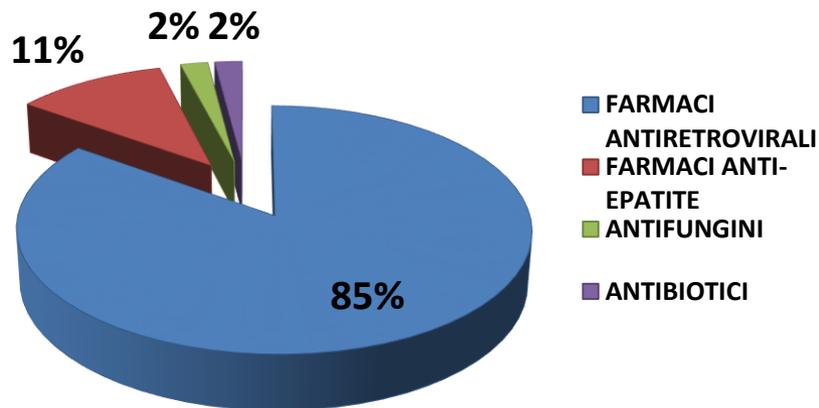




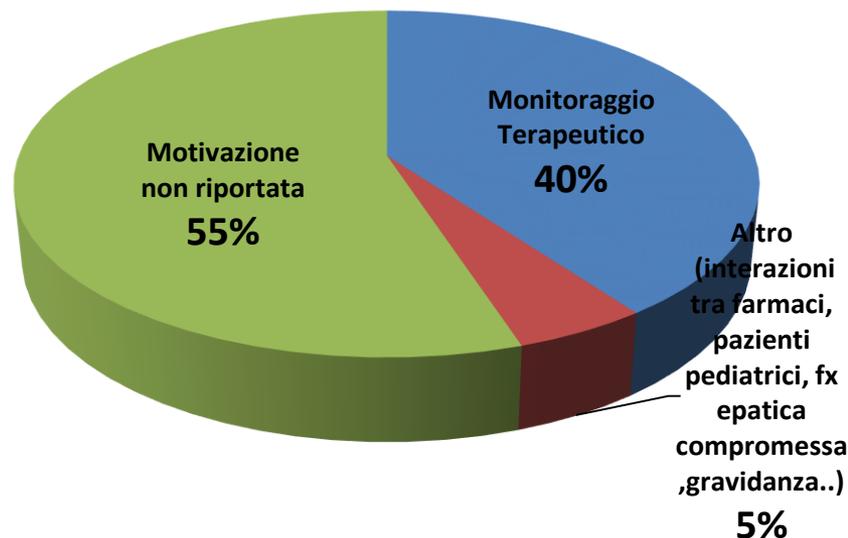
Provenienza Richieste TDM



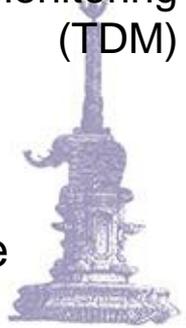
Classi farmacologiche_TDM



Motivazione Richieste TDM



Un esempio: *studio clinico TAAG13*



Il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) di alcuni antipsicotici atipici in una coorte di pazienti in cura presso l'Ambulatorio UVA (Unità Valutativa Alzheimer) dell'Ospedale Birago di Vische (ASL TO2).

pazienti affetti da demenza con BPSD
(Behavioural and Psychological
Symptoms in Dementia)

SCOPI

- stabilire il trattamento più adeguato in termini di efficacia clinica, appropriatezza terapeutica, minimizzazione dei possibili effetti collaterali;
- stabilire un'alternativa efficace, in termini di variazione di dosaggio oppure cambio di molecola, e di un razionale, in caso di fallimento terapeutico o paziente "non responder".

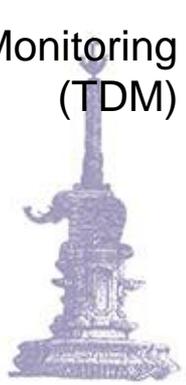


Un esempio: studio clinico TAAG13

Risultati parziali

	Farmaco e range di riferimento (ng/ml) ^[131]	Concentrazioni plasmatiche (ng/mL)
Paziente 1	Olanzapina (25-80)	8.54*
Paziente 2	Risperidone (25-80)	1.95*
Paziente 3	Quetiapina (20-1280)	138.49
Paziente 4	Quetiapina (20-1280)	22.81
Paziente 5	Quetiapina (20-1280)	26.55
Paziente 6	Quetiapina (20-1280)	2.226*
Paziente 7	Quetiapina (20-1280)	1.936*

*scarsa aderenza alla terapia pur mantenendo l'effetto sedativo dato dalla potenziale interazione con altri farmaci (es. benzodiazepine).

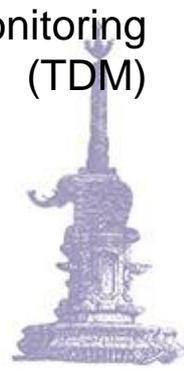


1. TDM farmaci antipsicotici atipici [Aripiprazolo, Risperidone, Paliperidone], in particolare nei pazienti affetti da Autismo (in collaborazione con S.C. Psichiatria_OAS)



2. TDM routinario di alcuni antibiotici iniettabili [Vancomicina, Teicoplanina, Amikacina, Gentamicina], al momento richiesti presso un altro ospedale (in collaborazione con il CIO_ASL TO2)

3. Studio di farmacocinetica [Colchicina] (in collaborazione con S.C. Cardiologia_OMV)_ valutazione parametri farmacocinetici (es. AUC) nei pz affetti da pericarditi acute e/o ricorrenti



I “Work in Progress”

4. ANTICORPI MONOCLONALI

INFLIXIMAB
RITUXIMAB
ECULIZUMAB

La valutazione delle concentrazioni plasmatiche/intracellulari di questi farmaci permette il corretto monitoraggio di queste terapie AD ALTO COSTO. Inoltre, l'uscita dei *biosimilari* ed il loro **utilizzo RACCOMANDATO** favorisce maggiormente tale monitoraggio, anche al fine di dipanare eventuali dubbi dei clinici riguardo al loro utilizzo.



Conclusioni



Criticità _ qualche limite da superare?

- Scarsa informazione/comunicazione tra operatori (medici/farmacisti/biologi) in materia
- Al momento in Italia ci sono poche Strutture Ospedaliere (Laboratori) attrezzate per effettuare analisi di questo tipo
- La formazione: per i farmacisti ospedalieri al momento non è capillare
- Scarsi (molto) investimenti in questo campo





Possibili Sviluppi

Team interdisciplinare: clinici, farmacisti ospedalieri, laboratoristi (medici, biologi, biotecnologi)



“CULTURA”

STRATEGIE ADATTE



“cost-effectiveness”

WHEN I GROW UP I WANT TO BE A CLINICAL PHARMACIST!!



... nei periodi di Crisi...



....meglio INVESTIRE??



Ringraziamenti

Dott.ssa Anna Leggieri

Prof. Giovanni Di Perri

Dott. Antonio D'Avolio

Mauro Sciandra

Dott. Amedeo De Nicolò

Dott.ssa Jessica Cusato

Dott.ssa Sarah Allegra

Dott.ssa Debora Pensi

Dott.ssa Alessandra Ariaudo

Dott. Marco Simiele

Dott.ssa Lorena Baietto

Dott. Fabio Favata

Dott.ssa Giovanna Fatiguso

Dott. Gabriele Bonifacio

Dott. Luca Paglietti

Dott.ssa Clarissa Pisciotta

Arianna Arduino

Dott.ssa Rosaria Imbornone

Maria Teresa Terzulli





... grazie per l'attenzione