



Preparazione e allestimento di antidoti galenici non in commercio nel territorio nazionale

Adriana Pompilio
Vincenzo Moretti

Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Presidio Alta Specializzazione G. Salesi

Farmacia Galenica

Intossicazione acuta: sfida per il clinico

1. Necessità di diagnosi immediata
2. Monitoraggio parametri clinici e biochimici
3. Trattamento di emergenza
 - riduzione di assorbimento del tossico,
 - aumento dell'eliminazione dall'organismo,
 - somministrazione di antidoti



Antidoti

Fondamentali e determinanti per:

- sopravvivenza
- riduzione della morbilità
- limitazione del ricorso a terapie complesse e costose



Management

- Rimozione di tossine
- Terapia di emergenza
- Terapia continuativa



Problema per il farmacista ospedaliero



Antidoti: problematiche

- **Bassa frequenza ed imprevedibilità**

intossicazione acuta: incidenza < 5:10000
malattia rara 1:2000

- **Urgenza**

a volte non si ha il tempo necessario per far afferire il paziente ad un centro specializzato

- **Scarso accordo su efficacia e indicazione**

uso precipitoso, mancanza di esperienza, mancanza di diagnostica mirata

- **Scarsa disponibilità**

scarsa dotazione di alcuni e eccesso di altri



Ruolo tradizionale del farmacista

Garantire al clinico i farmaci
di assoluta
necessità ed emergenza

disponibilità, approvvigionamento,
stoccaggio



Ruolo del farmacista

Traditionally, the pharmacist's role has focused on the supply of medication, including unlicensed or orphan products and chemicals obtained from non-pharmaceutical suppliers .

Pharmacists may also be involved in:

- creating care plans and emergency protocols
- routine clinical pharmacy activities
- liaising with children/carers.



Ruolo del farmacista

- Collaborazione al riconoscimento di segnali e sintomi di vari tipi di esposizione a tossici
- Collaborazione alla stesura di protocolli sull'uso appropriato di antidoti e terapie di supporto
(selezione e valutazione dei farmaci, dosaggi e tempi di risposta, pianificazione e organizzazione della banca antidoti)
- Monitoraggio delle risposte e degli eventi avversi
(farmacovigilanza)
- Attività di galenica clinica in affiancamento a gestione delle scorte, urgenze, dotazione, reperibilità dei farmaci



Reperimento e approvvigionamento: scenario attuale

- Molti sono reperibili nel mercato nazionale
- Alcuni sono reperibili solo all'estero
- Alcuni sono disponibili solo come materia prima



Reperimento e approvvigionamento: scenario attuale

- Alcuni sono galenici industriali provvisti di AIC
- Alcuni sono galenici privi di AIC allestiti su prescrizione medica
- Pochi necessitano di allestimento galenico da parte della farmacia ospedaliera



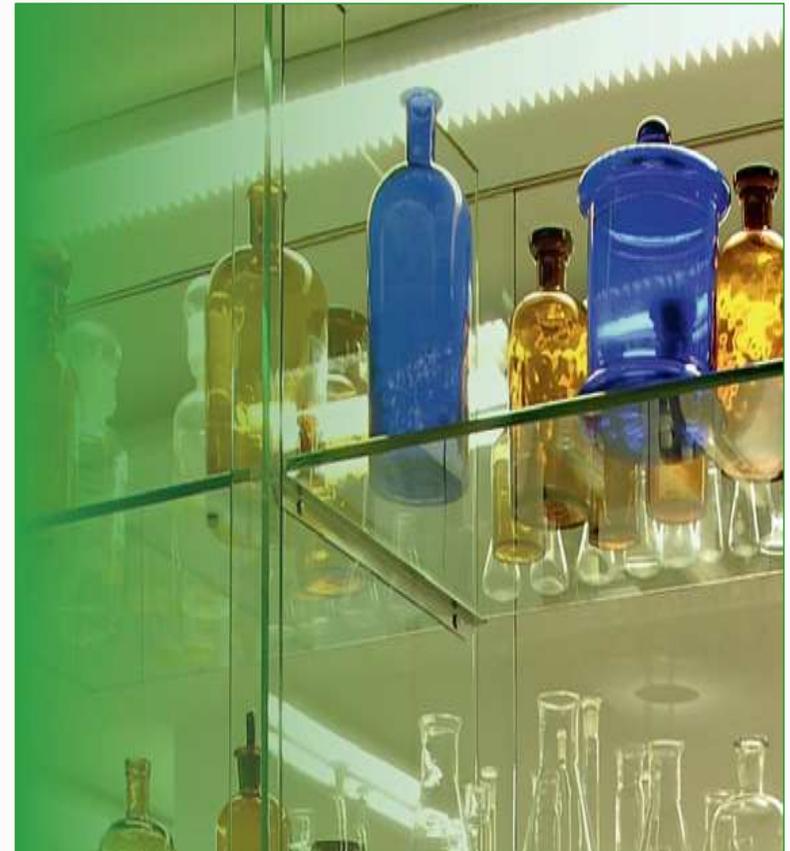
Ruolo del laboratorio galenico

Allestimento galenico
magistrale

Mancata reperibilità o
dotazione insufficiente

Variazione forma farmaceutica

Allestimento dosaggi
personalizzati



Allestimento galenico magistrale

Farmacia Galenica A.O.Ospedali Riuniti Ancona

- **Carbone vegetale attivato
cartine a vari dosaggi**

caposaldo delle intossicazioni acute in
pediatria in fase domiciliare che
ospedaliera

0,5-1 g /kg ogni 2-6 ore



- **Ipecacuana sciroppo**

disponibile anche commerciale

- **Sodio solfato cartine**

catartico e bario



Allestimento galenico magistrale

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

Calcium gel 2,5%

- antidoto con priorità 2 nelle intossicazioni da fluoruri
- non disponibile in commercio

Formulation	FH formulation ¹⁾	Gel No. 2 ²⁾	Gel No. 3 ³⁾	Gel No. 4 ⁴⁾	Gel No. 5 ⁵⁾
A Calcio gluconas Ph.H.	2.5 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g	1.75 g
B Hydroxyethylcellulose	3.0 g	3.0 g			
C Tylosum MH 300			3.0 g		
D Carbopol R940					0.35 g
E Propylene glycol Ph.H.	5.0 g	5.0 g	5.0 g		
F Trometamol					0.38 g
G Chlorhexidine gluconate 20%	2.5 g		2.5 g		
H Aqua purificata Ph.H.	87.0 g	87.0 g	87.0 g		69.25 g
J KY gel [®]				97.5 g	

Rotheli Simmen B., Martinelli E., Muhlebach S. *Formulation of a stable calcium gluconate gel for topical treatment of hydrofluoridric acid burns EHP September 1996 vol 2 N°4*

Allestimento galenico magistrale

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

•Calcium gel 2,5%

antidoto con priorità 2 nelle intossicazioni da fluoruri

Allestimento Prontuario SIFO con conservanti

Nome Preparazione : CALCIO GLUCONATO 2,5% GEL	
Forma farmaceutica	gel
Indicazioni d'uso	Antidoto per ustioni da acido fluoridrico
Tipo di preparazione	ufficinale
Lotto standard	1000 g
Note eventuali	Note eventuali
Questa preparazione è composta da 6 sostanze	
Se si, indicare tipologia e condizioni di sterilizzazione	Se si, indicare tipologia e condizioni di sterilizzazione
Veterria di laboratorio standard	Si
Riscaldamento	Si
Modus Operandi	Aprire le fiale necessarie di Calcio Gluconato, versarle in un beker e solubilizzare la Lidocaina nella medesima soluzione (soluzione A). Scaldare a parte l'acqua depurata in una bastardella d'acciaio (50-60 gradi) e aggiungervi l'idrossietilcellulosa, sotto agitazione con una frusta (soluzione B). Sciogliere a freddo la Nipagina nel Propilenglicole sino ad ottenere una soluzione limpida (soluzione C). Incorporare la soluzione A nella B continuando ad agitare. In fase di incipiente gelificazione aggiungere la soluzione C. Quando il gel si è raffreddato, portare a peso con acqua, mescolare bene e lasciare a riposo. Confezionare in tubi di alluminio da 100 g.
Confezionamento primario	Tubi di alluminio sigillati
Durata della preparazione	max 6 mesi
Condizioni di conservazione	In tubi chiusi, al riparo dalla luce.
Preparazione storica	Si
Bibliografia di riferimento	B Raffielli-Simmen, E Martinelli, S Mühlbach. Formulation of a stable calcium gluconate gel for topical treatment of hydrofluoric acid burns. EHP 1996 2 (4): 176-180 MARTINDALE (Hydrofluoric Acid)
Strutture richiedenti	Centro Ustion Autore della preparazione Nicola Banchieri-Padova

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I – G.MLANCISI – G.SALESI	
PRESIDIO OSPEDALIERO DI ALTA SPECIALIZZAZIONE OSPEDALE MATERNO INFANTILE G. SALESI Via F. Corridoni, 11 – 60123 ANCONA	
FOGLIO DI LAVORAZIONE DI CALCIUM GEL 2,5%	
DENOMINAZIONE DEL PREPARATO GALENICO	
OCCORRENTE:	
MATERIE PRIME:	VETRERIA E DISPOSITIVI MEDICI:
Calcio gluconato polvere	Agitatore magnetico-riscaldatore
Lidocaina cloridrato	Ancoretta magnetica
Idrossietilcellulosa (Natrosol)	Cilindro graduato
Glicole propilenico	Becker 250 ml
Acqua distillata	Becker da 100 ml
	Tubi di alluminio per pomate
COMPOSIZIONE DELLA FORMULA:	
Calcio gluconato polvere F.U.	2,5 g
Lidocaina cloridrato F.U.	2 g
Idrossietilcellulosa	5 g
Glicole propilenico F.U.	15,5 g
Acqua distillata p.p.i	75 g
FASI DELLA PREPARAZIONE:	
1. Solubilizzare il calcio gluconato in una parte dell'acqua (35ml/tubo) a caldo (circa 60°C). Lasciar raffreddare.	
2. Mescolare il glicole propilenico con un'aliquota dell'acqua (30 ml /tubo). Disperdervi, sotto agitazione e tramite setaccio, la idrossietilcellulosa	
3. Dopo idratazione del polimero, inglobare nella massa gelatinosa il calcio gluconato rimescolando con l'ausilio di una spatola o cucchiaino.	
4. In un becker sciogliere nella quota d'acqua residua la lidocaina cloridrato.	
5. Unire quest'ultima soluzione alla massa gelatinosa, mescolare fino ad omogeneità del preparato.	
6. Il prodotto così ottenuto si presenta come una massa gelatinosa bianca e traslucida.	
7. Trasferire il gel così ottenuto nei tubi previamente sanificati ed asciugati.	
8. Procedere alla etichettatura.	
QUANTITA' TOTALE ALLESTITA:	
CONTROLLI DA ESEGUIRE:	Aspetto del gel
	Correttezza della procedura di allestimento
	Verifica della omogeneità del preparato
	Correttezza dei dati indicati in etichetta
ETICHETTA:	
VALIDITA' (durata e stabilità): 30 gg data preparazione	
Firma del preparatore:	Firma farmacista responsabile

Mancata reperibilità o dotazione insufficiente

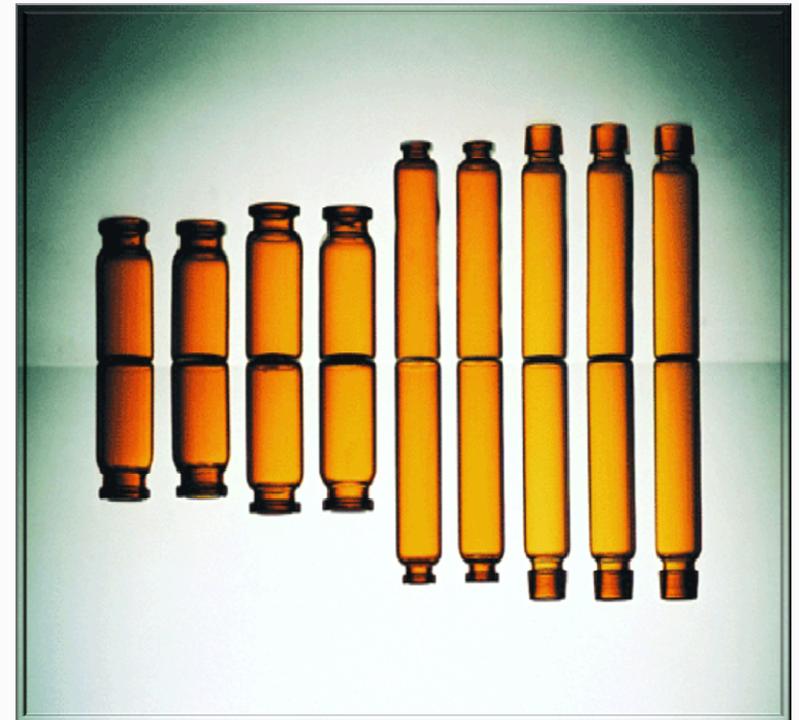
Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

- **Alcool a 95° fiale**

Antidoto con priorità 1 nelle intossicazioni da alcoli o glicoli

- **EDTA fiale al 10%**

Antidoto con priorità 3 nelle intossicazioni da piombo etc etc



Variazione forma farmaceutica personalizzazione dosaggi

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

- Necessità di allestire forme farmaceutiche alternative
- Necessità di personalizzare i dosaggi
- Prodotti non disponibili in forma pediatrica



Il caso della pediatria

- Intossicazione accidentale e il ricorso all'antidoto sono a volte di difficile gestione
- N° richieste di consulenza relative a casi pediatrici elevato (50,7% in una indagine del CAV di Milano, con ricorso a trattamento specifico nel 72%)



Il caso della pediatria

- Indicazioni all'impiego sono analoghe all'adulto, variano le situazioni
- Problemi legati alla somministrazione e ai dosaggi



Il caso della pediatria:

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

Allestimento galenico di

- **Propiltiouracile monodose**
antidoto priorità 3 nelle intossicazioni da L-tiroxina o da madre in trattamento
4-12,5 mg /kg in 3-4 somm/die
- **Propranololo in soluzione orale**
1mg/ml; 2mg/ml; 5mg/ml
in intossicazioni da agonisti beta adrenergici, teofillina, ormoni tiroidei
nel neonato: 2mg/kg/die per os
in tossicità da H tiroidei: 1-4 mg/kg ogni 6 ore



Dosaggi personalizzati di galenici

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

- Malattie metaboliche con presentazione neurologica
- Deficit di PNPO sono stati riportati in letteratura 16 pazienti di otto diverse famiglie

Ruiz A, Garcia-Villoria J, Ormazabal A, et al. *A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency*. Mol Genet Metab. 2008;93:216-8.

Nome	Gene e cromosoma	Fenotipo clinico	Diagnosi	Terapia
Deficit di piridox(am)ina 5'-fosfato ossidasi	PNPO 17q21.32	Manifestazioni comiziali (mioclonie, convulsioni, movimenti oculari abnormi), acidosi lattica, bradicardia, asfissia perinatale, encefalopatia epilettica, ritardo cognitivo e del linguaggio	Ipoglicemia, acidosi, vanil lattato nelle urine; alla rachicentesi riscontro di: aumento di glicina, taurina, istidina, treonina e bassi livelli di arginina; <i>burst suppression</i> all'EEG; analisi molecolare per PNPO; valutazione attività enzimatica residua di PNPO su fibroblasti.	Piridossal-5 fosfato (dopo mancata risposta alla terapia con vitamina B6)
Deficit del trasportatore della Dopamina	SLC6A3 5p15.3	Irritabilità e difficoltà di alimentazione in epoca neonatale Ipotonia assiale Parkinsonismo Sintomi ipercinetici (distanie, corea, discinesia)	Lieve aumento di escrezione urinaria di acido omovanillico; alla rachicentesi evidenza di aumento dell'apporto acido omovanillico/5-idrossindoloacetico;	Rilassanti muscolari, Agenti dopaminergici, anticolinergici, antilutamatergici, acido γ -aminobutirrico
Defetto del recettore α dei folati	FOLR1 11q13.3-q			linico
Deficit di diidrofolato reductasi	DHFR 5q11.2-q13.2	Anemia megaloblastica e/o pancitopenia Epilessia generalizzata tipo assenze atipiche o forme tonico-cloniche Manifestazioni neurologiche Ritardo mentale	Spettroscopia: riduzione della colina e dell'inositolo Riduzione dei livelli dei folati nel liquido cefalo rachidiano	Acido folinico Idrossicobalamina
Deficit di metilene tetra - idrofolato deidrogenasi	MTHFD 14q24	Anemia megaloblastica Sindrome emolitico-uremica Immunodeficienza	Elevati livelli plasmatici di omocisteina e acido metilmalonico	

Piridossal-5 fosfato (dopo mancata risposta alla terapia con vitamina B6)

Il caso della pediatria: antidoti non solo intossicazione acuta

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

Malattie metaboliche

- N° malattie metaboliche elevato
- N° malattie metaboliche ereditarie: stima > 500
- Malattie metaboliche ereditarie: 1/500 nati



Il caso della pediatria: antidoti non solo intossicazione acuta

Farmacia Galenica A.O. Ospedali Riuniti Ancona

Emergenze metaboliche

- **Iperammoniemia** appare nelle prime ore dalla nascita
- Peggioramento rapido
- Trattamento del neonato con encefalopatia metabolica acuta

Prima infusione	Nelle prime due ore
Glucosio	Arginina cloridrato, 360 mg/kg
	Na benzoato, 250 mg/kg
	Na fenilacetato, 250 mg/kg ev oppure □ Na fenilbutirrato, 250 mg/kg x os
	Carnitina, 100 mg/kg

[Na⁺]=1.4 mMol nel Na benzoato 200mg/ml

[Na⁺]=1.1 mMol nel Na fenilbutirrato

200mg/ml

Quali farmaci?

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	COSTO/P.P. CFZ/euro	VIA SOMM.	Note
ACIDO CARGLUMICO (carbamilglutamato)	CARBAGLU® 5CPR 200MG	522	orale	
ACIDO FOLICO	FOLIDEX® 28CPR 400MCG o FOLINA 20 CPS MOLLI 5MG C analogo	4,62 3,60	orale	
ACIDO FOLICO	FOLINA 15MG 2ML FLI	7,74	parenterale	
ACIDO FOLINICO (Ca levofolinato)	LEDERFOLIN® 10CPR 7,5MG o analogo	15,6	orale	
ACIDO FOLINICO (Ca levofolinato)	LEVOFOLENE® FI 25 MG o analogo	8,37	parenterale	
ARGININA	ARGININA CLOR. 50% 10ML FL	16,5	parenterale	galenico con assunzione di responsabilità
BETAINA anidra	CYSTADANE® 1FL 180G +3CUCCH	444,75	orale	
BIOTINA (VIT H)	FL 5MG/ML			estero
BIOTINA (VIT H)	DIATHYNIL® 20CPR 5MG	10	orale	
L-CARNITINA	CARNITENE® 1G 5 ML FL o analogo	9,30	parenterale	
CITRULLINA	MATERIA PRIMA		orale	
COENZIMA Q (ubidecarenone)	MATERIA PRIMA	133,10 (100G)	orale	
COENZIMA Q (ubidecarenone)	UBICOR 50 MG/10 ml FL OS O analogo	14,5	orale	
CREATINA	CREATINA® 100CPR 1000MG	10	orale	
CYSTEAMINE (MERCAPTAMINA)	CYTAGON® 100CPS 50MG	78	orale	
DESTROMETORFANO	DESTROMETORFANO 20ML	4,8	orale	
DESTROMETORFANO	DESTROMETORFANO 20CPR 7,65MG	4,5	orale	
DIAZOSSIDO	PROGLICEM® 100CPRS 25MG	22,58	orale	
FELBAMATO	TALOXIA® OS SOSP 230 ML 600MG/5ML	95,8	orale	
GLICINA	GLICINA 1,5% SACCA 3000ML	8,26	parenterale	

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	COSTO/P.P. CFZ/euro	VIA SOMM.	Note
GLUCAGONE	GLUCAGEN® 1 FL 1 MG +1 FL 1ML SOLV	25,23	parenterale	
IDROCLOROTIAZIDE	ESIDREX® 20CPR 25 MGcpr	1,75	orale	
IDROSSICOBALAMINA	NEO CYTAMEN® 1000MCG FL	11,88	parenterale	
IDROSSICOBALAMINA	MEGAMILBEDOCE 5MG/ML		parenterale	estero
KETAMINA	KETAMINA FL MOLTENI 50MG/ ML	24,5	parenterale	STUPEFA CENTE
L METIONINA	MATERIA PRIMA		Orale	
L VALINA	MATERIA PRIMA		Orale	
L-ISOLEUCINA	MATERIA PRIMA		orale	
L-SERINA	MATERIA PRIMA		orale	
NITISINONE	ORFADIN® 60CPS 2MG	1320,31	orale	
PIRIDOSSAL 5 FOSFATO	MATERIA PRIMA	1,59 (1G)	orale	
PIRIDOSSINA HCL (VIT.B6)	BENADON® 300mg FL	6,60	parenterale	
RIBOFLAVINA	MATERIA PRIMA 100G	53,81	orale	
SODIO BENZOATO	SODIO BENZOATO 10% 5F 10ML galenico	12,1	parenterale	galenico con assunzione di responsabilità
SODIO BICARBONATO	SODIO BICARBONATO 8,4% 1MEQ/ML FL 10 ML	1,3	parenterale	galenico officinale
SODIO FENILACETATO + SODIO BENZOATO	AMMONUL®			estero
SODIO FENILBUTIRRATO	200 MG/ML FL			estero
SODIO FENILBUTIRRATO	AMMONAPS® 250CPR 500MG	1038,91	orale	
SODIO FENILBUTIRRATO	AMMONAPS® 940 MG/G GRANULATO	1809,09	orale	
TAMPONE THAM	THAMESOL FLEBO 250ML 3,6%	7,86	parenterale	
TIAMINA (VIT.B1)	BENERVA® 100MG/ML FL	14	parenterale	
TIAMINA (VIT.B1)	BENERVA® 300MG CPR		orale	

Disponibili presso la Farmacia Salesi

Conclusioni



- ✓ Ottimizzazione di risorse, forze e denaro
- ✓ Distinguere l'intervento urgente dal differibile
- ✓ Individuare i farmaci di pronta disponibilità, stabilendo quantità e collocazione (reparto-farmacia) a livello locale e regionale

RACCOMANDAZIONE

***Non "trascuriamo" l'attività galenica,
mantenendo "vive" alcune competenze
(importanti ed indispensabili in condizioni di fragilità)***



Proposta



- ✓ **Protocolli validati su tutti i farmaci di emergenza: “antidoti, orfani, di emergenza metabolica” (dosaggio, modalità di infusione, compatibilità chimico fisiche, diluizioni, allestimento galenico)**
- ✓ **Rete per le Farmacie Ospedaliere, per un percorso di produzione, fornitura e consegna dei farmaci anche galenici in situazioni di emergenza**

Grazie per l’attenzione