

SIFAP-SIFO - POSITION PAPER FORMULE MAGISTRALI

PRESENTAZIONE DEL DRAFT E RILASCIO PER LA CONSULTAZIONE PUBBLICA	4-6/04/2014
FINE CONSULTAZIONE PUBBLICA	19/04/2015
VERSIONE DEFINITIVA	10/05/2015
INIZIO REVISIONE	10/10/2018
APPROVAZIONE CD SIFAP	19/10/2019
APPROVAZIONE CD SIFO	31/10/2019

PREMESSA E ANALISI DEL CONTESTO

Le preparazioni estemporanee rappresentano l'unica possibilità terapeutica in tutti i casi in cui l'industria farmaceutica non è in grado di soddisfare una particolare esigenza prescrittiva.

Il medico deve ricorrere a un medicinale allestito in farmacia quando:

1. il dosaggio deve essere variato nel tempo o stabilito *ad hoc* per ogni paziente, in particolare negli anziani e nei bambini, in funzione del peso o della tolleranza individuale;
2. l'instabilità chimica o fisica di un principio attivo non ne consente la realizzazione industriale, in tal caso è preferibile affidarsi al preparato estemporaneo che viene utilizzato subito dopo l'allestimento;
3. si vuole ridurre il numero e la frequenza delle somministrazioni, per aumentare la *compliance* di pazienti con patologie concomitanti, anche associando principi attivi con azioni terapeutiche diverse o complementari;
4. non è reperibile sul mercato la forma farmaceutica adatta;
5. nell'eventualità di un medicinale (o di un suo dosaggio) orfano;
6. in presenza di allergie o intolleranze ad alcuni eccipienti, ad esempio, quella al lattosio o al glutine;
7. è necessario allestire, anche a partire da medicinali con AIC, preparati sterili che necessitano della personalizzazione della dose o della miscelazione con altri medicinali come ad esempio sacche di nutrizione parenterale, soluzioni di antiblastici o preparati oncologici, miscele antalgiche per la terapia del dolore, colliri non disponibili in commercio.

Dopo la pubblicazione della Farmacopea italiana XI edizione, SIFAP e SIFO si sono fatte promotrici della stesura delle procedure previste delle Norme di Buona Preparazione e del loro costante aggiornamento con l'obiettivo di creare protocolli comuni e uniformi tra i farmacisti ed istituire una rete nazionale di farmacie, che fosse in grado di offrire le stesse garanzie di qualità, efficacia e sicurezza dei preparati a tutti i pazienti. Queste procedure sono state accreditate dalla FOFI nel 2004.

INTRODUZIONE

L'Unione Europea individua nel farmacista il professionista sanitario d'unione tra sistema sanitario, medico e paziente. La Risoluzione europea CM/ResAP (2016)1, nel riconoscere l'importanza della preparazione dei medicinali in farmacia, afferma che prima di allestire un preparato si dovrebbero valutare le reali necessità cliniche del paziente in relazione al rischio connesso alla preparazione. In altri termini, invita a valutare se sia più rischioso lasciare il paziente senza farmaco o assicurargli la terapia mediante un preparato magistrale; in particolare sottolinea che il farmacista non dovrebbe allestire un preparato quando un appropriato equivalente farmaceutico sia disponibile sul mercato nazionale, ma dovrebbe informare il medico e confrontarsi con lui per verificare se ne sussista realmente la necessità.

La Risoluzione afferma inoltre che, in assenza dei controlli e delle autorizzazioni preventive imposte al medicinale industriale, il preparato magistrale dovrebbe essere allestito solo dopo una attenta valutazione del rischio e stabilisce protocolli rigorosi di preparazione a garanzia della qualità del prodotto, in larga parte sovrapponibili alle indicazioni stabilite dalle procedure integrali previste dalle NBP della FU XII edizione e aggiornamenti.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente Position Paper si applica ai medicinali ad uso umano prescritti dal medico per le esigenze specifiche di un paziente e allestiti dal farmacista nelle farmacie territoriali o ospedaliere.

POSIZIONE E SOLUZIONI INDIVIDUATE

Albero decisionale

Con il presente documento, SIFAP e SIFO si propongono di fornire al farmacista preparatore uno strumento rapido e deduttivo (vedi albero decisionale, Allegato 1) che gli consenta di valutare se il preparato abbia un “valore aggiunto” e quindi se sia necessario l’allestimento di un medicinale magistrale in accordo con la normativa nazionale e comunitaria.

L’albero decisionale prevede tre possibili uscite:

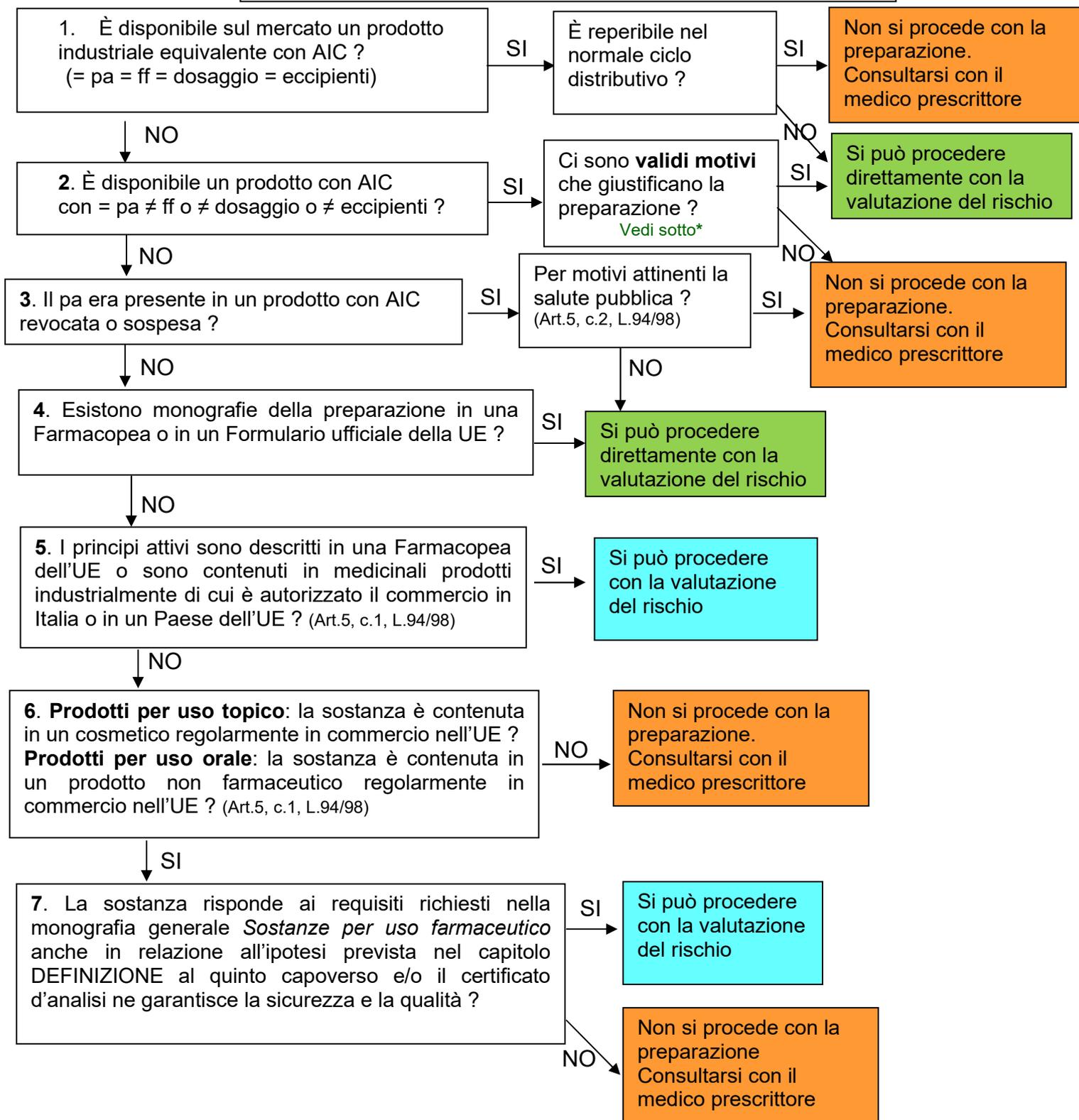
1- Non si procede con la preparazione. Consultarsi con il medico prescrittore

2- Si può procedere direttamente con la valutazione del rischio

La presenza di un medicinale di origine industriale o di una preparazione appartenente a una Farmacopea o a un Formulario ufficiale in UE rappresenta una garanzia per la sicurezza del paziente.

3- Si può procedere con la valutazione del rischio

Allegato 1: ALBERO DECISIONALE FORMULA MAGISTRALE



***Esempi di alcuni validi motivi:** intolleranza, allergia o idiosincrasia a un eccipiente; necessità di: utilizzare per le capsule un involucro di origine vegetale, migliorare il gusto in preparati ad uso orale o buccale, rendere più facilmente lavabili con l'aggiunta di ulteriori tensioattivi preparati semisolidi per applicazione cutanea, non usare fragranze o coloranti, cambiare forma farmaceutica (pediatria, difficoltà di deglutizione a causa di ictus o Alzheimer o altri accadimenti che non consentono di inghiottire per cui alla capsula si preferisce un gel da sciogliere in bocca), allestire una soluzione per sostanza con basso indice terapeutico.

Legenda: pa: principio attivo; ff: forma farmaceutica

Non si procede con la preparazione - Consultarsi con il medico prescrittore

Si può procedere direttamente con la valutazione del rischio

Si può procedere con la valutazione del rischio

Valutazione del rischio

Viene proposta una efficace procedura per la valutazione del rischio; l'assegnazione di un alto, medio o basso livello di rischio determinerà un appropriato sistema di assicurazione di qualità.

La procedura prende in considerazione gli effetti farmacologici delle sostanze attive (X: rischio farmacologico), la complessità tecnologica della preparazione (Y: rischio tecnologico) e il numero di preparazioni annue per forma farmaceutica della singola farmacia (Z: rischio in funzione del numero di preparazioni annue).

Il valore numerico della valutazione del rischio (VR) di una preparazione sarà determinato sommando il "rischio farmacologico" al prodotto ottenuto dal "rischio tecnologico" moltiplicato per il "rischio in funzione del numero di preparazioni annue".

$$VR = X + (Y \times Z)$$

X: rischio farmacologico

Il rischio farmacologico della preparazione è determinato dalle caratteristiche intrinseche dei principi attivi utilizzati e dalla via di somministrazione. Sono stati assegnati i seguenti valori numerici:

- pa ad ALTO RISCHIO: *stupefacente Sez. A, classificato con codice H340 - H350 - H360 o con basso indice terapeutico per via parenterale* = 125
- pa ad ALTO RISCHIO: *stupefacente Sez. A, classificato con codice H340 - H350 - H360 o con basso indice terapeutico in tutte le vie di somministrazione esclusa la parenterale* = 100
- pa a MEDIO ALTO RISCHIO: *tossicità acuta, categorie 1 o 2, H300 - H310 - H330 e Tabella 3 FU* = 75
- pa a MEDIO RISCHIO: *per via parenterale* = 50
- pa a MEDIO RISCHIO: *tutte le vie di somministrazione esclusa la parenterale* = 25
- pa a BASSO RISCHIO: *pa senza alcuna tossicità specifica* = 1

Y: rischio tecnologico

Il rischio tecnologico definisce il grado di complessità della preparazione; a tal fine è stata elaborata una matrice (Allegato 2: Matrice), basata su 5 differenti criteri ai quali si assegna un punteggio da 1 (meno critico) a 5 (più critico).

- Calcoli
- Uniformità di dosaggio delle forme farmaceutiche
- Tipo di preparazione
- Sostanze e numero di operazioni (manipolazioni) tecnologiche

Il farmacista -in base alla preparazione da allestire- compila la matrice assegnando ad ogni criterio il relativo punteggio, e risolve la matrice moltiplicando i punteggi assegnati ad ogni criterio.

$$Y = A \times B \times C \times D$$

Z: rischio in funzione del numero di preparazioni annue

La Risoluzione assegna un fattore di rischio basso per le quantità molto piccole -in quanto il numero di pazienti esposto è estremamente limitato- e un fattore di rischio alto quando il numero di preparazioni è elevato, eccetto quando le forme farmaceutiche sterili allestite nell'anno precedente siano uguali a 0.

Z è il fattore di rischio in funzione del numero di preparazioni annue per forma farmaceutica, si consiglia a tal fine di dividere e quantificare per forma farmaceutica le preparazioni allestite durante l'anno precedente.

- Fino a 500 preparazioni = 1,0
- Oltre 500 preparazioni = 1,2
- Per forme farmaceutiche sterili allestite per la prima volta = 4,0

Allegato 2: MATRICE

Punteggio# Criteri	1	2	3	4	5
*A. Calcoli	Fino a 2 calcoli		Oltre 2 calcoli o equivalenze per massa o volume (g/mg/mcg o mL)		Verifica isotonia, concentrazione espressa in moli o equivalenti
B. Uniformità di dosaggio delle forme farmaceutiche	Soluzioni Preparazioni semisolide	Sospensioni	Solidi (capsule/polveri /supposte/ovuli/ droghe vegetali)	Compresse	ff monodose < 2 mg ff multidose < 0,01%
C. Tipo di preparazione	Preparazioni cutanee e transdermiche		Preparazioni per il tratto gastro-intestinale Suppositori ed ovuli	Preparazioni cutanee e transdermiche sterili. Preparazioni sterili per il tratto gastro-intestinale. Preparati per uso inalatorio. Preparati oftalmici.	Preparazioni parenterali e altri sterili. Preparati oftalmici usati in situazioni di trauma o chirurgia.
*D. Sostanze e numero di operazioni tecnologiche	Fino a 2 sostanze o 2 operazioni	3 sostanze o più di 2 operazioni	Più di 4 operazioni o 1 solo processo a caldo	Più di 5 operazioni o filtrazione per sterilizzazione o 1 passaggio sterile (collirii)	Più di 3 sostanze o più di 6 operazioni o processo sterile

***A. Calcoli** Nel caso di allestimento di preparazioni chemioterapiche antiblastiche e sacche di nutrizione parenterale in cui i calcoli siano effettuati con specifici software gestionali il valore calcolato può essere sottratto di 1 unità fino al valore minimo di 4.

***D. Sostanze e numero di operazioni tecnologiche** Per sostanze si intendono principi attivi ed eccipienti, così come specificato nella monografia "Sostanze per uso farmaceutico" FU XII ed. DM 17/5/2018. Nel caso di allestimento di preparazioni chemioterapiche antiblastiche e sacche di nutrizione parenterale in cui le misurazioni siano effettuate con specifiche apparecchiature automatiche o semiautomatiche, che provvedono all'allestimento della forma farmaceutica finale (ad esempio macchine riempitrici), il valore calcolato può essere sottratto di 2 unità fino al valore minimo di 1.

#Punteggio

1. Il laboratorio che è certificato secondo un riconosciuto sistema di gestione della qualità e la certificazione è correttamente mantenuta e verificata secondo la cadenza prevista dal sistema di accreditamento, può abbassare il valore di rischio del 30% e comunque mai fino ad un valore minore o uguale a 50 (cioè non sarà mai possibile scendere al rischio basso).

2. Se non fosse possibile il doppio controllo della preparazione (farmacista che allestisce e farmacista che verifica la correttezza delle procedure eseguite) il valore del rischio aumenterà del 5%.

3. Nel caso in cui il processo di allestimento sia automatizzato, mediante l'utilizzo di robot o strumenti che garantiscono anche adeguati controlli sul prodotto finito, il punteggio può essere abbassato del 20% e comunque mai fino ad un valore minore o uguale a 50 (cioè non sarà mai possibile scendere al rischio basso).
4. Nel caso in cui l'esperienza di chi allestisce per singola forma farmaceutica sia superiore a 5 anni, il valore può essere abbassato del 2,5% e comunque mai fino ad un valore minore o uguale a 50 (cioè non sarà mai possibile scendere al rischio basso).
5. nel caso in cui per l'allestimento:
- non si abbia disponibilità di alcun riferimento bibliografico, Il valore finale dev'essere moltiplicato per 1.5;
 - ci si basi su riferimenti bibliografici simili, ma che differiscono per concentrazione finale e/o per alcuni componenti (es. agenti sospendenti diversi o eccipienti diversi nel caso dei chemioterapici), il valore finale dev'essere moltiplicato per 1.2;
 - ci si basi su solida letteratura: formula e stabilità e condizioni di conservazione, ma non venga applicato il controllo di qualità suggerito del prodotto finito e/o utilizzato lo stesso contenitore finale, Il valore finale resta invariato;
 - ci si basi su solida letteratura e si rispetti correttamente formula, stabilità, condizioni di conservazione, controllo di qualità suggerito del prodotto finito, contenitore finale; il valore finale deve essere moltiplicato per 0.8 e comunque non potrà abbassarsi mai fino ad un valore minore o uguale a 50 (cioè non sarà mai possibile scendere al rischio basso).
 - ci si basi su solida letteratura e si rispetti correttamente formula, stabilità, condizioni di conservazione, controllo di qualità suggerito del prodotto finito, contenitore finale ed esatta riproduzione della metodica di allestimento; il valore finale dev'essere moltiplicato per 0.6 e comunque non potrà abbassarsi mai fino ad un valore minore o uguale a 50 (cioè non sarà mai possibile scendere al rischio basso).

CONCLUSIONE

Il valore numerico della valutazione del rischio ottenuto applicando la formula proposta

$$VR = X + (Y \times Z)$$

indicherà al farmacista quale sistema di assicurazione della qualità (SAQ) dovrà utilizzare nell'allestimento di quella specifica preparazione.

VR	Indice di Rischio	Sistema di assicurazione della qualità SAQ
VR ≤ 50	BASSO	NBP con procedure minime: gestione del personale (se del caso); pulizia e manutenzione dei locali, impianti, arredi e attrezzature minime previste da Tab. N. 6; documentazione dei preparati magistrali; assegnazione della data limite di utilizzazione; gestione delle materie prime; gestione del confezionamento primario e tutte le procedure relative alle forme farmaceutiche non sterili realizzate.
50 < VR ≤ 175	MEDIO	NBP con procedure complete, con specifica procedura e periodico controllo di qualità della forma farmaceutica (procedimento validato).
VR > 175	ALTO	NBP con procedure complete, con specifica procedura e controlli di qualità programmati con frequenza predefinita sul metodo e sul preparato.

L'applicazione delle NBP complete -con la documentazione relativa alla dimostrazione del valore aggiunto (tramite l'albero decisionale) e la valutazione del rischio- consentirà di rispondere alla Risoluzione europea CM/ResAP (2016)1, ma soprattutto stabilire uno standard al fine di uniformare la sicurezza e la qualità dei preparati magistrali.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Testo Unico delle Leggi Sanitarie - Regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265

Regio decreto 30 settembre 1938, n.1706

Legge 8 aprile 1998, n. 94 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998

Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia - XI ed. 2004, confermate XII ed. 2011, DM 18 novembre 2003 e DM 22 giugno 2005

Risoluzione CM/ResAP(2016)1 concernente i requisiti di qualità e sicurezza per i medicinali preparati in farmacia per specifiche necessità dei pazienti. Adottata dal Consiglio dei Ministri il 1° giugno 2016 nel 1258° incontro dei Ministri Deputati

