U. PORTO

Universidade do Porto

REUNIÃO ANUAL DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE

DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

"Da Investigação ao Cidadão"

Lisboa, 27 de Novembro de 2018

E os medicamentos não disponibilizados pela indústria farmacêutica?

Carlos Maurício Barbosa

FACULDADE DE FARMÁCIA

Laboratório de Tecnologia Farmacêutica

Professor Doutor Nogueira Prista

Da Investigação ao Cidadão

©2018CMBarbosa

Regra geral:

Medicamentos -> AIM (utilização nos termos do RCM)

No entanto...

Há situações clínicas em que não está disponível no mercado um medicamento

que configure a opção terapêutica mais adequada para um determinado doente

©2018CMBarbosa

Situações excepcionais:

- Medicamento c/ AIM mas não disponível no mercado
- Medicamento s/ AIM
- Medicamento não disponibilizado pela indústria farmacêutica

©2018CMBarbosa

Soluções excepcionais:

1. **AUE – Autorização de Utilização Excepcional**

   [Art. 92º do Estatuto do Medicamento (DL 176/2006, 30 Agosto)]

   - Medicamentos c/AIM
   - Medicamentos s/AIM

"medicamentos considerados imprescindiceis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e comprovadamente sem alternativa terapêutica"

©2018CMBarbosa

Soluções excepcionais:

2. **Uso *off-label***

   - Uso de um medicamento com indicação para uma patologia específica noutra patologia distinta
   - Uso de um medicamento em populações não estudadas (ex.: populações pediátricas)
   - Uso de um medicamento utilizando vias de administração e/ou dosagens não aprovadas

©2018CMBarbosa

Soluções excepcionais:

3. **Manipulação de medicamentos**

   em farmácia comunitária / farmácia hospitalar

   para doentes concretos

©2018CMBarbosa

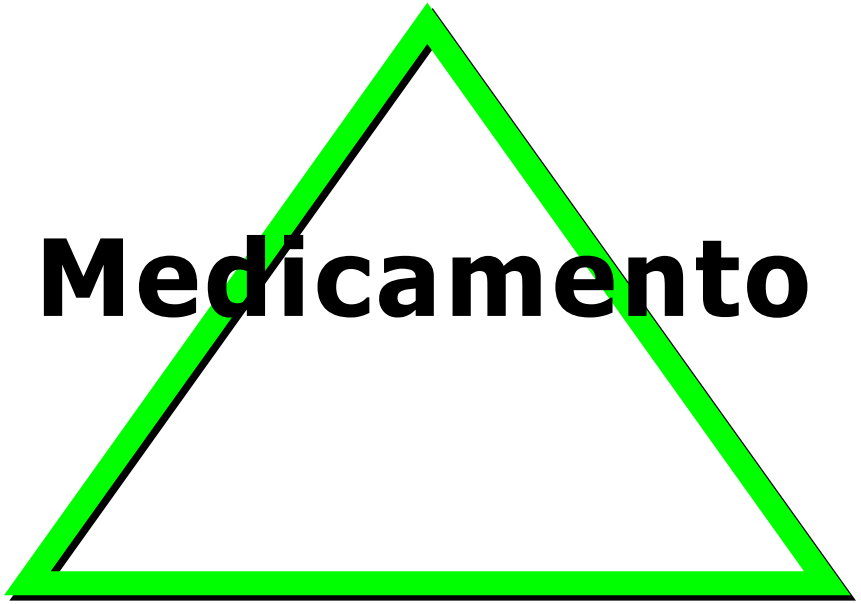
Preparar medicamentos manipulados porquê?

Personalização da terapêutica

"one size doesn't fit all"

©2018CMBarbosa

Doente

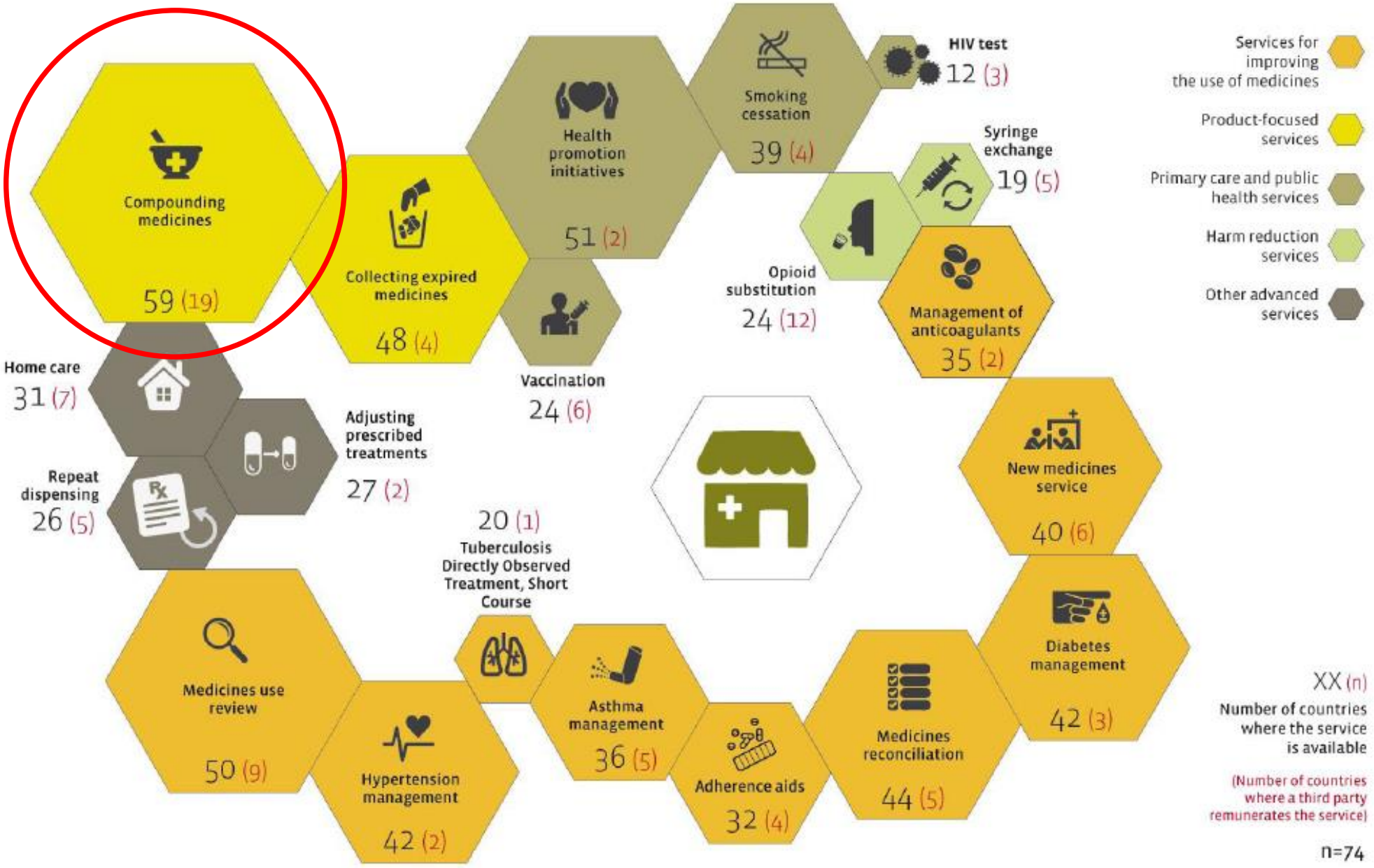


Médico

Farmacêutico

©2018CMBarbosa

6. What services are community pharmacies providing and remunerated for beyond dispensing?



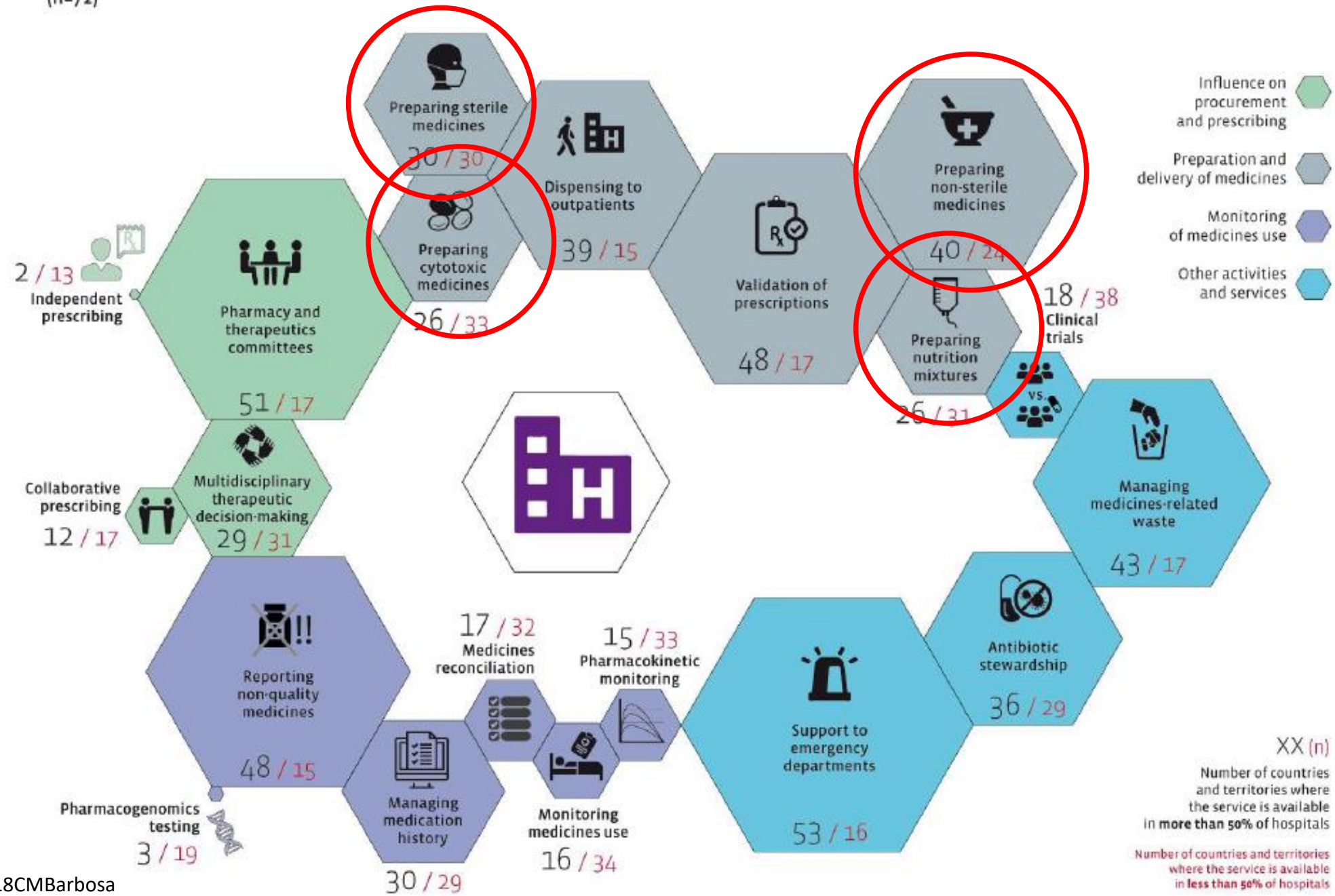
Pharmacy at a glance

2015–2017

©2018CMBarbosa

8. What services are hospital pharmacies providing?

(n=72)



Pharmacy at a glance

2015–2017

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente

a) Os medicamentos industrializados disponíveis incluem componentes não tolerados pelo doente

- alergias (ex.: parabenos, sulfitos, propilenoglicol, corantes, fragrâncias, …)
- deficiências enzimáticas (ex: fenilcetonúria)
- diabetes
- intolerância à lactose
- (…)

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente

b) Os medicamentos industrializados disponíveis não apresentam as dosagens adequadas

- Dermatologia
- Pediatria
- Geriatria
- Insuficientes renais
- Insuficientes hepáticos
- (…)

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente

c) Os medicamentos industrializados disponíveis não se apresentam nas formas farmacêuticas adequadas

- Pediatria
- Doentes em que a via oral está comprometida
- (…)

©2018CMBarbosa

Pediatria

SUB-POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS

- prematuros
- recém-nascidos
- lactentes
- crianças
- adolescentes

Diferentes

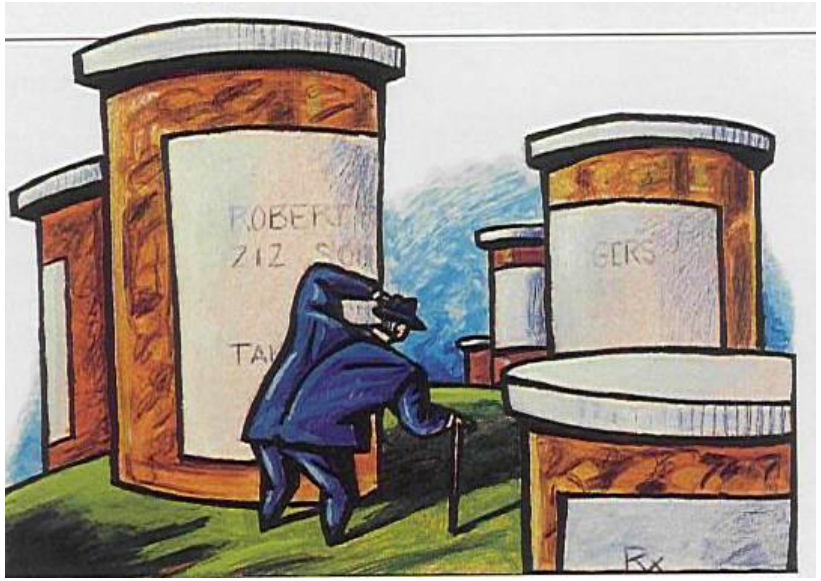
Necessidades

Farmacoterapêuticas

©2018CMBarbosa

Geriatria

- **Co-morbilidades**
- **Polimedicados**
- **Alterações na farmacocinética**
- **Dificuldade de deglutição**
  (medicação, nutrição)



©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente

d) Associações de substâncias activas não disponíveis nos medicamentos industrializados

- Oncologia
- Dermatologia
- (…)

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

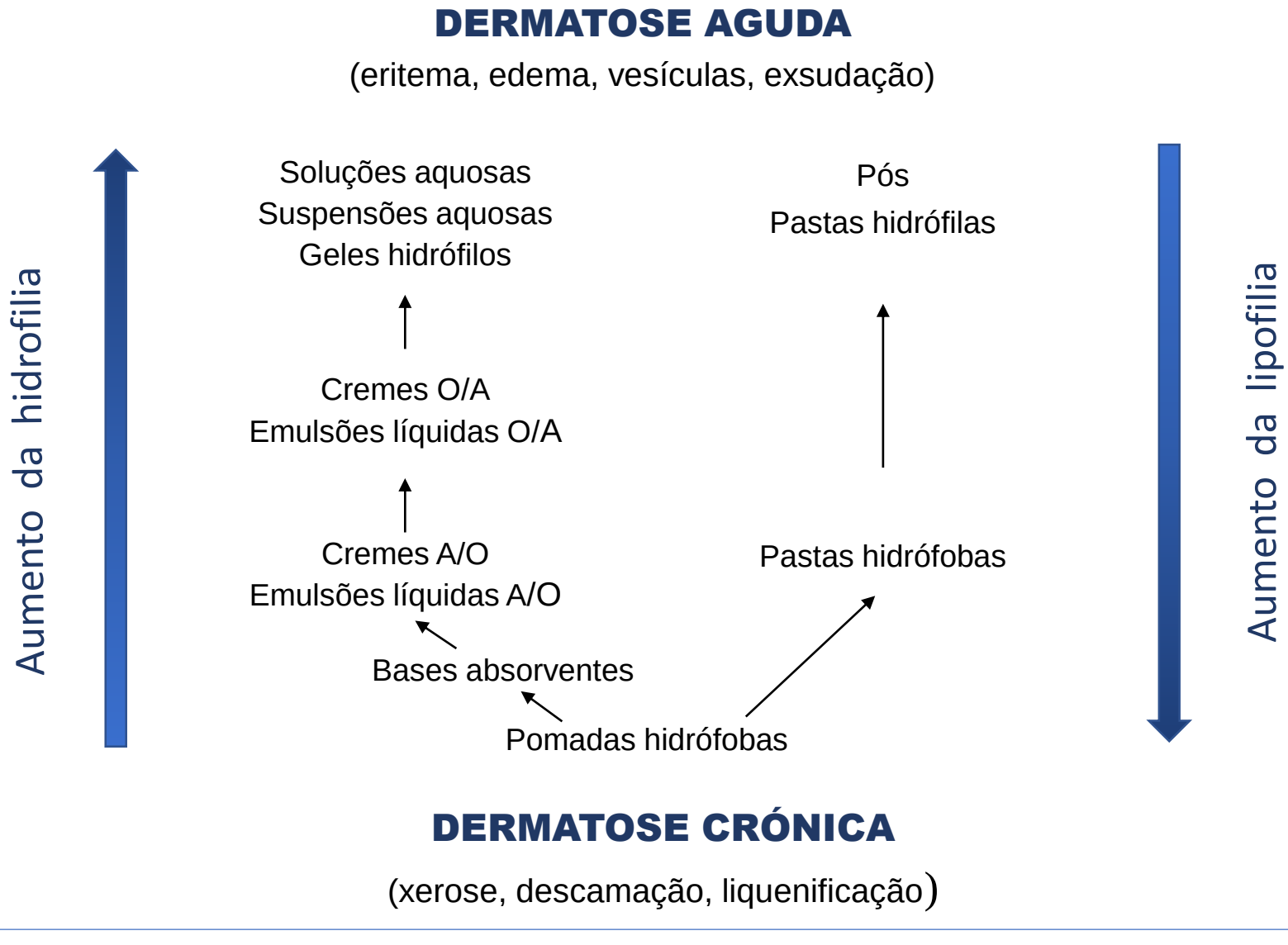
Adaptação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente

e) Preparações Dermatológicas – <u>adequação do excipiente/veículo</u>

- ao tipo de pele (seca, seborreica/acneica, …)
- ao local de aplicação
- ao estado da dermatose (agudo *vs.* crónico)
- (…)

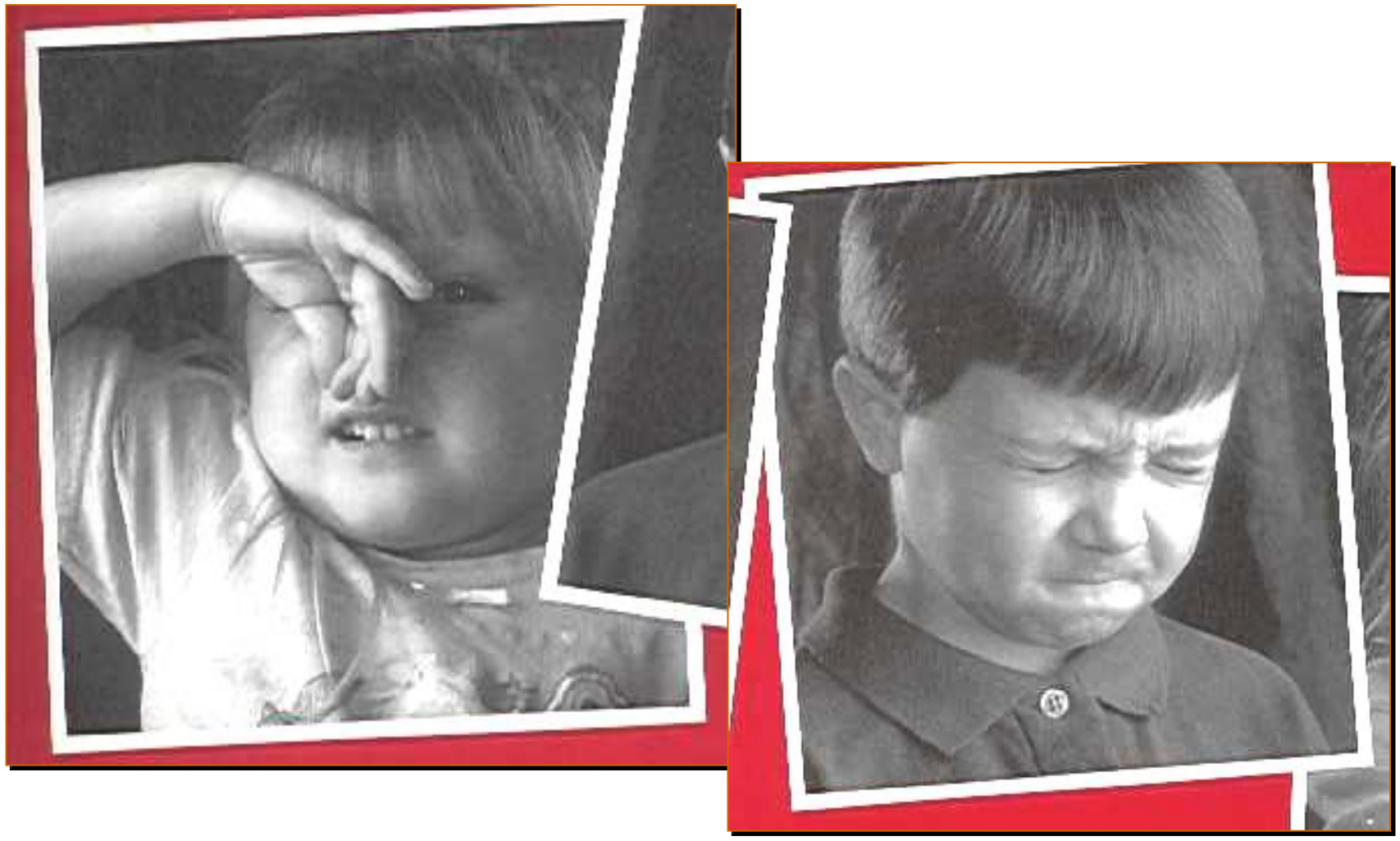
©2018CMBarbosa

Veículo Dermatológico *versus* Estado da Dermatose



©2018CMBarbosa

Adesão à terapêutica…



©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

d) Adequação dos caracteres organolépticos do medicamento às preferências do doente

- **Sist. Líquidos / Semi-sólidos Cutâneos:** textura, viscosidade/consistência, untuosidade, …
- **Sist. Líquidos Orais:** aroma, sabor, …

} **Promoção da adesão à terapêutica**

©2018CMBarbosa

Boletim do CIM
centro de informação do medicamento

Manipulação Clínica

Dispensa clínica de medicamentos manipulados

MARÇO/ABRIL 2009

Introdução

O medicamento constitui uma tecnologia de saúde, que tem contribuído decisivamente para o aumento da esperança de vida verificado nas últimas décadas e também para a melhoria da qualidade de vida da população.

Não obstante a industrialização generalizada do mundo actual, os medicamentos preparados em pequena escala nas farmácias comunitárias e hospitalares – habitualmente designados medicamentos manipulados – têm vindo a assumir uma importância crescente na terapêutica. Apesar de os tempos da preparação exclusiva em escala oficinal se encontrarem já muito distantes, reservam-se inúmeras situações específicas, cujo âmbito tem vindo a alargar-se, para as quais os medicamentos manipulados são imprescindíveis.[1-3] Assim, a realidade actual aponta para que estes medicamentos ocupem um lugar próprio no arsenal terapêutico moderno, complementando os disponibilizados pela indústria farmacêutica.

suas necessidades específicas ou não se apresentam nas formas farmacêuticas mais apropriadas. Por exemplo, é habitual proceder-se à preparação de medicamentos personalizados, isentos de certos conservantes, antioxidantes, corantes ou aromatizantes/fragrâncias, com vista a evitar reacções alérgicas, designadamente episódios de asma.[3] Também para os doentes com intolerância à lactose se procede à manipulação de medicamentos, promovendo a substituição deste hidrato de carbono, largamente usado como excipiente em especialidades farmacêuticas, por substâncias como a celulose microcristalina ou o carbonato de cálcio.[4] Por vezes, outras populações especiais, como os diabéticos e os doentes com deficiências enzimáticas congénitas (como a fenilcetonúria), também requerem a preparação personalizada de medicamentos, não obstante a existência no mercado de medicamentos industrializados, que, no entanto, são inadequados por conterem excipientes não tolerados. No caso dos doentes pediátricos, tendo em vista promover a sua adesão à terapêutica, especialmente quando esta é prolongada, é ainda vantajoso atender às suas

©2018CMBarbosa

MANIPULAÇÃO CLÍNICA

visa a obtenção de medicamentos com qualidade, segurança e efectividade, cuja preparação tem em consideração o perfil fisiopatológico específico de cada doente, obtido através de uma entrevista clínica, e a disponibilização desses medicamentos acompanhada pela informação necessária ao seu uso correcto e seguro

[Barbosa, CM (2009) *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*, ROF 88, Março/Abril, 1-4]

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA NUTRIÇÃO PARENTÉRICA

Adaptação ao perfil fisiopatológico do doente

Ajustamentos da composição às necessidades do Doente

- Neonatologia
- Pediatria
- Adultos

©2018CMBarbosa

PERSONALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

MEDICAMENTOS DE USO VETERINÁRIO

- Adequação da forma farmacêutica
- Adequação da dosagem
- Optimização do aroma e do sabor

©2018CMBarbosa

Preparar medicamentos porquê?

1. **Personalização da terapêutica**

2. **Preenchimento de lacunas terapêuticas**

   (medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica)

©2018CMBarbosa

PREENCHIMENTO DE LACUNAS TERAPÊUTICAS

Medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica

- Pediatria
- Dermatologia
- Gastroenterologia
- Otorrinolaringologia
- Ginecologia
- Oftalmologia
- (…)

©2018CMBarbosa

Medicamentos descontinuados pela Indústria Farmacêutica…

… mas que continuam a ser necessários aos Doentes.

produção de "pequenos lotes"

⇩ Unidades Industriais (GMP)

"SPECIALS"

- **Unlicensed Medicines**
- **Manufactured by a holder of a manufacturer's specials license**
- **In accordance with good manufacturing practices (GMP)**

©2018CMBarbosa

Exemplos de substâncias activas não disponíveis no mercado português sob a forma de medicamentos pediátricos

Acenocumarol
Acetazolamida
Ác. Ursodesoxicólico
Acetato de flecainida
Alopurinol
Captopril
Cimetidina
Espironolactona
Fenobarbital
Folinato de cálcio

Furosemida
Hidroclorotiazida
Hidrocortisona
Metronidazol
Nitrofurantoína
Maleato de enalapril
Omeprazol
Ranitidina
Rifampicina
Trimetoprim

©2018CMBarbosa

REVISÃO ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2008

Medicamentos Manipulados em Pediatria

Estado Actual e Perspectivas Futuras

Susana Pinto*, Carlos Maurício Barbosa†
**Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, EPE, Porto; †Serviço de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e CEQUIMED - Centro de Química Medicinal da Universidade do Porto*

Com frequência, na farmacoterapêutica pediátrica há necessidade de administrar substâncias activas que apenas são disponibilizadas pela indústria farmacêutica sob a forma de especialidades farmacêuticas com dosagens e/ou em formas farmacêuticas destinadas a adultos. Nestas situações, a prescrição de fórmulas magistrais e a sua preparação nas farmácias comunitárias e hospitalares permite obter medicamentos, em regra apresentados sob a forma de líquidos para uso oral, adaptados às necessidades específicas de cada doente.
No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à indústria farmacêutica europeia e americana deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, por várias razões, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em Pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de fórmulas magistrais.
Palavras-chave: medicamentos pediátricos; medicamentos manipulados; preparações extemporâneas; fórmulas magistrais.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(2/3):75-84

©2018CMBarbosa

~~Abstract ID 36~~

Development of a sugar-free vehicle with universal characteristics for extemporaneous preparation of paediatric oral suspensions

Carlos Maurício Barbosa [1,*], Susana Pinto [2]

[1] *Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal*
[2] *Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal*
E-mail addresses: mauricio.barbosa@ff.up.pt (C.M. Barbosa), susanapinto73@gmail.com (S. Pinto).

Introduction: The need for extemporaneous preparation of medicines for oral use in children stems from the lack of industry produced medicines with appropriate strengths and/or presented in dosage forms suitable for oral administration. This situation is common worldwide and also in Portugal for a wide range of active substances. Generally, the correspondent medicines are presented as tablets and capsules, as they are not specifically intended for paediatric use, complicating the administration in paediatric patients due to their swallowing difficulties of solid dosage forms.

Objective: The aim of the present work consisted in the galenic development of a sugar-free vehicle with technological and palatable characteristics that enable its use in the extemporaneous preparation of oral suspensions containing different active substances for use in children.

Methods: Several formulations were evaluated, having been selected a vehicle whose composition includes an association of suspending agents consisting of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose (89:11) and xanthan gum, which affords a suitable viscosity to finished products. Selected formula is known by the promoted synergistic antimicrobial effects, which permit lowering the paraben concentration in order to increase the benefit/risk balance of the product. Nevertheless, the presence of parabens shall be declared on the label of the vehicle. The developed vehicle has shown to best able at room temperature for at least 1 year, as during this period the organoleptic properties (aspect, taste and flavour), pH value and parabens content did not show significant variations as well as the microbiological stability that was also assessed. The use of the vehicle in the extemporaneous preparation of oral suspensions containing a number of active substances frequently prescribed in Paediatrics that are not available as oral liquids in the Portuguese market was evaluated. Stable suspensions with appropriate characteristics for oral administration to children were obtained for all tested active substances: acetazolamide, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, metronidazole benzoate, nitrofurantoin, phenobarbital, riboflavin, spironolactone and trimethoprim. In all cases, physically and microbiologically stable suspensions were directly obtained upon dispersion of the active substance in the vehicle. To achieve the highest chemical stability, a pH correction with citric acid was needed in the cases of acetazolamide, hydrochlorothiazide, hydrocortisone and spironolactone.

Conclusion: The developed vehicle gathers a wide range of properties that allow easy and quick preparation of suspensions with appropriate characteristics for oral administration to children. Once the vehicle consists on a sugar-free formulation, it is suitable for administration to diabetics and very appropriate for long-term treatments. Furthermore, the vehicle may also be used in the extemporaneous preparation of oral suspensions for adults who have difficulty to swallow tablets or capsules, as frequently occurs with oncologic and geriatric patients.

https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.035

©2018CMBarbosa

PREENCHIMENTO DE LACUNAS TERAPÊUTICAS

Preparação de medicamentos não disponibilizados pela Indústria Farmacêutica

Oftalmologia

Injectáveis intravítreos / colírios

- Cefuroxima
- Bevacizumab
- Voriconazol
- Colírios fortificados
- Ciclosporina
- Citotóxicos
- Soro autólogo

©2018CMBarbosa

Preparar medicamentos manipulados porquê?

1. **Personalização da terapêutica**
2. **Preenchimento de lacunas terapêuticas**
3. **Motivos económicos**

©2018CMBarbosa

MOTIVOS ECONÓMICOS

- **Dermatologia – aplicação em áreas corporais extensas**

  (atopias, psoríase, ... -> grandes quantidades de produto)

- **Fraccionamento de medicamentos injectáveis**

  (Farmácia Hospitalar -> alteplase, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib sódico, …)

©2018CMBarbosa

STANDARDS

©2018CMBarbosa

COMMITTEE OF MINISTERS
COMITÉ DES MINISTRES

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Resolution CM/Res(2016)1
on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients

(Succeeding Resolution CM/ResAP(2011)1
on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients)

(Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016
at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies)

COMMITTEE OF MINISTERS
COMITÉ DES MINISTRES

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

Resolution CM/Res(2016)2
on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use

(Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016
at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies)

©2018CMBarbosa

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

DIRECCION GENERAL DE CARTERA BÁSICA DE SERVICIOS DEL SNS Y FARMACIA

SUBDIRECCION GENERAL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria.

A USP
e a preparação de
medicamentos manipulados

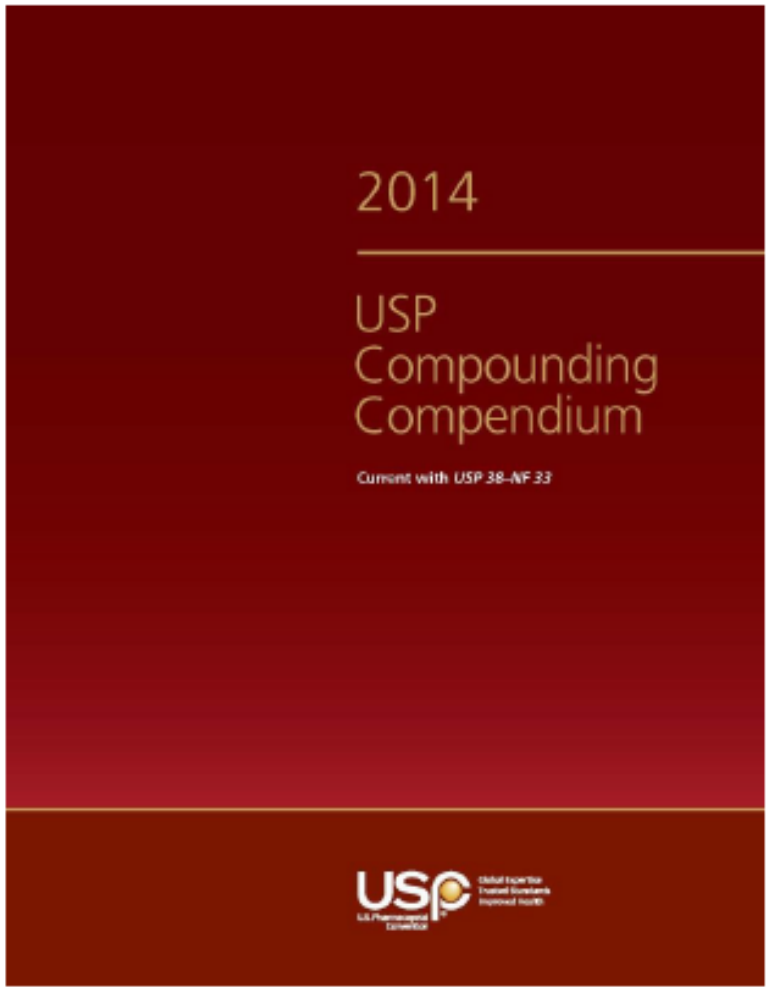
©2018CMBarbosa

US Pharmacopeia

1820	USP developed for pharmacy
1900's	USP became more oriented towards manufacturing
2000's	USP must meet the needs of both pharmacists and manufacturers
2005	*USP Pharmacists' Pharmacopeia*
2014	*USP Compounding Compendium*

©2018CMBarbosa

USP Compounding Compendium



- **Mission & Preface**
- **General Notices & Requirements**
- **Compounding Related Chapters**
  - 5 essential compounding chapters
- **Supporting General Chapters**
  - Over 40 referenced Chapters
- **Compounded Preparation Monographs**
  - 175 formulations

©2018CMBarbosa

Compounding General Chapters

⟨795⟩ Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations . . . . . .
⟨797⟩ Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations . . . . . .
⟨800⟩ Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings . . . . . .
⟨1160⟩ Pharmaceutical Calculations in Pharmacy Practice . . . . . .
⟨1163⟩ Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding . . . . . .
⟨1176⟩ Prescription Balances and Volumetric Apparatus Used in Compounding .

February 2018 / USP Compounding Compendium

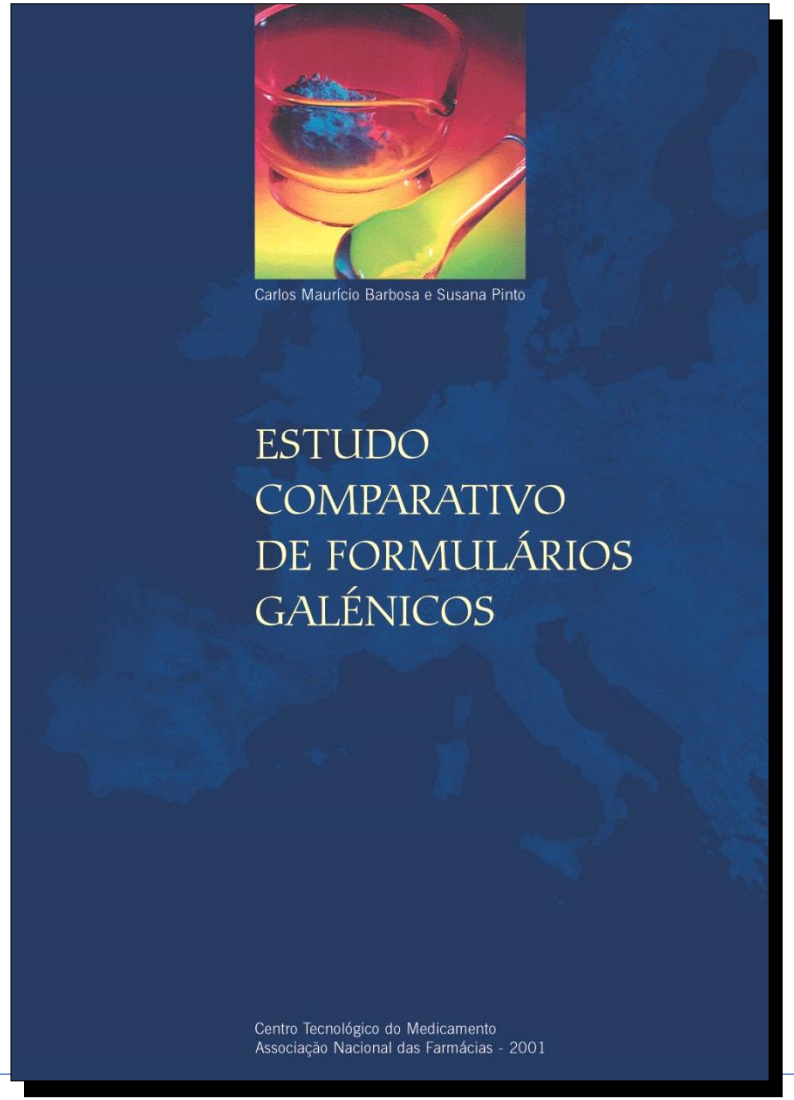
©2018CMBarbosa

Novembro ‘2001

©2018CMBarbosa

Estudo Comparativo dos Formulários Galénicos dos Estados-Membros da UE, Suíça, Noruega e EUA

Outubro ‘2001



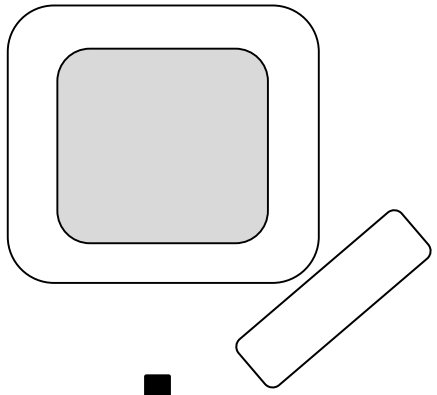
©2018CMBarbosa

FORMULÁRIO GALÉNICO PORTUGUÊS

Especificações de matérias-primas

Procedimentos de:

- preparação
- embalagem / rotulagem
- verificação



Padronização

Uniformização

©2018CMBarbosa

FORMULÁRIO GALÉNICO PORTUGUÊS

=

QUALIDADE

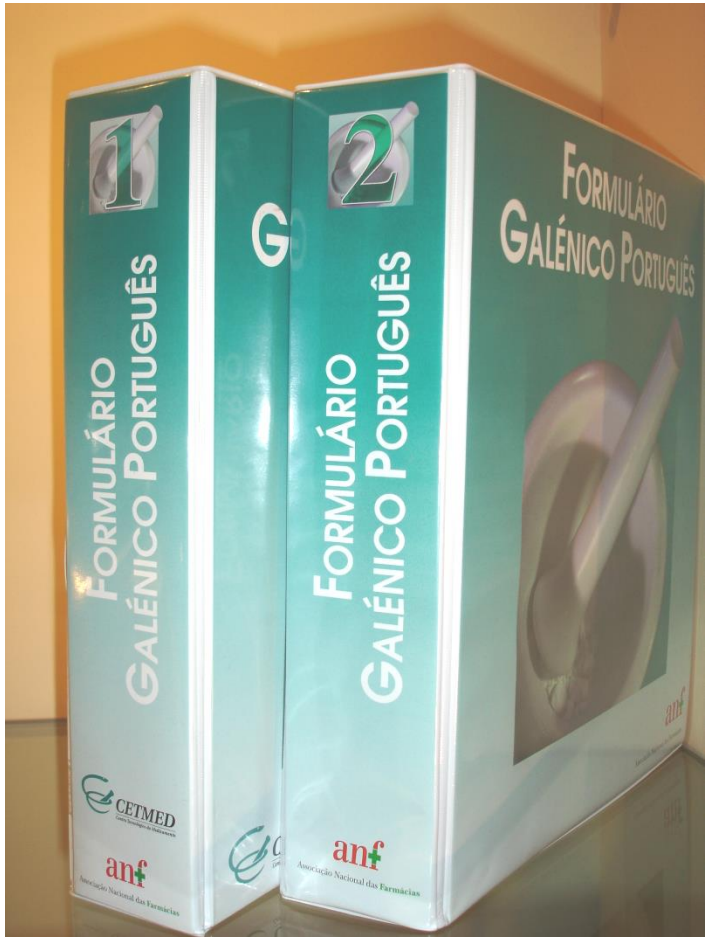
PADRONIZAÇÃO

UNIFORMIZAÇÃO

©2018CMBarbosa

Formulário Galénico Português

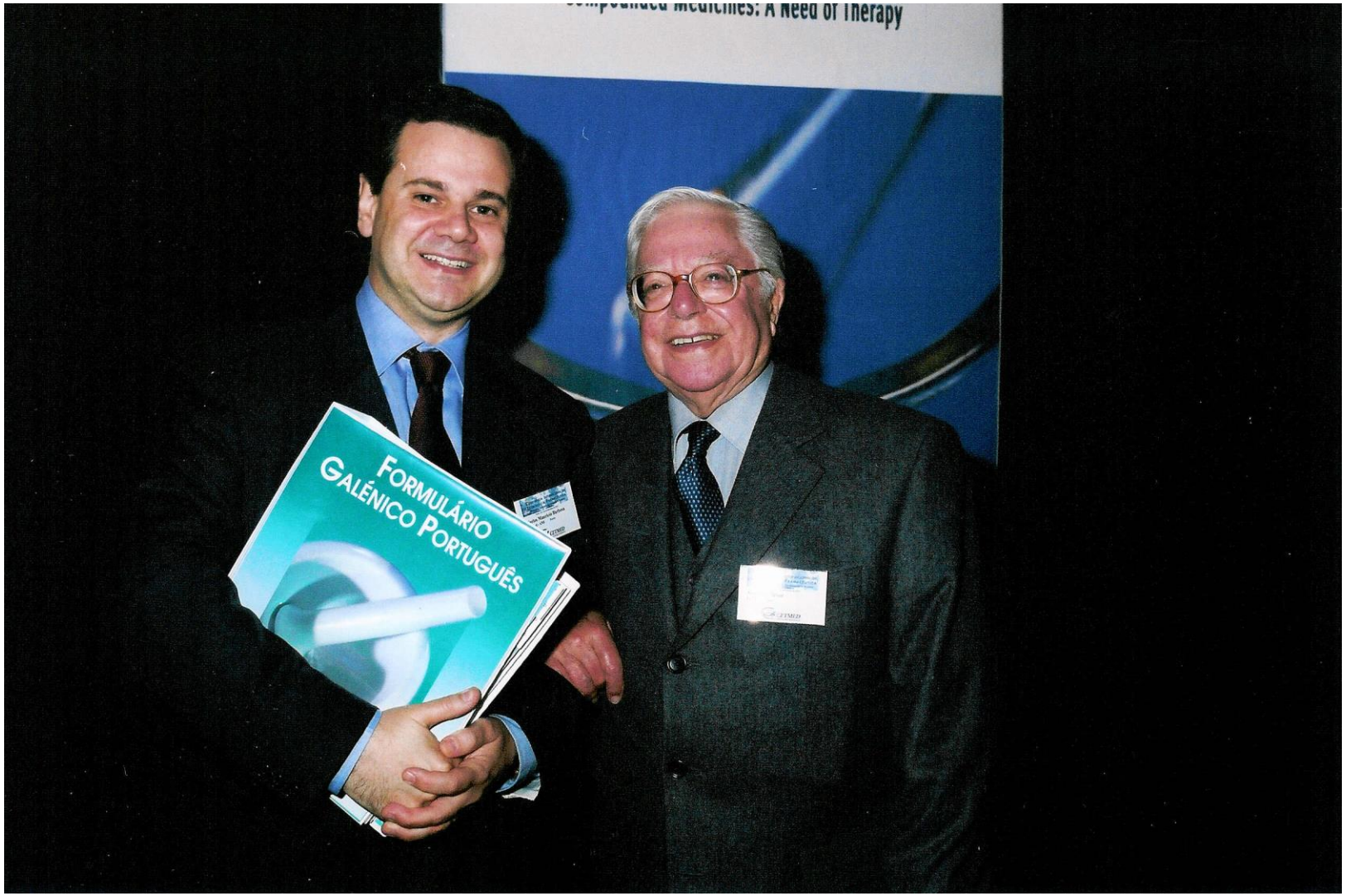
(editado em 2001 e actualizado/ampliado em 2005)



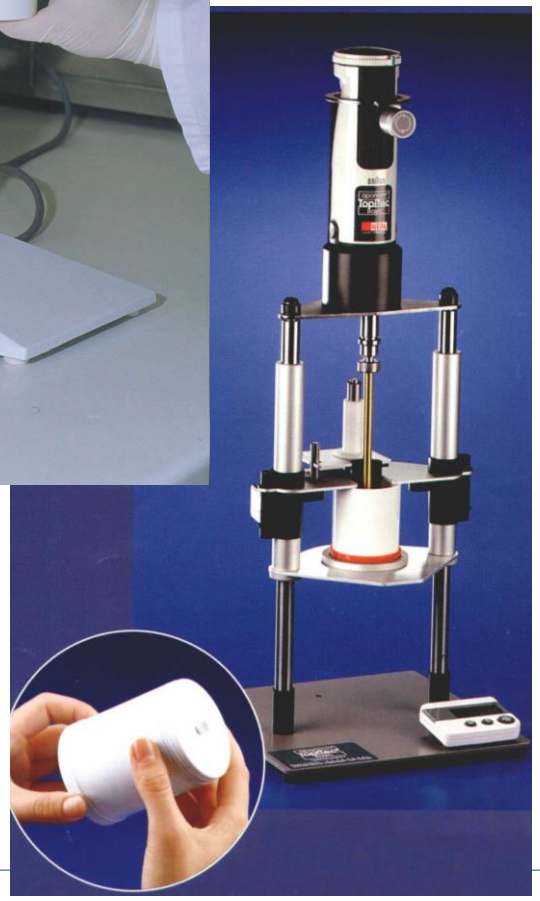
- **Informações técnico-científicas**
- **Recomendações técnicas**
- **Legislação em vigor**
- **133 Monografias < > 200 Produtos**

(* em 2008 foram publicadas monografias adicionais de medicamentos pediátricos)

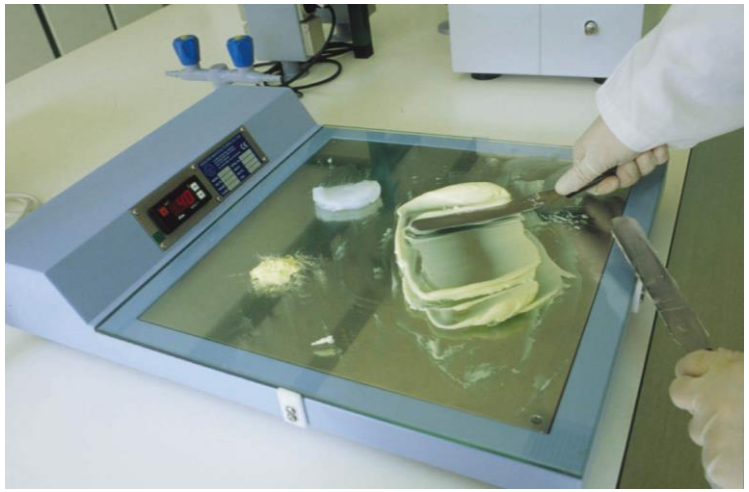
©2018CMBarbosa

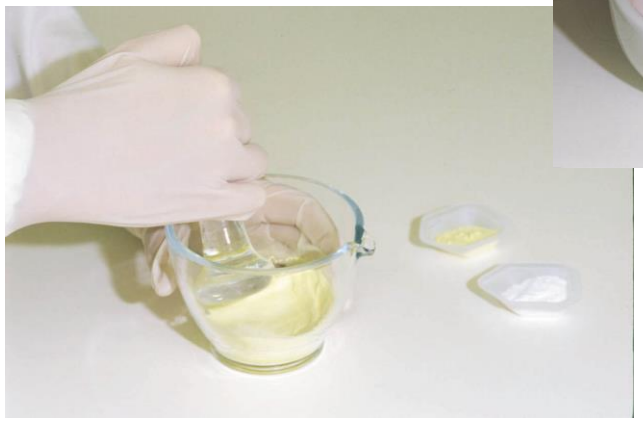


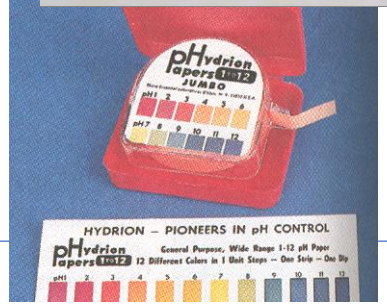
©2018CMBarbosa



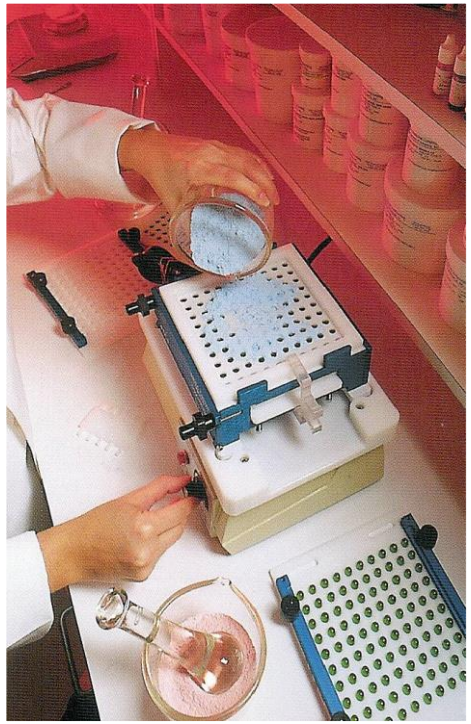
©2018CMBarbosa





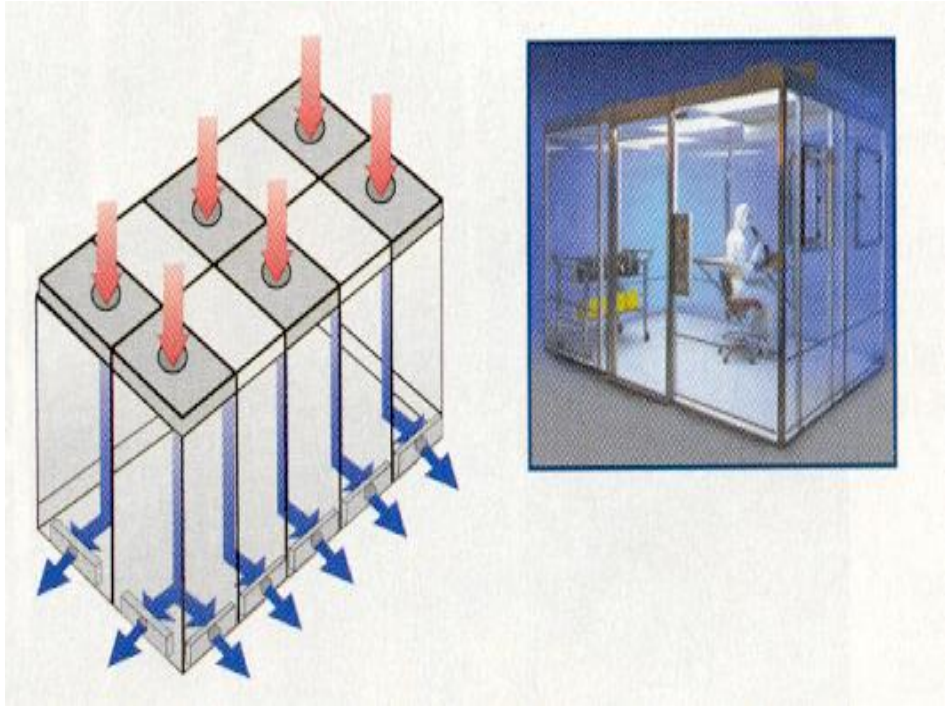


©2018CMBarbosa



©2018CMBarbosa

©2018CMBarbosa



©2018CMBarbosa

Enquadramento Legal e Regulamentar em Portugal

©2018CMBarbosa

Estatuto do Medicamento

Dec.-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto

Artigo 2.º

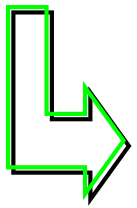
Âmbito de aplicação

2 - Excluem-se do âmbito de aplicação do presente decreto-lei:

(...)

b) Os medicamentos manipulados, designadamente na forma de preparados oficinais ou de fórmulas magistrais;

(...)



Estatuto próprio

©2018CMBarbosa

Quadro Legal e Regulamentar dos MM

- Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril
- Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho
- Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho
- Deliberação nº 1491/2004, de 28 de Dezembro
- Deliberação nº 1497/2004, de 29 de Dezembro
- Deliberação nº 1985/2015, de 2 de Novembro
  (revogou a Deliberação nº 1498/2004, de 29 de Dezembro)
- Deliberação nº 1500/2004, de 29 de Dezembro
- Deliberação nº 1504/2004, de 30 de Dezembro
- Despacho nº 18 694/2010, de 18 de Novembro

©2018CMBarbosa

[Dec.-Lei nº 90/2004, de 20 de Abril]

"O acesso a medicamentos de qualidade é um dos princípios fundamentais da política de saúde definida no Programa do Governo. Tal garantia abrange tanto as especialidades farmacêuticas produzidas industrialmente como as formulações preparadas nas farmácias de oficina e nos serviços farmacêuticos hospitalares, consubstanciando os denominados medicamentos manipulados. Também para estes preparados se exige cada vez mais uma inequívoca garantia da sua qualidade.

(...)"

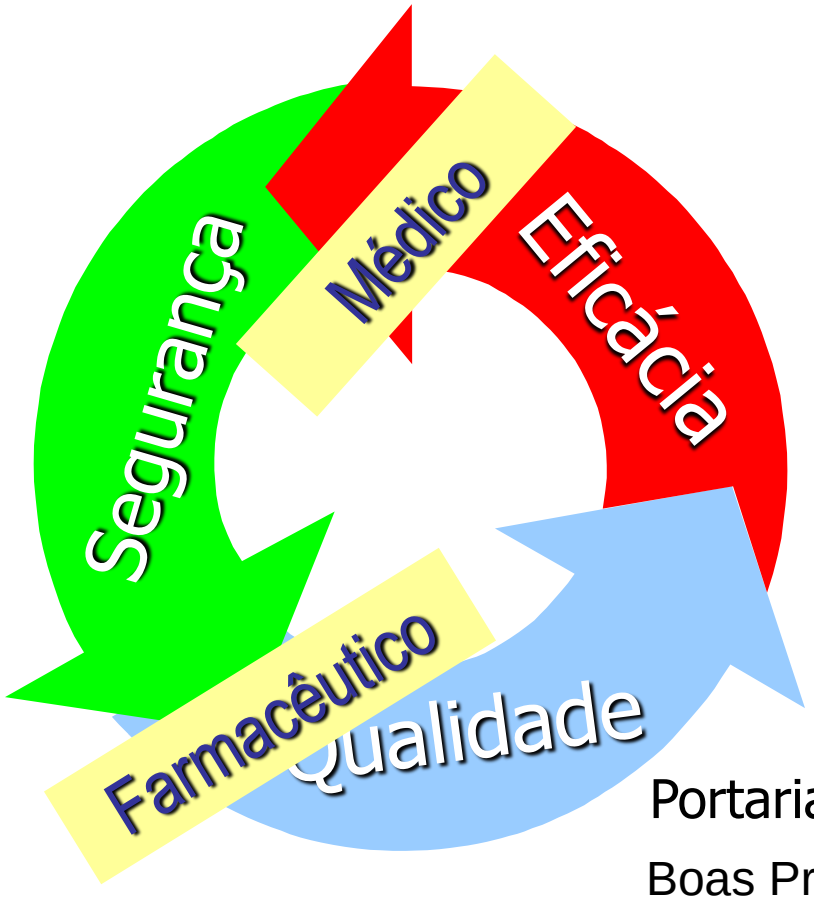
©2018CMBarbosa

MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Responsabilidades

Dec.-Lei nº 95/2004,
de 22 de Abril

Artºs 3º e 4º



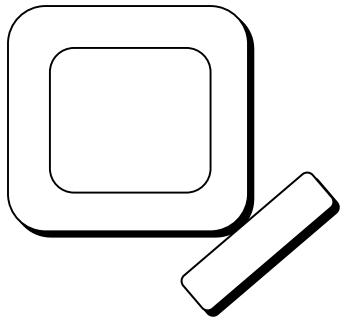
Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho

Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar

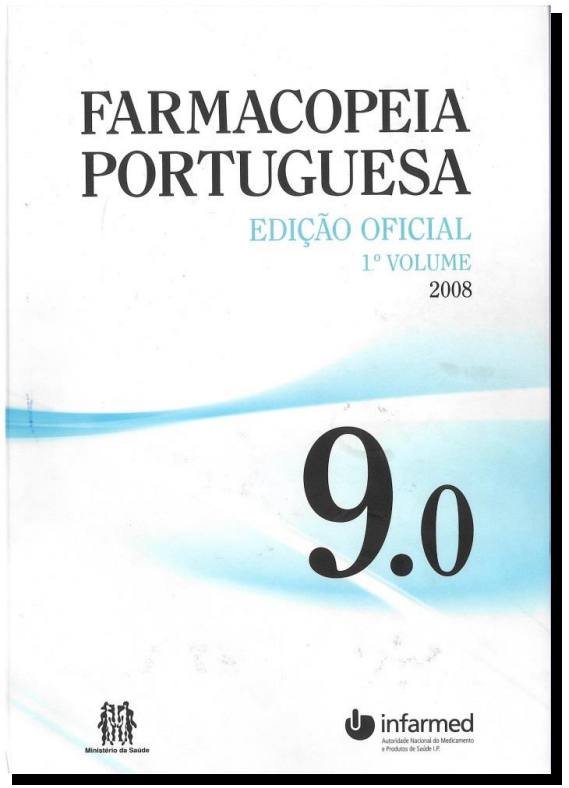
©2018CMBarbosa

MATÉRIAS-PRIMAS

MATERIAIS DE EMBALAGEM



Qualidade
Farmacopeica



©2018CMBarbosa

Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar

(Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho)

I – Definições

II – Normas

1. Pessoal
2. Instalações e Equipamentos
3. Documentação
4. Matérias-primas
5. Materiais de embalagem
6. Manipulação
7. Controlo de qualidade
8. Rotulagem

©2018CMBarbosa

Farmácia Magistral

"Faça Segundo a Arte"
(F.S.A.)

- Conhecimentos empíricos e descritivos

"Faça Segundo a Ciência"

- Conhecimentos científicos
- Rigor científico
  - Qualidade
  - Segurança
  - Eficácia

©2018CMBarbosa

U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

REUNIÃO ANUAL DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE

DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

"Da Investigação ao Cidadão"

Lisboa, 27 de Novembro de 2018

Muito Obrigado

Carlos Maurício Barbosa

mauricio.barbosa@ff.up.pt

©2018CMBarbosa