

NUEVAS FORMULACIONES EN TERAPIA METRONOMICA

Marta García

S. Farmacia. H.V.S. Toledo. 10 Abril 2014



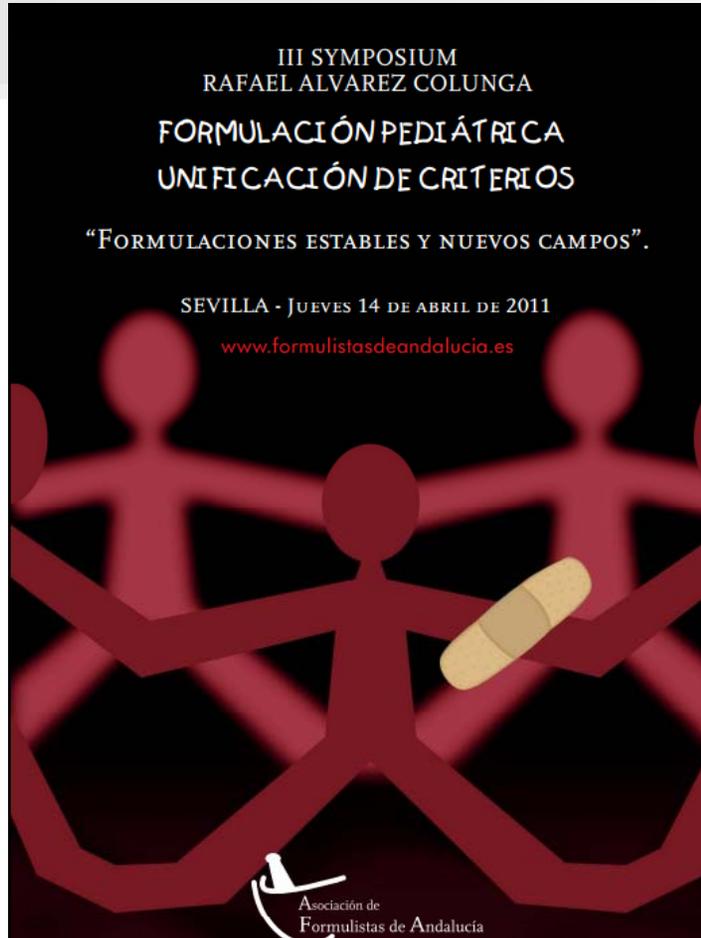
VI Symposium Rafael Alvarez Colunga de Unificación de criterios en formulación pediátrica

NUEVAS FORMULACIONES EN TERAPIA METRONOMICA

- Hace 3 años...
- Un breve recordatorio
- Fármacos formulados en metronómica
- Nuestra experiencia
- Nuevas formulaciones
- Conclusiones



Hace 3 años...



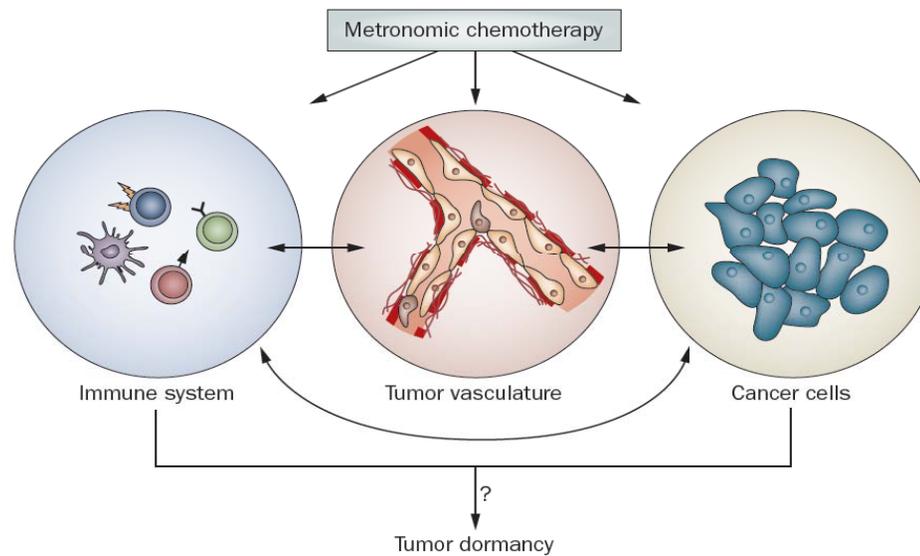
16.00 – 16.30 horas: Formulación magistral en oncología pediátrica.

Dra Gema Ramirez Villar. Facultativo Especialista de Área Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla
Dra. Concha Álvarez del Vayo Benito. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

- **TERAPIA METRONOMICA**
- **FORMULACIONES UTILIZADAS**
- **PACIENTES TRATADOS**
- **EXPERIENCIA**

Un breve recordatorio...

- Metronómica: "menos es más..."
- Mecanismo de acción triple:
 - Antiangiogénico
 - Modulador de la respuesta inmunitaria
 - Antitumoral directo



Fármacos utilizados

- **ETOPOSIDO** (50 mg/m²/día en dos tomas)
 - Vepesid[®] 50 mg, 100 mg cápsulas blandas
 - Etopósido[®] vial 20 mg/ml intravenoso u oral
- **ISOTRETINOINA** (100 mg/m²/día o 5.33 mg/kg/día en <12 kg repartido en dos tomas)
 - Isotretinoína cápsulas blandas 5 mg, 10 mg, 20 mg
- **CICLOFOSFAMIDA** (2,5 mg/kg/día repartido en dos tomas)
 - Genoxal[®] 50 mg grageas
 - Genoxal[®] 1 g, 200 mg, viales intravenosos
- **TEMOZOLAMIDA** (90 mg/m²/día repartido en dos tomas)
 - Temozolamida cápsulas 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg
- **TOPOTECAN** (0,8 mg/m²/día en toma única diaria)
 - Topotecan[®] 1 mg/ml vial intravenoso
 - Hycamtin[®] 0,25mg, 1 mg cápsulas
- **CELECOXIB** (100-400 mg/día)
 - Celecoxib cápsulas gelatina dura 100 mg, 200 mg



Fármacos formulados



- **Individualización de los tratamientos.**
- **Mejora manipulación padres** (etopósido, topotecan, isotretinoína...)
- **Adaptación necesidades del paciente:**
 - **Dificultades de deglución:**
 - Edad (soluciones, suspensiones > cápsulas, comprimidos): temozolamida
 - Disminuir nº comprimidos/cápsulas (isotretinoína, temozolamida)
 - **Aversión colores, sabores...** (+ colorante, + edulcorante)

Fármacos formulados

FARMACO	FORMULA MAGISTRAL	COMPOSICION Y ESTABILIDAD
ISOTRETINOINA	Cápsulas gelatina dura con la dosis individualizada	Ácido 13 cis retinoico + Lactosa en cápsulas gelatina dura <i>T. estabilidad: 3 meses, nevera, protegido de la luz.</i>
TEMOZOLAMIDA	Temozolamida 10 mg/ml suspensión oral	Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Povidona K30 250 mg + ácido cítrico 25% c.s. ph<5 + Carboximetilcelulosa 1% /Jarabe simple 1:1 c.s.p. 50 ml <i>T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz.</i> Temozolamida (cápsulas) 500 mg + Ora Plus®/Ora Sweet® 1:1 c.s.p 50 ml <i>T. estabilidad: 60 días, nevera, protegido de la luz.</i>
TOPOTECAN	Topotecan 1 mg/ml solución oral en jeringas	Acondicionamiento del contenido del vial en jeringas de administración oral. <i>T. estabilidad: 22 días, nevera, proteger de la luz.</i>

Fármacos formulados

FARMACO	FORMULA MAGISTRAL	COMPOSICION Y ESTABILIDAD
CICLOFOSFAMIDA	Ciclofosfamida 10 mg/ml solución oral	Ciclofosfamida (Genoxal® vial) 1 g + Suero fisiológico 50 ml + (jarabe simple c.s.p. 100 ml o Ora Plus® c.s.p 100 ml) <i>T. estabilidad: 56 días, nevera, protegido de la luz.</i>
ETOPOSIDO	Etoposido 10 mg/ml solución oral	Etoposido (vial) 100 mg, Suero fisiológico c.s.p. 10 ml <i>T. estabilidad: 22 días, temperatura ambiente, protegido de la luz.</i>
CELECOXIB	Celecoxib 10 mg/ml suspensión oral	Celecoxib (cápsulas) 600 mg + Ora Blend® c.s.p. 60 ml <i>T. estabilidad: 90 días, temperatura ambiente o nevera, protegido de la luz.</i>

Nuestra experiencia: 2 años

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SALUD
Avda. Berbar, 30. 40004 Toledo. Teléfono 925 282200

sescam 

SOLICITUD DE MEDICACIÓN METRONÓMICA

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS:

NHC:

FECHA: / /

Peso (kg):

Talla (cm):

Superficie corporal (m²):

Iniciará nueva semana de tratamiento el día: / /

Escriba la dosis de fármaco que desee prescribir y marque con una cruz las semanas de tratamiento que correspondan:

COMBINACIONES	POSOLOGIA INDIVIDUALIZADA	SEMANAS
ETOPOSIDO 50 mg/m ² /día	Etopósido:	<input type="checkbox"/> Semana 1-3
ISOTRETINOINA 100 mg/m ² /día ó 5.55 mg/kg/día en <math>A < 12 \text{ kg}</math>	Isotretinoína:	<input type="checkbox"/> Semana 19-21 <input type="checkbox"/> Semana 37-39
CICLOFOSFAMIDA 2.5 mg/kg/día	Ciclofosfamida:	<input type="checkbox"/> Semana 4-6
CELECOXIB 200 mg/día	Celecoxib: 200 mg/día	<input type="checkbox"/> Semana 22-24 <input type="checkbox"/> Semana 40-42
TEMOZOLAMIDA 50 mg/m ² /día	Temozolamida:	<input type="checkbox"/> Semana 7-9
ISOTRETINOINA 100 mg/m ² /día ó 5.55 mg/kg/día en <math>A < 12 \text{ kg}</math>	Isotretinoína:	<input type="checkbox"/> Semana 25-27 <input type="checkbox"/> Semana 43-45
TOPOTECAN 0.3 mg/m ² /día	Topotecan:	<input type="checkbox"/> Semana 10-12
CELECOXIB 200 mg/día	Celecoxib: 200 mg/día	<input type="checkbox"/> Semana 28-30 <input type="checkbox"/> Semana 46-48
CICLOFOSFAMIDA 2.5 mg/kg/día	Ciclofosfamida:	<input type="checkbox"/> Semana 13-15
ISOTRETINOINA 100 mg/m ² /día ó 5.55 mg/kg/día en <math>A < 12 \text{ kg}</math>	Isotretinoína:	<input type="checkbox"/> Semana 31-33 <input type="checkbox"/> Semana 49-51
TEMOZOLAMIDA 50 mg/m ² /día	Temozolamida:	<input type="checkbox"/> Semana 16-18
CELECOXIB 200 mg/día	Celecoxib: 200 mg/día	<input type="checkbox"/> Semana 34-36 <input type="checkbox"/> Semana 52-54

La prescripción deberá realizarse al Servicio de Farmacia como mínimo con 24 horas de antelación a la dispensación de la medicación.

FIRMAMENTO:



Nuestra experiencia: 2 años

- **6 pacientes** en tratamiento (2-13 a): 2 gliomas bajo grado recidivado, 1 rabdoide, 3 meduloblastomas.
- Mediana tratamiento **98 semanas** (6-115 semanas).
- 3 suspensiones de tratamiento: 1 traslado (6 semanas), 1 recidiva (24 semanas), 1 estabilización de la enfermedad (91 semanas)
- 3 continúan tratamiento: 2 respuesta radiológica, 1 estabilización de la enfermedad.
- **Efectos adversos**: trombopenia (14 episodios, 3 pacientes), neutropenia (3 episodios, 1 paciente) y vómitos (2 episodios, 2 pacientes)
- **Reducciones de dosis**: TMZ (40%), VP16 (40%), CF (50%) y TOP (20%).



Atención farmacéutica



- Conocimiento protocolos
- Tramitación fármacos FFT.
- Elaboración: Búsqueda de la FM, Procedimientos de elaboración y manipulación
- Dispensación
- Información al paciente (oral + escrita): 1^a visita, cambios de tratamiento.
- Recogida medicamentos caducados, sobrantes.

Atención farmacéutica

- 20 informes FFT.
- 91 dispensaciones.
- 5.260 unidades de formas farmacéuticas (1.596 – 30,34% FM).
- 13 modelos trípticos informativos diferentes.
- Coste directo: 56.563 €



Esquemas publicados

KIERAN 2005

STEMPAK 2006

CHOI 2008

MINTURN 2011

Table 2 Various metronomic chemotherapy regimens used in pediatric malignancies

Metronomic chemotherapy regimens with dosages and schedule *	Indications	Number of patients
<ul style="list-style-type: none"> • Oral Thalidomide 3mg/kg continuously • Oral Celecoxib 100 mg BID continuously • Oral Etoposide 50 mg/m²/d q 21 d • Oral Cyclophosphamide 2.5mg/kg/d q21 d 	Various progressive tumors	20
<ul style="list-style-type: none"> • Inj Vincristine 1.5 mg/ m² on days 1, 8, 15, and 22 • Oral Cyclophosphamide 25 mg /m² on days 1 to 21 • Oral Methotrexate 15 mg/m² on days 21 to 42, followed by a 1-wk break 	Various progressive tumors	12
<ul style="list-style-type: none"> • Inj vinblastine 1 mg/m² 3 times a wk / wk • Oral Celecoxib 250 mg/m² BD continuously • Oral Cyclophosphamide 30 mg/m² continuously 	Various progressive tumors	33
<ul style="list-style-type: none"> • Oral Celecoxib *100 mg BD for 21 d alternating with combination of • Oral Retinoic acid 100mg/m² BD for 21 d • Oral Etoposide 50 mg/m² BD for 21 d • Oral Temozolamide 90 mg/m² for 21 d • Oral Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d for 21 d 	Progressive brain tumors	10
<ul style="list-style-type: none"> • Oral Topotecan 0.8 mg/m²/d for 21 consecutive days repeated every 28 d. 	Recurrent childhood brain tumors	26

* Regimens are continued till progression of cancer

Bahl et al. Metronomic Chemotherapy in Progressive Pediatric Malignancies: Old Drugs in New Package. Indian J Pediatr DOI 10.1007/s12098-012-0759-z

Nuevas formulaciones...

A Phase II Trial of a Multi-Agent Oral Antiangiogenic (Metronomic) Regimen in Children With Recurrent or Progressive Cancer

Medication	Dosing schedule
Continuous Thalidomide	Start at 3 mg/kg (rounded to nearest 50 mg) daily Increase dose weekly by 50 mg as tolerated to 24 mg/kg (max 1,000 mg) daily
Celecoxib	<20 kg: 100 mg twice daily 20–50 kg: 200 mg twice daily >50 kg: 400 mg twice daily
Fenofibrate	90 mg/m ² (max 200 mg) daily
Alternating 21 day cycles Etoposide	50 mg/m ² daily for 21 days
Cyclophosphamide	2.5 mg/kg (max 100 mg) daily for 21 days

Patients with history of significant myelosuppression with prior therapy initiated etoposide at 35 mg/m² day and escalated to 50 mg/m² as tolerated.

TABLE III. Clinical Outcomes by Disease Strata

Stratum	N	Best response					Completed 27 weeks therapy
		CR	PR	SD	PD	NE	
High grade glioma	21	—	1	7	13	—	1 (5%)
Ependymoma	19	—	2	10	7	—	7 (37%)
Low grade glioma	12	—	4	5	3	—	7 (58%)
Bone tumors	12	—	—	1	10	1	—
Medulloblastoma/PNET	8	1	1	1	5	—	1 (13%)
Leukemia	4	—	—	1	3	—	—
Neuroblastoma	3	—	—	2	1	—	1 (33%)
Miscellaneous	18	—	4	9	5	—	7 (39%)
Miscellaneous CNS Tumors	9	—	3	5	1	—	5(56%)
Miscellaneous non-CNS tumors	9	—	1	4	4	—	2(22%)

CNS, central nervous system; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluable. One patient with anaplastic glioneuronal tumor (miscellaneous CNS tumors strata) and best response SD sustained a CR during continuation therapy.

101 pacientes

25% completaron tratamiento 27 semanas

37% ependimomas, 58% gliomas bajo grado

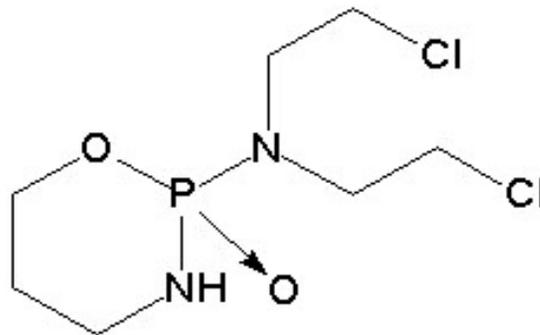
ETOPOSIDO



- **MECANISMO ACCION:** inhibición de la topoisomerasa II reversible.
- **FARMACOCINETICA:** variable absorción oral. Mejor biodisponibilidad a bajas dosis.
- **DOSIS:** 50 mg/m²/día oral durante 21 días.
- **SEGURIDAD:** pérdida de apetito, caída del pelo, náuseas, vómitos, irritación e inflamación de la mucosa bucal, alteraciones coagulación, fiebre.
- **ADMINISTRACIÓN:** directamente del vial o a 10 mg/ml diluido en SF. Estomago vacío. Diluir en zumo (estable 3 h).

CICLOFOSFAMIDA

- **MECANISMO ACCION:** agente alquilante.
- **DOSIS:** 2,5 mg/kg/día repartido en 2 tomas durante 21 días.
- **ADMINISTRACIÓN:** después de comidas para minimizar irritación gástrica. No interfiere con comidas. FM ciclofosfamida 10 mg/ml sol oral.





CELECOXIB



- **MECANISMO ACCION:** inhibidor COX-2 (expresa en células inflamatorias, tumorales y vasos de nueva formación).
- **FARMACOCINETICA:** mayor exposición a concentraciones antiangiogénicas plasmáticas si administración después de comidas.¹
- **DOSIS:** 100 mg - 400 mg/12 h según peso.³
- **SEGURIDAD:** niños con exposición a dosis 10 veces superior (CYP2C9), no toxicidad.¹
- **ADMINISTRACIÓN:** Después de comidas. Vaciar la cápsula y mezclar con líquido justo antes de la administración.²

1. *Stempak et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol 2006, 28(11):720-728*
2. *Choi et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. Pediatric Blood Cancer 2008;50:970-975*
3. *Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progresive cancer. Pediatr Blood Cancer 2013, sep*

TALIDOMIDA

- **MECANISMO ACCION:** modula concentraciones IFN gamma e inhibidor del TNF alfa. Regula IL10, IL12, COX-2.
- **DOSIS:** 3 mg/kg redondeando a 50 mg y subiendo semanalmente de 50 en 50 mg hasta máximo 24 mg/kg/día o 1.000 mg/día (atenuación efecto sedante).¹
- **SEGURIDAD:** plan gestión riesgos, trombopenia, tromboembolismos, neutropenia, neuropatía periférica.
- **ADMINISTRACIÓN:** con/sin alimentos. Al acostarse. Talidomida 20 mg/ml suspensión oral en oraplus:orasweet; 35 días N.²

1. Robison et al. A phase II trial of a multi agent oral antiangiogenic metronomic regimen in children with recurrent or progresive cancer. Pediatr Blood Cancer 2013, sep

2. Kraft S, Jhonson C, Tyler R. Stability of an extemporaneously prepared thalidomide suspension. Am J Health Syst Pharm 2012, 69:56-58

- Problemática en pacientes con dificultades de deglución de formas sólidas: dosis crecientes, suspensión oral 20 mg/ml.
- Disponibilidad en el mercado:
 - Talidomida Celgene 50 mg cápsulas: excipientes almidón pregelatinizado, estearato de magnesio.
 - Tramitación como uso compasivo. Elevado coste.
- Formulación magistral:
 - Bibliografía suspensión oral a partir de cápsulas.
 - Elaboración a partir de materia prima: estudios de estabilidad??



Liquid Dosage Forms Extemporaneously Prepared from Commercially Available Products – Considering New Evidence on Stability

Alison Haywood¹ and Beverley D Glass²

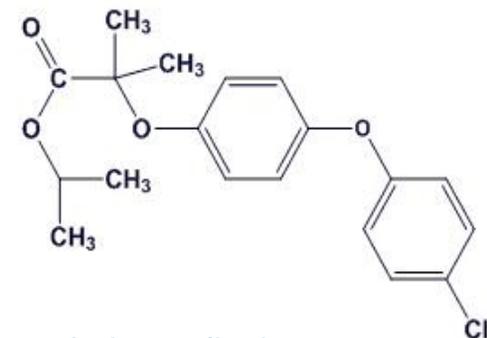
¹ School of Pharmacy, Griffith Health Institute, Griffith University, Gold Coast, Australia. ² School of Pharmacy and Molecular Sciences, James Cook University, Townsville, Australia.

Tacrolimus (34)	1b	2a, 2b	Vehicle: sterile water, 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	22°C. 4a. 1 mg/mL suspension was stable for 4 months at 23-26°C.	
Tadalafil (35)	1a	2a, 2b	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 5 mg/mL suspension was stable for 91 days at 23-25 °C.	
Temozolomide (36)	1b	2a, 2b	2 vehicles: citric acid, povidone K-30, 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus; and citric acid, povidone K-30, 1:1 Ora-Sweet SF: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 10 mg/mL suspensions were stable for 60 days at 4 °C.	Storage at 23 °C accelerated degradation of the API.
Thalidomide (37)	1b	2d	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3b (amber)	4a. 20 mg/mL suspension was stable for 35 days at 3-5 °C.	Caregivers administering the liquid should avoid contact with the skin. Wear gloves and a mask when compounding.
Thalidomide (38)	1b	2d	Vehicle : tragacanth mucilage, sorbitol compound syrup, benzoic acid 5% solution, citric acid, distilled water.	Amber bottles	4a. 10 mg/mL suspensions were stable for 31 days at 21-23 °C.	See warnings above regarding protective measures.
Thioguanine (39)	1a	2a	3 vehicles: Simple syrup and methylcellulose; Ora-Sweet and Ora-Plus; and 2 nd vehicle + ascorbic acid.	3a (amber)	20 mg/mL suspensions were stable for 63 days at 19-23 °C. pH increased over the study period.	Addition of antioxidant (0.1% ascorbic acid) was not effective in consistently increasing shelf-life.
Vancomycin (40)	1d	2a, 2b	Vehicle: SyrSpend SF	3b (amber)	50 mg/mL suspension was stable for 90 days at 2-8 °C.	Vehicle is ethanol- and sorbitol-free.
Venlafaxine (41)	1b	2d	2 vehicles: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus; and Simple syrup.	3b (amber)	4a. 15mg/mL suspension was stable for 28 days at 5 °C and 23 °C.	The capsules were a slow release dosage form. Capsule microspheres were ground to a powder.
Venlafaxine (42)	1a	2a, 2b	Vehicle: 1:1 Ora-Sweet: Ora-Plus.	3a (amber)	4a. 5mg/mL suspension was stable for 15 days at 4 °C and 10 days at 22-28 °C.	

FENOFIBRATO



- **MECANISMO ACCION:** agonista alfa PPAR.
- **DOSIS:** 90 mg/m² (máx. 200 mg/día)
- **ADMINISTRACIÓN:** una vez al día después de una de las principales comidas. La absorción aumenta con las comidas.
 - Cápsulas duras de 160 mg
 - Cápsulas duras de 200 mg
 - Comprimidos recubiertos peliculares 160 mg.



FENOFIBRATO

- Ausencia de materia prima comercializada.
- Alternativas comercializadas:
 - Comprimidos recubiertos 160 mg: se deben tragar enteros, sin masticar.
 - Cápsulas 160 mg: macrogolglicéridos de lauroilo, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, carboximetilalmidón de sodio.
 - Cápsulas 200 mg: lactosa, laurilsulfato sódico, almidón pregelatinizado de maíz, crospovidona, talco, sílice coloidal anhidra, estearato magnésico.
- Consulta autor artículo.

REDOSIFICACION DE CAPSULAS 200 MG EN CAPSULAS
CON DOSIS INDIVIDUALIZADA

NOMBRE: Fenofibrato 60 mg cap
FORMA FARMACÉUTICA: cápsulas **Nº 144 HVS**

COMPONENTES DE LA FÓRMULA	CANTIDAD	UNIDADES
Fenofibrato (Fenofibrato® TEVA 200 mg cápsulas)	30	cap
Dextrinomaltsa c.s.p.	27	ml
Riboflavina	50	mg
Cápsulas verdes nº 3	100	cap

MODUS OPERANDI:

- 1.- Abrir las cápsulas de fenofibrato y vaciar su contenido en una probeta de 50 ml. El volumen que ocupan las 30 cap de fenofibrato 200 mg TEVA es de aproximadamente 20 ml.
 - 2.- Añadir dextrinomaltsa compactando hasta alcanzar un volumen de 27 ml.
 - 3.- Pesar 50 mg de riboflavina.
 - 4.- Incorporar al mortero el contenido de la probeta y la riboflavina y mezclar uniformemente. Pesar el polvo total obtenido para efectuar posteriormente el control de uniformidad de masa.
 - 5.- Rellenar el capsulero según PN/L/PG/016/01.
 - 6.- Envasar en frasco de plástico topacio.
- *Utilizar sólo Fenofibrato TEVA 200 mg cápsulas porque es la única presentación cuyos excipientes permiten la redosificación del polvo contenido.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y GALÉNICAS DEL PREPARADO:

No procede.

ETIQUETADO, CADUCIDAD Y CONSERVACIÓN:

Caducidad: 3 meses.
Conservación: Temperatura ambiente
Proteger de la luz.
Envasado: Frasco de plástico topacio.

FENOFIBRATO

Paciente: _____ d;
Lote: _____
Caducidad: _____

Servicio de Farmacia. H

FENOFIBRATO alud

Paciente: _____

Lote: _____

Caducidad: _____

Contiene Lactosa

Servicio de Farmacia. H

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Se reenvasa en dosis metronómicas para pacientes pediátricos en tratamiento metronómico de hiperlipidemia y enfermedad cerebrovascular. Efecto antiangiogénico potenciador de los inhibidores de la COX-2 (celecoxib).

INFORMACIÓN AL PACIENTE:

Las cápsulas se pueden abrir y administrar su contenido en una comida o en un líquido, con el estómago lleno después de una de las principales comidas del día. No sacar del envase original y proteger las cápsulas de la luz.

BIBLIOGRAFÍA:

Robison NJ et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct 4. doi: 10.1002/pbc.24794. [Epub ahead of print]

Resultados

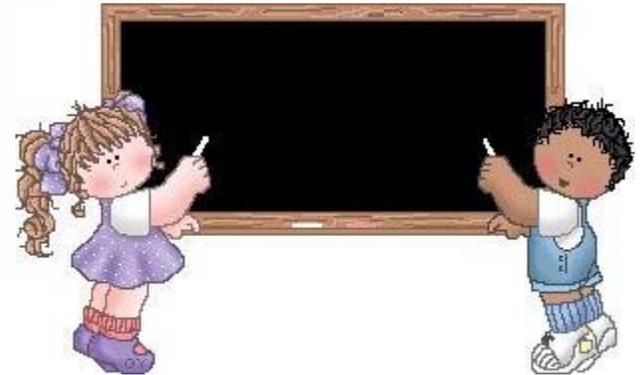


- **2 pacientes desde octubre 2013:** 1 ependimoma (varón, 4 años), 1 meduloblastoma (varón, 8 años).
- **Semanas de tratamiento:** 21 y 18 semanas, respectivamente.
- 1.072 unidades de FF dispensadas: **49,3% FM.**
- Coste: 34.180 €
- **Toxicidad:** 2 y 1 episodios de neutropenia, respectivamente; somnolencia tras subida dosis talidomida, 1 evento tromboembólico.
- **Resultados:** enfermedad estable en ambos pacientes.

PROXIMAMENTE...

- Otros antiangiogénicos: ácido zoledrónico, fluvastatina.
- Meduloblastoma recaída: + BVZ i.v. 10 mg/kg/bisemanal + citarabina liposomal 25-50 mg/4 semanas intraventricular.
- Neuroblastoma alto riesgo: CF altas dosis + CF bajas dosis + ácido zoledrónico + BVZ.

CONCLUSIONES



- Terapia metronómica: buena tolerancia y prometedora efectividad. Calidad de vida, comodidad de la familia, aumento supervivencia...
- Necesidad estrecho seguimiento pacientes.
- Oportunidad integración farmacéutica equipo multidisciplinar.
- Necesidad de formulación magistral para mejorar cumplimiento.
- Nuevas terapias: retos para formulación.

MUCHAS GRACIAS

