



RAREDISEASEDAY.ORG

2023 VOL. 11 (1)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

FARMACOTECNIA EN ENFERMEDADES RARAS

INTRODUCCIÓN | PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES EN EERR | PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES EN EERR | PROYECTO "COMPARTIR PARA CRECER": PLATAFORMA ONLINE DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN ENFERMEDADES RARAS | BIBLIOGRAFÍA

Editado por: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: sefh@sefh.es

Web: <http://www.sefh.es>

ISSN 2386-4311

FARMACOTECNIA EN ENFERMEDADES RARAS

AUTORES:

Begoña Feal Cortizas. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Carmela Dávila Pousa. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
2. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES EN EERR	4
3. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES EN EERR	7
4. PROYECTO “COMPARTIR PARA CRECER”: PLATAFORMA ONLINE DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN ENFERMEDADES RARAS.....	11
5. BIBLIOGRAFÍA	14

1. INTRODUCCIÓN

Con motivo del Día mundial de las Enfermedades Raras (EERR) que se celebra el 28 de febrero, desde el Grupo de Trabajo de Farmacotecnia queremos compartir el gran reto que supone la elaboración de medicamentos para pacientes que padecen alguna EERR, ya que, en muchas ocasiones, la elaboración de una fórmula magistral (FM) o la adaptación individualizada de un medicamento comercial es la única opción de tratamiento para su enfermedad.

Se estima que, según datos de la OMS, hay más de 7000 EERR que afectan al 7% de la población. En España supone unos 3 millones de personas. Según datos de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) un paciente con una EERR espera una media de 4 años hasta obtener un diagnóstico, más del 80% de las personas con estas patologías posee el certificado de discapacidad y el 47% reciben un tratamiento que consideran inadecuado o que no es el que necesitan.

Los medicamentos huérfanos son tratamientos específicos para tratar estas enfermedades y según la definición de la Unión Europea son aquellos destinados:

- A establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte como máximo a cinco personas de cada diez mil dentro del territorio de la Comunidad.
- Al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo. Debe demostrar que proporciona un beneficio significativo comparado con el producto ya autorizado.

A fecha de escribir este boletín, la EMA ha autorizado 144 medicamentos huérfanos para el tratamiento de EERR y en España están comercializados 70 principios activos (116 presentaciones comerciales). El número de medicamentos es muy reducido y, por ello, en muchas ocasiones se recurre al uso de medicamentos con indicaciones fuera de ficha técnica, en base a publicaciones de casos clínicos, pequeñas series de casos de pacientes o incluso comunicaciones a congresos.

La elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) puede ser la única opción de tratamiento para muchos pacientes por diversos motivos. En algunas ocasiones, el medicamento ha cesado su comercialización de forma temporal o permanente, y no hay ninguna alternativa en el mercado. En otras, el medicamento está disponible (medicamento comercializado, medicamento extranjero, medicamento huérfano), pero no se adapta a las necesidades individuales del paciente. El caso más frecuente es la falta de disponibilidad de una solución o suspensión oral adaptada a las necesidades pediátricas.

Se estima que el 72% de las EERR son genéticas y de ellas el 70 % comienzan en la infancia (fuente: https://download2.rarediseaseday.org/2022/campaign_materials/infopack_2022.pdf). Por lo tanto, es el grupo de edad en el que el área de farmacotecnia va a volcar con más frecuencia todos sus esfuerzos para facilitar a estos pacientes el acceso a su tratamiento. La elaboración de medicamentos para el tratamiento de pacientes con EERR es en muchos casos la única alternativa posible para tratar los síntomas de su enfermedad y mejorar su calidad de vida.

Las actividades que realiza el área de farmacotecnia en relación con el tratamiento de las EERR son:

- Preparación de medicamentos no estériles.
- Individualización de mezclas parenterales de medicamentos comercializados.

2. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES EN EERR

La elaboración de una FM ha evolucionado considerablemente, pasando de las prescripciones en las que figuraba “*hágase según arte*”, a las actuales elaboraciones basadas en el conocimiento científico más actualizado disponible.

La creación de un nuevo protocolo de una FM conlleva un estudio exhaustivo (adecuación para un paciente concreto, proceso de revisión bibliográfica, valoración beneficio/riesgo, adquisición de materias primas y excipientes, validación galénica, etc.), además de un elevado grado de experiencia del farmacéutico responsable y del técnico que la elabora.

La elaboración de las FM para pacientes con EERR está dirigida generalmente a la población pediátrica, ya que es necesario adaptar el medicamento al paciente individualmente, elaborando dosificaciones o formas farmacéuticas acordes con su edad, peso y patología, diferentes a las del medicamento comercial. En algunos casos no existe tampoco ninguna alternativa comercial como punto de partida y es necesario crear una forma farmacéutica nueva.

Por todo ello, la adquisición de las materias primas para la FM para pacientes con EERR puede ser compleja y suele ser necesario recurrir a diferentes vías:

- A partir de materias primas suministradas por proveedores autorizados (registradas en RUESA).
- A partir de medicamentos comerciales autorizados en España.

- A partir de un medicamento extranjero.
- A partir de un medicamento huérfano.

Una vez solucionada la adquisición de un medicamento y/o excipientes, se decide la forma farmacéutica que se adapte mejor a las necesidades concretas, y esté respaldada por la bibliografía.

Habitualmente:

- Adaptaciones de dosis en cápsulas.
- Adaptaciones de dosis en sobres.
- Suspensiones o soluciones orales.
- Cremas, pomadas y lociones tópicas.

Los SFH además son los responsables de la dispensación, posterior citación y seguimiento en las consultas de pacientes externos. Por ello es fundamental proporcionar una adecuada *información al paciente* sobre la FM elaborada, en aspectos como: posología, forma de administración, efectos adversos y su prevención, condiciones de conservación, estabilidad, etc.

Para finalizar el proceso de atención farmacéutica al paciente con FM, deberemos de realizar el *seguimiento farmacoterapéutico*, con una entrevista clínica estructurada, y registro en la historia clínica: detección de problemas relacionados con los medicamentos, adherencia al tratamiento, resolución de dudas/preguntas. En caso necesario, contacto con el médico responsable del paciente o equipo clínico.

Como ejemplo de la complejidad y la necesidad de adaptación en base a la disponibilidad “*cambiante*” de las materias primas, se encuentra el caso de la talidomida, para la elaboración de una suspensión oral de 20 mg/mL.

Caso clínico: Paciente pediátrico diagnosticado Síndrome de Li Fraumeni (actualmente con carcinoma plexos coroideos), a tratamiento con talidomida suspensión oral. Disponible como materia prima hasta octubre de 2022, siendo Fagron la empresa autorizada en Ruesa.

- Desde octubre de 2022, en rotura de stock sin fecha (consultado el 10/2/23).
- El 2 de febrero de 2023 la AEMPS comunica la comercialización en España, y la única indicación autorizada es en combinación con melfalán y prednisona como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.
- Tramitación: su distribución está asociada a un Sistema de Acceso Controlado y solamente se suministrará tras completar una solicitud a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS, en la que se ha habilitado un formulario específico con los requerimientos del Sistema de Acceso Controlado.

Limitaciones detectadas: indicación no autorizada, presentación no adecuada para la población pediátrica, no disponibilidad de materia prima.

Aportación farmacéutica: El SFH debe de realizar la tramitación como medicamento en situaciones especiales, para una indicación no autorizada, y para un grupo de edad no autorizado. Además, se debe de partir del medicamento comercial como materia prima (presentación de 50 mg, cápsulas duras), para la elaboración de una suspensión oral.

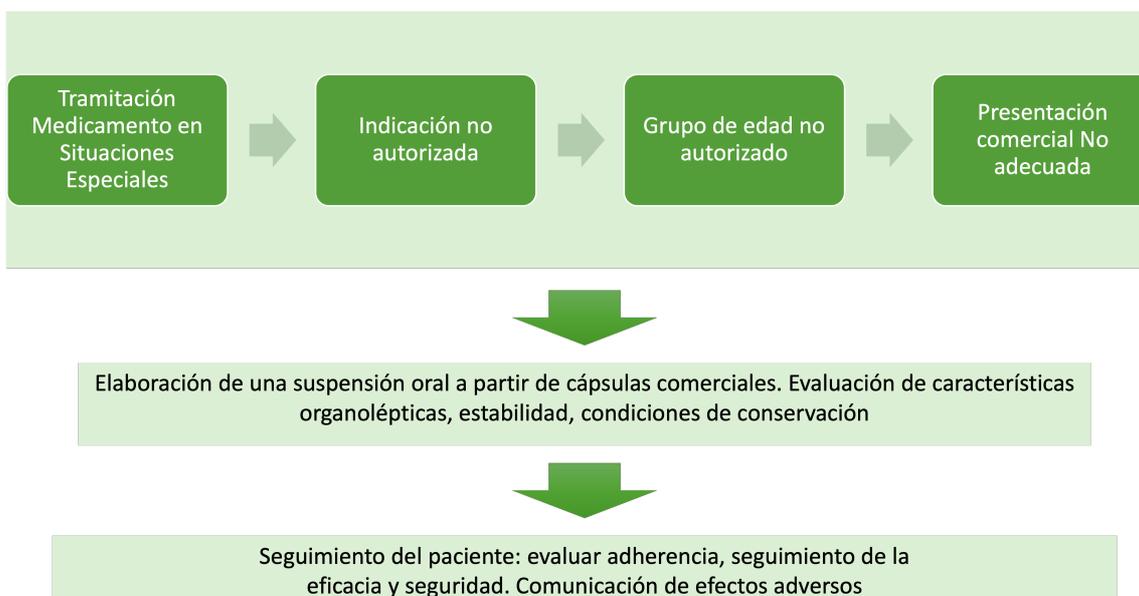


Ilustración 1: Caso de la talidomida suspensión oral (en febrero 2023)

En otros casos, podemos encontrar principios activos comercializados en España, como:

- N-acetilcisteína, pero se debe de adaptar a otra vía de administración e indicación distinta de la autorizada, como es el caso de la ictiosis lamelar, en la que la vía de administración es tópica.
- Benzoato sódico, excipiente utilizado como conservante en muchas presentaciones orales líquidas y elaborado como jarabe para el tratamiento de la Hiperglicemia no cetósica infantil.
- Tiosulfato sódico en el tratamiento tópico de la calcifilaxis.
- Alantoína catalogada por la EMA como medicamento huérfano, pero no comercializado y elaborado como FM en emulsión para el tratamiento de la epidermólisis ampollosa (piel de mariposa).

3. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES EN EERR

El área de preparación de Mezclas Intravenosas (MIVs) es donde se realiza la elaboración estéril a partir de medicamentos ya comercializados, para adaptarlos a las necesidades individuales de pacientes concretos.

Los medicamentos proceden de la industria farmacéutica como polvo liofilizado, o en solución, en dosis fijas que no están listas para usar. Se trata de individualizar la dosis concreta que necesita el paciente,

en el envase/ dispositivo y vehículo listo para administrar, garantizando su estabilidad fisicoquímica y microbiológica, perfectamente identificado y con la información necesaria para su correcta administración. En definitiva, con las mayores garantías de calidad.

El papel del SFH es clave para garantizar la seguridad y calidad de las preparaciones estériles, que abarca desde las etapas iniciales en la adquisición, hasta que el medicamento llega al paciente en condiciones óptimas que garanticen la eficacia y seguridad de los tratamientos.

Además, el personal elaborador debe de tener la formación y entrenamiento suficiente para que la preparación final que se va a administrar al paciente se haya realizado con las mayores garantías de calidad y seguridad.

Otro aspecto fundamental es conocer en profundidad las características de los productos sanitarios necesarios para la administración del medicamento preparado. Dependiendo del medicamento, se precisarán distintos tipos de sistemas de administración: baja unión a proteínas, protección de la luz, con o sin filtro en línea. Hay que considerar que estos sistemas de administración varían dependiendo del tipo de bomba disponible en cada hospital o unidad clínica.

Algunos ejemplos de preparaciones estériles de medicamentos para EERR se describen en la Tabla 1.

MEDICAMENTO	EERR	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
Idursulfasa	Síndrome de Hunter	0,5 mg/kg/semana	Perfusión IV. Filtro 0,22 µ
Laronidasa	Mucopolisacaridosis I	100 U/kg/semana	Perfusión IV. Filtro 0,22 µ
Agalsidasa beta	Enfermedad de Fabry	1 mg/kg/15 días	Perfusión IV. Filtro 0,22 µ baja unión a proteínas
Alglucosidasa alfa	Enfermedad de Pompe	20 mg/kg/15 días	Perfusión IV. Filtro 0,22 µ baja unión a proteínas

Tabla 1: Ejemplos de preparaciones estériles de medicamentos en EERR

En ocasiones la preparación de una MIV es muy compleja y es necesario la reconstitución y posterior dilución de un elevado número de viales siguiendo las instrucciones precisas de la ficha técnica y

laboratorio fabricante. Debido a las características del propio medicamento, si no se siguen estas recomendaciones, se podrían formar agregados o espuma durante la reconstitución y/o dilución que podría desnaturalizar o alterar la estabilidad fisicoquímica del medicamento.

Como ejemplo de complejidad en la preparación presentamos el caso de la Alglucosidasa alfa. El medicamento se comercializa en viales de 50 mg de polvo liofilizado. Un paciente de 50 kg precisaría 20 viales.

Las recomendaciones para su reconstitución son: *“cada vial se reconstituye con API lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial”*. La formación de agregados si no se hace de esta manera es muy frecuente, y cuando se administra utilizando un sistema con un filtro de 0,22 μ , ocasiona obstrucciones en el filtro, y el paciente puede no recibir la dosis prescrita.

En el caso de alglucosidasa alfa, hay que tener en cuenta que el tiempo necesario para la elaboración es considerable y que el personal elaborador debe de estar formado y entrenado en la preparación de este medicamento concreto.



Imagen 1: Ejemplo de preparación Alglucosidasa alfa para Enfermedad de Pompe

En otras ocasiones, la ficha técnica de los medicamentos proporciona unos datos de estabilidad muy limitados. Si se tiene en cuenta que habitualmente los medicamentos para el tratamiento de EERR

suponen un importe económico relevante, el no disponer de datos de estabilidad hace que se deseche el medicamento sobrante con el consiguiente gasto para el sistema sanitario. Son numerosas las ocasiones en las que, tras investigaciones independientes, se puede disponer de datos de estabilidad más prolongados, con las mismas garantías de eficacia y seguridad para el paciente. Como ejemplo, el caso de Teduglutida (Revestive®), medicamento huérfano para el tratamiento del Síndrome de Intestino Corto:

INFORMACIÓN ESTABILIDAD FICHA TÉCNICA REVESTIVE®, VIAL DE 5 MG	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 2022 (221)
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 3 horas a 25°C	7 días a 4°C (vial) 28 días a 4°C y 45 días a -20°C (jeringa)
Análisis de la información: Dosis: 0,05 mg/kg Paciente de 50 Kg: 50 kg x 0,05 mg = 2,5 mg Desperdicio: 50% del vial	Análisis de la información: Importante ahorro económico para el sistema sanitario Mismas garantías de calidad para el paciente

Tabla 2: Ejemplo de información en ficha técnica de Teduglutida

Sería deseable que los datos de estabilidad fisicoquímica reales estuviesen disponibles tras la comercialización de los medicamentos para una mayor sostenibilidad del sistema sanitario. Los datos de estabilidad presentes en la ficha técnica de los medicamentos están orientados fundamentalmente para la preparación de medicamentos en los servicios clínicos (condiciones no controladas), y habitualmente establecen períodos de validez entre 24 y 48h máximo conservados en nevera, en base a la esterilidad o estabilidad microbiológica. En las unidades centralizadas de MIVs, las preparaciones se realizan en condiciones controladas y salas blancas con los equipos de protección individual necesarios y preparadas por personal formado.

La atención farmacéutica en preparaciones estériles para EERR incluye:

- Adquisición del medicamento: cumplimiento de criterios de uso. Cumplir con los requerimientos para la adquisición: medicamento en situaciones especiales, medicamento extranjero, medicamento comercializado, etc.
- Crear y aprobar el protocolo de elaboración.

- Revisar requisitos durante la preparación: diluyentes, concentración, estabilidad (estabilidad fisicoquímica y microbiológica). Seguir recomendaciones especiales durante la reconstitución/dilución (evitar la formación de espuma, agregados...).
- Preparación de la MIV en el SF, en cabina de flujo laminar.
- Etiquetado de la MIV: nombre del paciente, composición, fecha y hora de elaboración, vía de administración, tiempo de administración, condiciones de conservación, estabilidad.
- Revisar requisitos de administración: sistemas para la administración (baja adsorción, necesidad de filtros en línea, etc.). Bolsas protectoras de la luz.
- Seguimiento del peso del paciente (importante en pediatría), para realizar ajustes de dosis.
- Seguimiento de la adherencia, eficacia y seguridad (comunicación de RAMs).
- Seguir criterios de eficiencia: unificar pacientes citándolos el mismo día en el hospital de día para aprovechamiento de viales.

4. PROYECTO “COMPARTIR PARA CRECER”: PLATAFORMA ONLINE DE FÓRMULAS MAGISTRALES EN ENFERMEDADES RARAS

El grupo de farmacotecnia de la SEFH considera que la atención farmacéutica a los pacientes con EERR debe de ser una tarea prioritaria. Con el objetivo de compartir experiencias e información sobre los tratamientos elaborados como FM en SFH, en el año 2018 se inició un proyecto respaldado por la SEFH, para la creación de una base de datos (BBDD) online. Se trata de un proyecto colaborativo liderado por este grupo de trabajo.

El lema de este proyecto es “**COMPARTIR PARA CRECER**” y hoy, tras 5 años de haber iniciado esta andadura, se han unido a esta experiencia 17 SFH.

El objetivo de esta plataforma es crear una base de conocimiento que sirva como respaldo a todos los farmacéuticos que necesiten elaborar un nuevo medicamento en su hospital para una patología determinada incluida en la BBDD y poder conocer la experiencia de otros SFH que ya han trabajado con esta enfermedad. Están disponibles datos imprescindibles para la elaboración de una FM, como composición completa, el protocolo de elaboración, período de validez y las fuentes bibliográficas y otros datos importantes como la EERR, el grupo de población que se ha tratado, seguridad, eficacia, experiencia con el uso de la fórmula en el hospital, si la indicación estaba autorizada o era un uso fuera de ficha técnica y la financiación en la comunidad. También está disponible información para una

adecuada atención farmacéutica como el prospecto o las recomendaciones para el paciente o cuidador.

Desde que se inició el proyecto hasta el momento de redacción de este boletín, entre todos los profesionales que participamos hemos introducido en esta BBDD 72 principios activos, dirigidas a tratar 58 EERR. En total 86 FM.

Las vías de administración se recogen en la Figura 3.

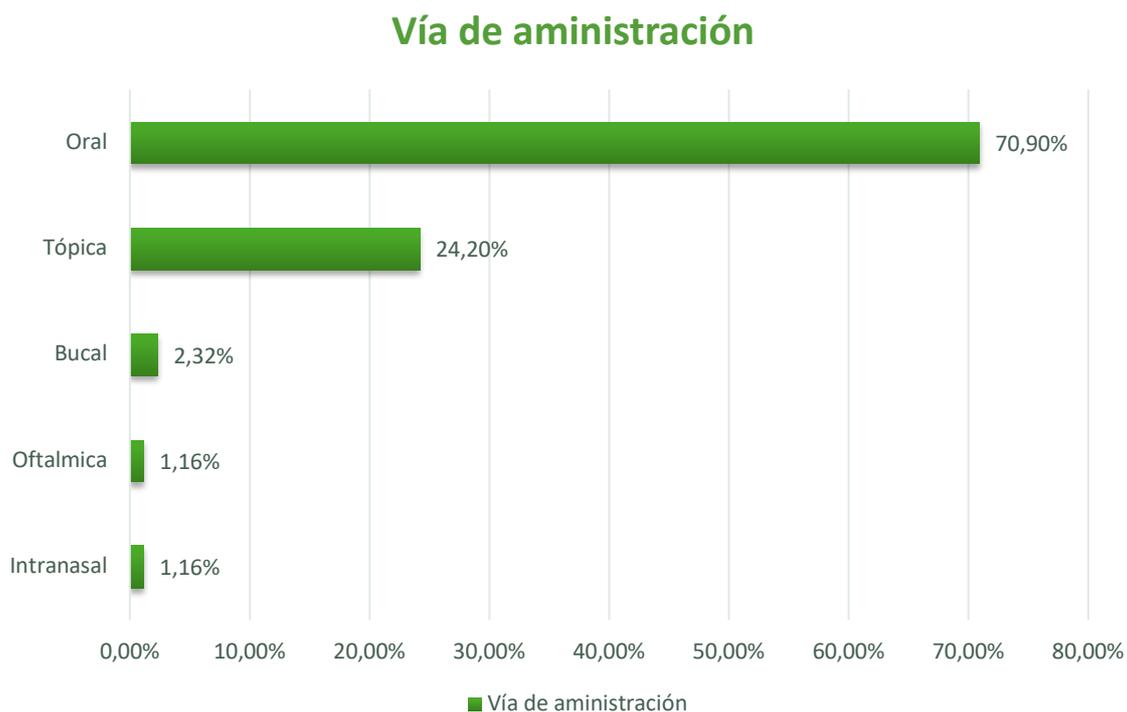


Figura 3.-Vía de administración de las FM

- De las FM para vía oral, el 68,85% eran fórmulas orales líquidas para pacientes pediátricos o con problemas de deglución. El 60,46% de las FM se elaboraron a partir de materia prima y el 39,54% utilizando medicamentos comerciales
- La indicación no estaba autorizada en el 68,6% de las FM, y en el 12,79% sí estaba autorizada la indicación, pero no para la edad del paciente.
- En relación con el nivel de evidencia de las FM:
 - Nivel 1 (Con estudios de estabilidad y experiencia) 31,39% (27)
 - Nivel 2 (Sin estudios de estabilidad, pero con experiencia) 46,51% (40)
 - Nivel 3 (Sin estudios de estabilidad y sin experiencia previa) 22,09% (19)

- El 53,48% (46) de las FM no estaban financiadas en la comunidad autónoma donde se había elaborado.
- Las FM registradas con más frecuencia en la base de datos, el número de hospitales que la han registrado, las formas farmacéuticas elaboradas, y las indicaciones, se recogen en la tabla 3.

MEDICAMENTO (N.º HOSPITALES)	FORMA FARMACÉUTICA	INDICACIÓN (N.º CASOS)
Sirolimus (4)	Pomada 0,1%, 0,2%, 0,4%, 1%	Esclerosis tuberosa (4)
Acetilcisteína (1)	Pomada 10%+ Urea 5% Pomada 10%+ Urea 5% + Argán 5% Pomada 10%+ Urea 5% + Vaselina 20%	Ictiosis lamelar (3)
Budesonida (3)	Jarabe 0,2 mg/mL y 2 mg/8mL Gel viscoso 0,125 mg/mL y 0,250 mg/mL	Esofagitis eosinofílica (4)
Clopidogrel (3)	Jarabe/solución/suspensión 1 mg/mL y 5 mg/mL	Enfermedad de Kawasaki (2) Coartación ístmica (1)
Cromoglicato (2)	Cápsulas 200 mg Jarabe/solución/suspensión 100 mg/mL	Mastocitosis (2)
Benzoato sódico (2)	Jarabe/solución/suspensión 250 mg/mL	Hiper glucemia no cetósica (2)
Desmopresina (2)	Jarabe/solución/suspensión 10 mcg/mL y 10 mg/mL	Síndrome de Morsier (1) Panhipopituitarismo (1)
Glicopirrolato (2)	Jarabe/solución/suspensión 500 mcg/mL	Miopatía miotubular ligada al X (1) Síndrome del maullido de gato (1)
Indometacina (2)	Jarabe/solución/suspensión 5 mg/mL	Histiocitosis de células de Langerhans (1) Síndrome de Bartter (1)
Levamisol (2)	Jarabe/solución/suspensión 25 y 50 mg/mL	Síndrome nefrótico idiopático (1) Síndrome nefrótico corticodependiente (1)
Lovastatina (2)	Pomada 2%	Poroqueratosis actínica superficial diseminada (2)
Metformina (2)	Cápsulas 10,25 y 50 mg	Síndrome del X frágil (1) Leprechaunismo (1)
Simvastatina (4)	Pomada 2% + colesterol 2%	Poroqueratosis (2)
Taurina (2)	Cápsulas 250 mg Sobre 9 g	Esclerosis tuberosa (1) MELAS (1)
Tiosulfato sódico (2)	Pomada 10%	Esclerosis sistémica (1) Calcifilaxis cutánea (1)

Tabla 3: Fórmulas magistrales más frecuentes en la BBDD del proyecto Compartir para Crecer

Todos estos datos ponen en evidencia que es necesario el esfuerzo y colaboración de todos los profesionales para facilitar el acceso de los pacientes a los medicamentos necesarios y obtener un

mayor conocimiento de las EERR y las FM utilizadas en su tratamiento. Sería deseable realizar un estrecho seguimiento para conocer en un futuro próximo los resultados en salud para poder tomar decisiones fundamentadas en pruebas científicas de calidad.

Por ello, desde el grupo de Farmacotecnia de la SEFH os animamos a seguir colaborando, **COMPARTIENDO PARA CRECER en el tratamiento de las enfermedades raras**. Esperamos contar con la participación y experiencia de todos los socios de la SEFH.

Es una base de datos de acceso libre, y podéis acceder a través del grupo de FARMACOTECNIA de la SEFH, o bien en esta dirección online:

<https://www.sefh.es/formulas-eerr/>

5. BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
2. <http://www.ciberer.es/>
3. <http://www.eurordis.org/>
4. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf
5. <https://www.rarecommons.org/es/investigacion-enfermedades-raras>
6. Unidos para combatir las enfermedades raras: <http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>
7. Las enfermedades raras: un reto para Europa: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_es.pdf
8. Farmacotecnia, boletín informativo SEFH Volumen 8. No 1 Enero -Abril 2018
9. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. Orphanet Journal of rare diseases 2018 (13):1. DOI: 10.1186/s13023-017-0741-y
10. Edo Solsona MD, Company Albir MJ, Poveda Andrés JL. Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades raras. Grupo de Trabajo ORPHAR-SEFH <https://gruposedetrabajo.sefh.es/orpharsefh/images/stories/documentos/farmacia-hospitalaria-pacientes-enfermedades-raras.pdf>
11. Vanhoorne, Valérie, et al. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases. Orphanet journal of rare diseases 2019 (14): 1-9

12. Raquel Pérez-Robles, Jesús Hermosilla, Natalia Navas, et al. Tracking the physicochemical stability of teduglutide (Revestive®) clinical solutions over time in different storage containers, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022 (221). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115064>.