



**AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA SENESE**

Policlinico S. Maria alle Scotte



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Ubidecarenone altodosato

Dott. A. Garaffi

Area Galenica

Ordine dei Farmacisti Siena

15 dicembre 2009



Alessandro Garaffi

- ✓ Laurea in Farmacia 2007
- ✓ Farmacista ASP Città di Siena 2008
- ✓ Borsista Area Galenica Farmacia A.O.U.S 2009



Galenica Clinica

**strumento di risposta a
problemi clinici
non risolvibili dall'industria**



Farmaco orfano

"Il farmaco orfano è quel prodotto potenzialmente utile per trattare una malattia rara ma che non ha un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo"

1983 TH ALTHEIUS



Farmaco orfano

Prodotti destinati a malattie rare

Prodotti ritirati dal mercato per ragioni economiche o farmacologiche

Prodotti non sviluppati



La produzione di medicinali

Industria farmaceutica

Al termine di un
lungo processo di
ricerca clinica

A.I.C.

Nel rispetto delle
G.M.P.

Laboratori galenici delle farmacie

Produzione di
medicinali non
reperibili in
commercio

Nel rispetto delle
N.B.P.



F.U. XI° ed.



...le Norme di Buona preparazione, nell'assunzione che in farmacia non debbono essere preparati i medicinali che siano reperibili in commercio, costituiscono per il farmacista un decalogo a garanzia della qualità delle sue "formule" officinali e magistrali

F.U. XI° ed. Introduzione



la nostra esperienza





L'Area galenica del Policlinico S. Maria alle Scotte di Siena

Laboratorio	N. preparazioni 2008
1 galenica non sterile	1600

Farmaco orfano

Ubidecarenone 200 mg

Malattie del SNC
Malformazioni congenite



**Medicinale
industriale**

Ubicor, Ubimajor etc...

MA...

Cps da 50 mg



Prescrizioni farmaceutiche OFF-LABEL (art. 3 – Legge n. 94/98)

Un **medico** può prescrivere un **medicinale industriale** al di fuori delle indicazioni riportate in scheda tecnica, ovvero per una:

- *indicazione terapeutica,*
- *via di somministrazione,*
- *modalità di somministrazione,*

diversa da quella autorizzata,

solo alle seguenti condizioni :



Prescrizioni farmaceutiche OFF-LABEL (art. 3 – Legge n. 94/98)

Condizioni per la prescrizione

- a) prescrizione per singolo paziente
- b) assenza di valida alternativa terapeutica
- c) impiego noto e validato da pubblicazioni scientifiche accreditate, attestante la presenza di studi clinici di fase II^A



**Prescrizioni farmaceutiche
OFF-LABEL
(art. 3 – Legge n. 94/98)**

Obblighi del medico

- acquisizione consenso informato del paziente
- assunzione diretta della responsabilità da parte del medico



Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	AREA GALENICA GESTIONE DELLA PRODUZIONE NEL LABORATORIO N. 1	PO 05	
		Rev. 0	
		Data 01/12/2005	Pag. 1 di 13

AREA GALENICA GESTIONE DELLA PRODUZIONE NEL LABORATORIO N. 1

Rev.	data	redatto	firma	approvazione	firma
0	01 Dicembre 2005	RAQ	_____	Direttore Dipartimento Farmaceutico	_____
		FRL	_____		

Rev 0

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	AREA GALENICA GESTIONE DELLA PRODUZIONE NEL LABORATORIO N. 1	PO 05	
		Rev. 0	
		Data 01/12/2005	Pag. 2 di 13

INDICE

1. Scopo
2. Campo Di Applicazione
3. Terminologia E Abbreviazioni
4. Responsabilità
5. Definizioni
 - 5.1. Polveri per uso orale
 - 5.2. Dosaggi orfani
 - 5.3. Capsule rigide
 - 5.4. Preparazioni liquide non sterili
 - 5.4.1. Soluzioni
 - 5.4.2. Emulsioni
 - 5.4.3. Sospensioni
 - 5.5. Preparazioni semisolidi
 - 5.5.1. Unguenti
 - 5.5.2. Crema
 - 5.5.3. Geli
 - 5.5.4. Paste
6. Modalità operative
 - 6.1. Polveri per uso orale
 - 6.2. Dosaggi orfani
 - 6.3. Capsule rigide
 - 6.3.1. Scelta del formato capsula più adatto
 - 6.3.2. Esecuzione della preparazione
 - 6.4. preparazioni semisolidi
 - 6.4.1. unguenti: esecuzione della preparazione
 - 6.4.2. creme esecuzione della preparazione
 - 6.4.2.1. preparazione della base
 - 6.4.2.2. preparazione di creme medicate
 - 6.4.3. geli: esecuzione della preparazione
 - 6.4.3.1. preparazione della base
 - 6.4.3.2. preparazione del gel medicato
 - 6.4.4. paste: esecuzione della preparazione
7. Documentazione
8. Controlli



UBIDECARENONE FARMACO ORFANO POLVERE MONODOSE

COMPOSIZIONE:

per 1 cps		
ubidecarenone	200	mg
Eccipiente tipo II	q.b.	
Per 100 cps		
ubidecarenone	20	g
Eccipiente tipo II	15	g
Per 300 cps		
Ubidecarenone	60	g
Eccipiente tipo II	45	g

METODO DI PREPARAZIONE:

l'ubidecarenone, polvere fortemente colorata in arancio, viene aggiunto all'eccipiente quindi si miscela per 60' con miscelatore meccanico; la miscela viene ripartita avendo cura di effettuare il riempimento sfruttando solo e soltanto la vibrazione, non esercitare nessuna pressione con la spatola.

CARATTERI:

Polvere di colore arancione, omogenea.

CONFEZIONAMENTO:

capsule T 00 trasparenti.

CONSERVAZIONE:

In luogo asciutto.

AVVERTENZE:

Uso interno.

CONTROLLO DI QUALITA':

uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica come descritto nel cap. 8 delle NBP della F.U. XI ed.

PERIODO DI VALIDITA':

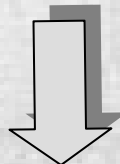
6 mesi dalla data di preparazione.

Note terapeutiche e d'uso:

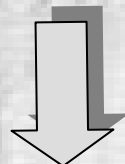
Note legislative:



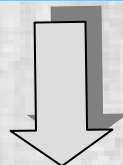
Lotto di produzione di 3000 cps



Controllo di qualità



**Confezionamento primario
sacchetto PVC da 10 cps**



**Confezionamento secondario
Scatola di cartoncino bianca con
6 sacchetti da 10 cps**



Controllo di qualità



N.B.P. F.U. XI° ed. Cap. 8
Uniformità di massa delle
capsule

...Nessuna delle dosi dovrà discostarsi del $\pm 10\%$

F.U. XII° ed.



AREA GALENICA
LABORATORIO N. 2
Controllo di qualità

UNIFORMITA' DI MASSA

Prep. N. 1844 del 03/11/2008 preparatore A-G

Lotto fino a 100 cps campione 10 cps ☐
Lotto fino da 100 a 1000 cps campione 20 cps ☐
Lotto superiore a 1000 cps campione 30 cps ☒

Peso totale del campione 11,120 peso medio 0,371

Scostamento:

+ 10% 0,403

- 10% 0,334

Risultato:

1	0,389	11	0,366	21	0,394
2	0,373	12	0,369	22	0,380
3	0,353	13	0,366	23	0,359
4	0,392	14	0,373	24	0,377
5	0,362	15	0,371	25	0,400
6	0,401	16	0,365	26	0,357
7	0,368	17	0,375	27	0,368
8	0,375	18	0,373	28	0,383
9	0,363	19	0,355	29	0,379
10	0,377	20	0,352	30	0,390

ACCETTATO ☒

NON ACCETTATO ☐

DATA 03/11/2008

FIRMA _____



UBIDECARENONE

Farmaco miocardiotrofico detto anche coenzima Q; svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico cellulare. È impiegato nelle alterazioni cardiache: miocardiosclerosi, **insufficienza cardiaca** (in associazione a digitalici o altri cardiotonici), coadiuvante nella ipertensione arteriosa e nella prevenzione di danni cardiaci derivanti dall'uso di alcuni chemioterapici antitumorali cardiotossici. È generalmente ben tollerato, ma può determinare disturbi gastrici, riduzione dell'appetito, nausea, diarrea, eruzioni cutanee.

AZIONE PRINCIPALE e DOSI

Deficienze del coenzima Q10 ed alterazioni del metabolismo del miocardio in cardiopatie acute e croniche.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità individuale già accertata verso il preparato.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Farmacocinetica e Farmacodinamica.

L'ubidecarenone (ubiquinone, coenzima Q10) è una sostanza chimicamente definita come 2,3-dimetossi-5-metil-6-decaprenil benzochinone, particolarmente abbondante nei mitocondri del miocardio. Si tratta di un coenzima che svolge un importante ruolo nella catena respiratoria mitocondriale. La somministrazione di ubidecarenone per via orale può riportare alla norma i tassi di coenzima Q10 nei tessuti carenti, con ripristino delle funzioni compromesse. L'ubidecarenone è quindi un farmaco particolarmente indicato nel trattamento delle alterazioni metaboliche e funzionali del miocardio. In particolare è stato osservato che in cuori isolati, nei quali era stata indotta un'ischemia del miocardio con somministrazione di isoproterenolo o con diminuzione del flusso di perfusione, l'aggiunta di coenzima Q10 è in grado di ridurre il danno miocardico e di ripristinare la concentrazione di sostanze energetiche (ATP) intracellulari, con contemporaneo miglioramento della capacità contrattile. In vivo, la somministrazione preventiva di Ubidecarenone a **cani** sottoposti a legatura delle coronarie, contrasta efficacemente l'insorgenza di aritmie conseguenti a riperfusion e vengono altresì inibite, nei ratti e nei **cani**, le alterazioni miocardiche indotte da anestetici e quelle vascolari indotte da dieta ipersalina e da ormoni mineraloattivi (DOCA).

L'ubidecarenone, dopo somministrazione orale, viene assorbito prevalentemente tramite il sistema linfatico. Il tempo di emivita plasmatica è stato studiato nei ratti e nei conigli mediante somministrazione endovenosa di ubidecarenone marcato, alla dose di 0,6 mg/kg.

Dalla curva bioesponenziale che è stata ricavata è risultato che il tempo di emivita è di 1,2 ore nel ratto e 6,5 nel coniglio nella fase veloce e di 17,8 ore nel ratto e 21,7 ore nel coniglio nella fase lenta. Dopo somministrazione orale, l'ubidecarenone si distribuisce in concentrazioni elevate nel fegato, nel cuore, nel rene, nei polmoni e, in misura minore, negli altri organi.

Nelle cellule, i livelli più elevati di ubidecarenone si riscontrano nella frazione mitocondriale. A seguito di somministrazione orale, dopo 7 giorni l'escrezione per via fecale è pari all'85-90%, per via urinaria è pari al 2-3%. Nell'uomo la concentrazione ematica di ubidecarenone, dopo somministrazione orale di una dose di carico, raggiunge il picco massimo tra la 4a e la 6a ora.

Dopo 24 ore si ha un picco secondario probabilmente dovuto ad un ricircolo enteroepatico. Nell'uomo i livelli plasmatici basali presentano valori medi di 0,85% mcg/ml.

La somministrazione di ubidecarenone esogeno eleva significativamente i livelli plasmatici di ubidecarenone endogeno.

Infatti, al settimo giorno di trattamento, verosimilmente in una situazione di "steady state", i livelli plasmatici medi risultano essere di 1,80 mcg/ml.

EFFETTI INDESIDERATI

Ubitec è generalmente ben tollerato. Sono stati talvolta segnalati durante il trattamento disturbi gastrici, riduzione dell'appetito, nausea, diarrea, eruzioni cutanee. In caso di comparsa di reazioni secondarie occorre interrompere il trattamento.

- INTERAZIONI
non note.

• GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Anche se gli studi teratologici condotti con ubidecarenone sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno, tuttavia, come per gli altri farmaci, la sua somministrazione nel corso dei primi tre mesi di gravidanza va effettuata solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

EFFETTI SECONDARI DELL'UBIDECARENONE

L'ubidecarenone, meglio conosciuto come coenzima Q10, assolve importanti funzioni fisiologiche in tutto il corpo: è indispensabile per la produzione di energia in tutte le cellule del corpo, è dotato di un'elevata attività antiossidante ed antiradica libera. Recenti studi hanno dimostrato che svolge un importante ruolo protettivo nei processi di irritazione e danno cutaneo da radiazioni.

Nelle gravi forme di fotodermatosi si possono usare fino a 100mg di Ubidecarenone, da ripetere 2-3 volte al giorno. Il razionale alla base dello studio si basa sull'analogia strutturale dell'ubidecarenone ai filtri solari comunemente usati per applicazione topica. Si può ipotizzare che, l'ubidecarenone, assorbito dall'organismo, eserciti un'azione di blocco dei raggi UV che hanno la capacità di penetrare oltre la superficie cutanea.



UBIDECARENONE

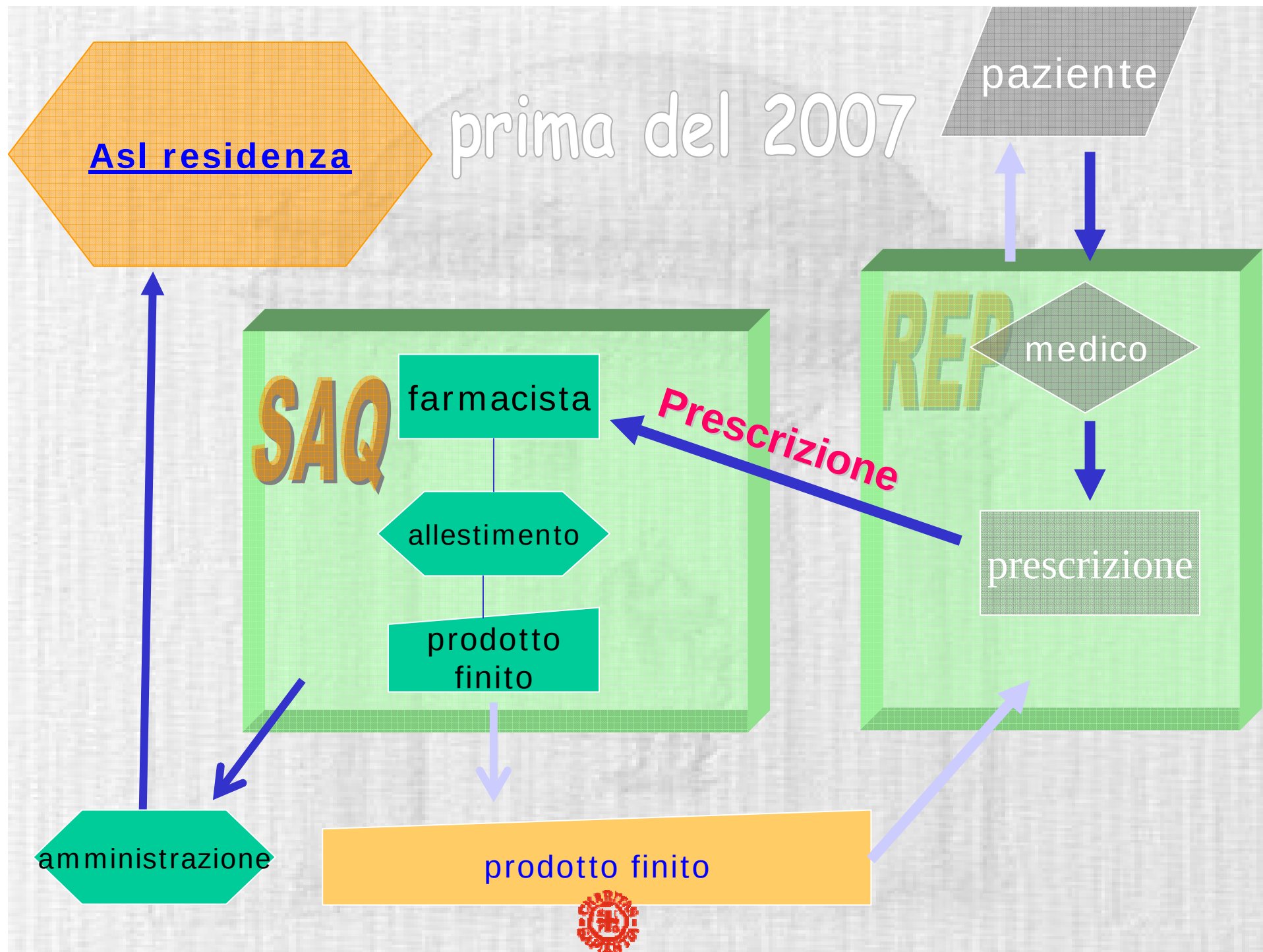
Totale 41 pazienti

patologia	Cod. Min.
Neuropatia ottica ered.	RF0300
Miopia mitocondriale	RN0710
Distrofia di Becker	RFG080
Sindrome di Leigh	RF0030
Sindrome di Merff	RN0720
Distrofie miotoniche	RFG090



Il modello organizzativo





dopo il 2007

12. CONTRATTI ESTERNI

I servizi di Farmacia Ospedaliera nel caso non fossero dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele parenterali, miscele per NPT, chemioterapie antitumorali, altri tipi di miscele sterili, ecc.) devono attivare dei contratti con altri servizi di Farmacia Ospedaliera pubblici o privati accreditati in grado di seguire correttamente le preparazioni richieste oppure se vi sono le condizioni ricorrere a medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico, come da vigente normativa.

F.U. XII° ed. N.B.P.



Spett. Asl n.

E p. c.

Oggetto: Fornitura capsule di Ubidecarenone 200 mg

Con la presente siamo ad informare che:

- L'area Galenica della Farmacia di questa Azienda allestisce il medicinale galenico magistrale in oggetto per i pazienti riportati nella lettera di convenzione allegata;
- La nuova modalità di erogazione del farmaco deve prevedere l'invio al servizio farmaceutico territoriale di competenza che provvederà a consegnare il farmaco al paziente;
- Ogni anno sulla scorta della documentazione comprovante l'invio al servizio Farmaceutico Territoriale, verrà emessa regolare fattura, comprensiva di costo del farmaco e spese di spedizione, oppure potrà essere concordata altra forma di compensazione.

Si rimane pertanto in attesa della richiesta di convenzione sulla base di quanto riportato in allegato e si comunica che in mancanza della stessa non potrà più essere garantita la fornitura in oggetto.

Distinti saluti

Dott. P. MORELLO MARCHESE
DIRETTORE GENERALE A.O.U.S



Spett. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Viale Bracci
53100 Siena

Oggetto: richiesta convenzione

In considerazione che le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea XI ed. al capitolo n. 12 "contratti esterni" riportano: I servizi di Farmacia Ospedaliera nel caso fossero sprovvisti delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele per uso parenterale, di nutrizione artificiale, e per chemioterapia antitumorali, altri tipi di miscele sterili ecc.) devono attivare dei contratti esterni con altri servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste.

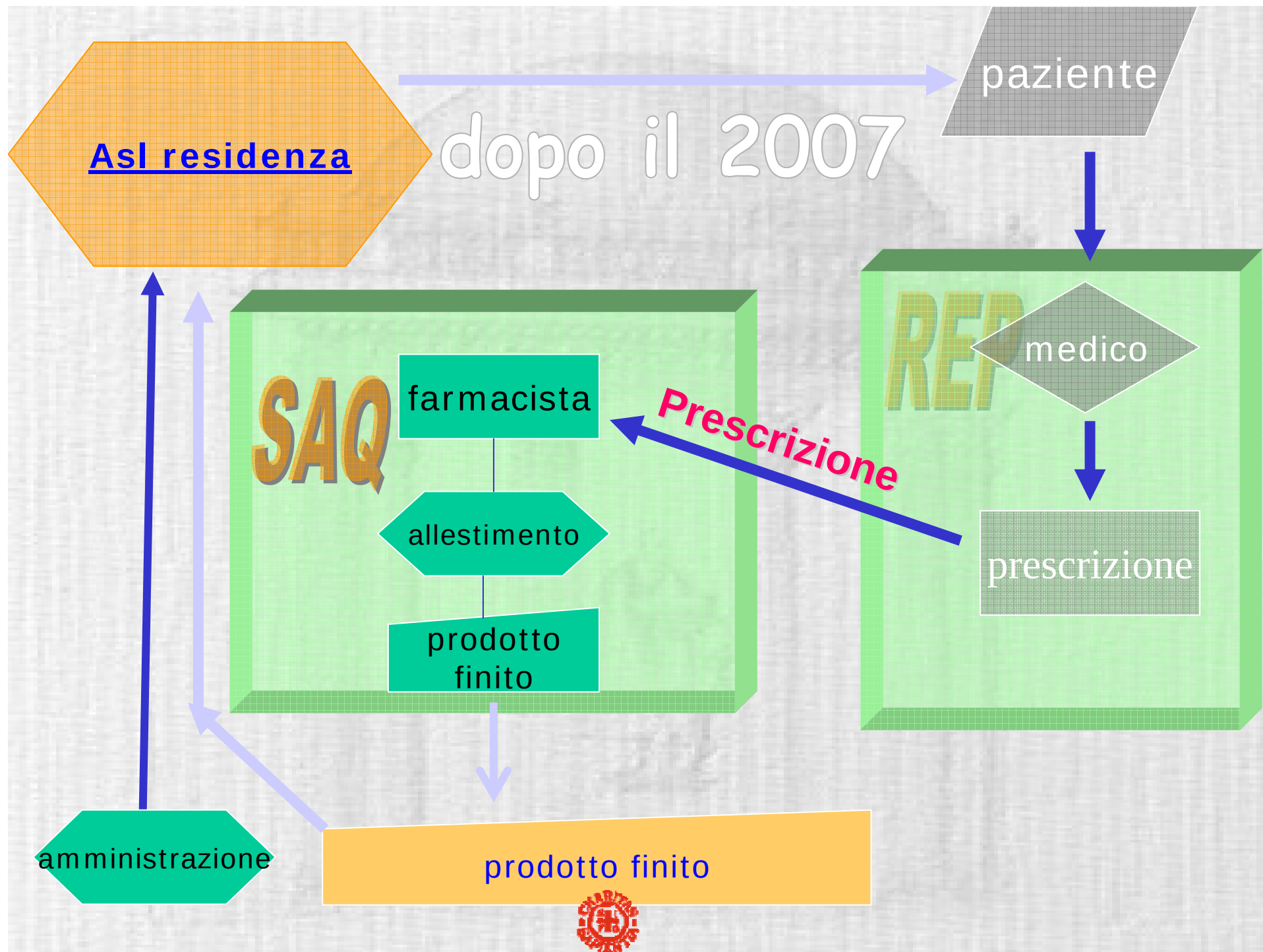
Visto che la nostra Azienda non è al momento provvista delle attrezzature suddette.

Si chiede a codesta spett. Azienda l'attivazione di un contratto di fornitura delle seguenti preparazioni galeniche specifiche per i pazienti sottoindicati:

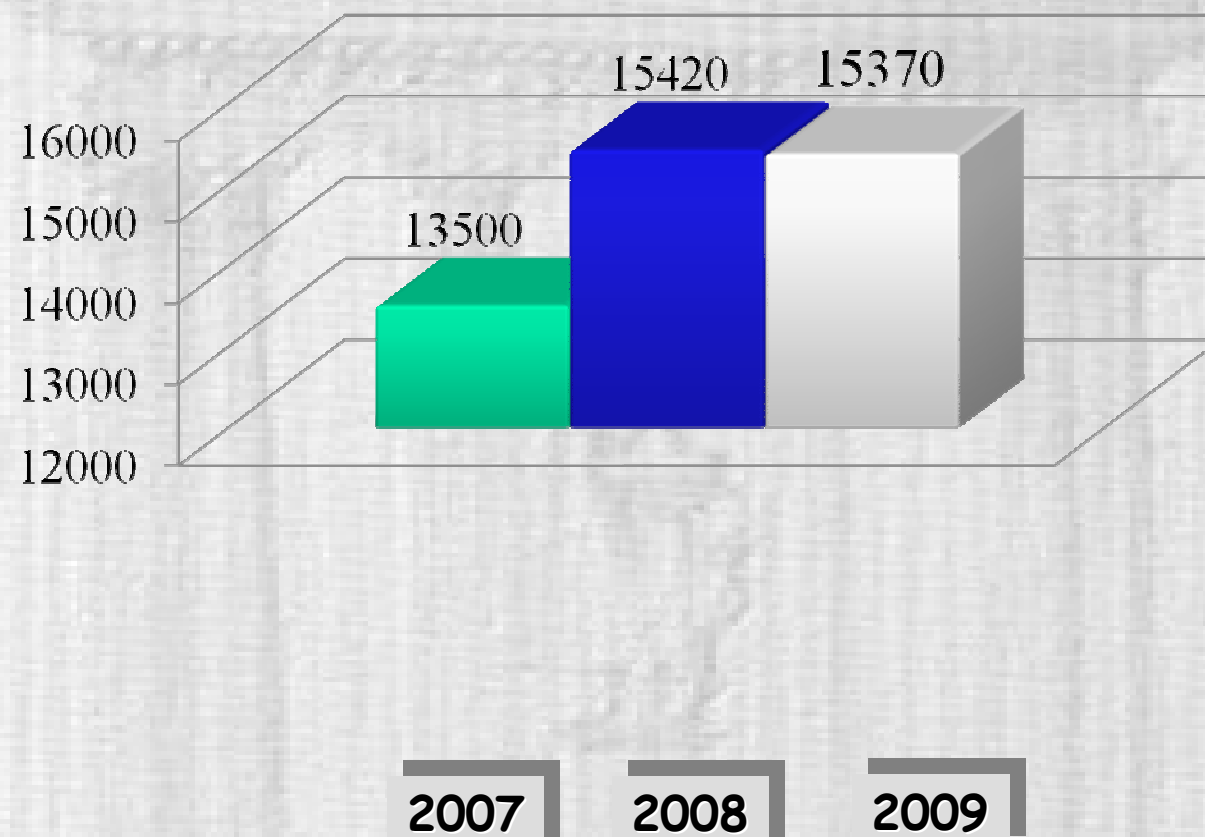
PAZIENTE	MEDICINALE	FORMA FARMACEUTICA	POSOLOGIA	Q.TA' ANNUA
	Ubidecarenone	Capsule 200 mg	s.p.m.	s.p.m.

Per le suddette preparazioni l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese dovrà fornire idonea documentazione di quanto prodotto e consegnato con conseguente fatturazione al prezzo di € 52.64/60cps (corrispondenti ad una confezione) iva compresa e spese di spedizione..





ubidecarenone





grazie per l'attenzione

