



INA,  
NOLOGIE

## ROLUL FARMACISTULUI ÎN CONSILIEREA MEDICAȚIEI VÂRSTELOR EXTREME

**Prof. univ. dr. Camil-Eugen VARI**

[www.umfst.ro](http://www.umfst.ro)

Volume 2B

# Notice to Applicants

Medicinal products for human use

---

Presentation and format of the dossier

Common Technical Document (CTD)

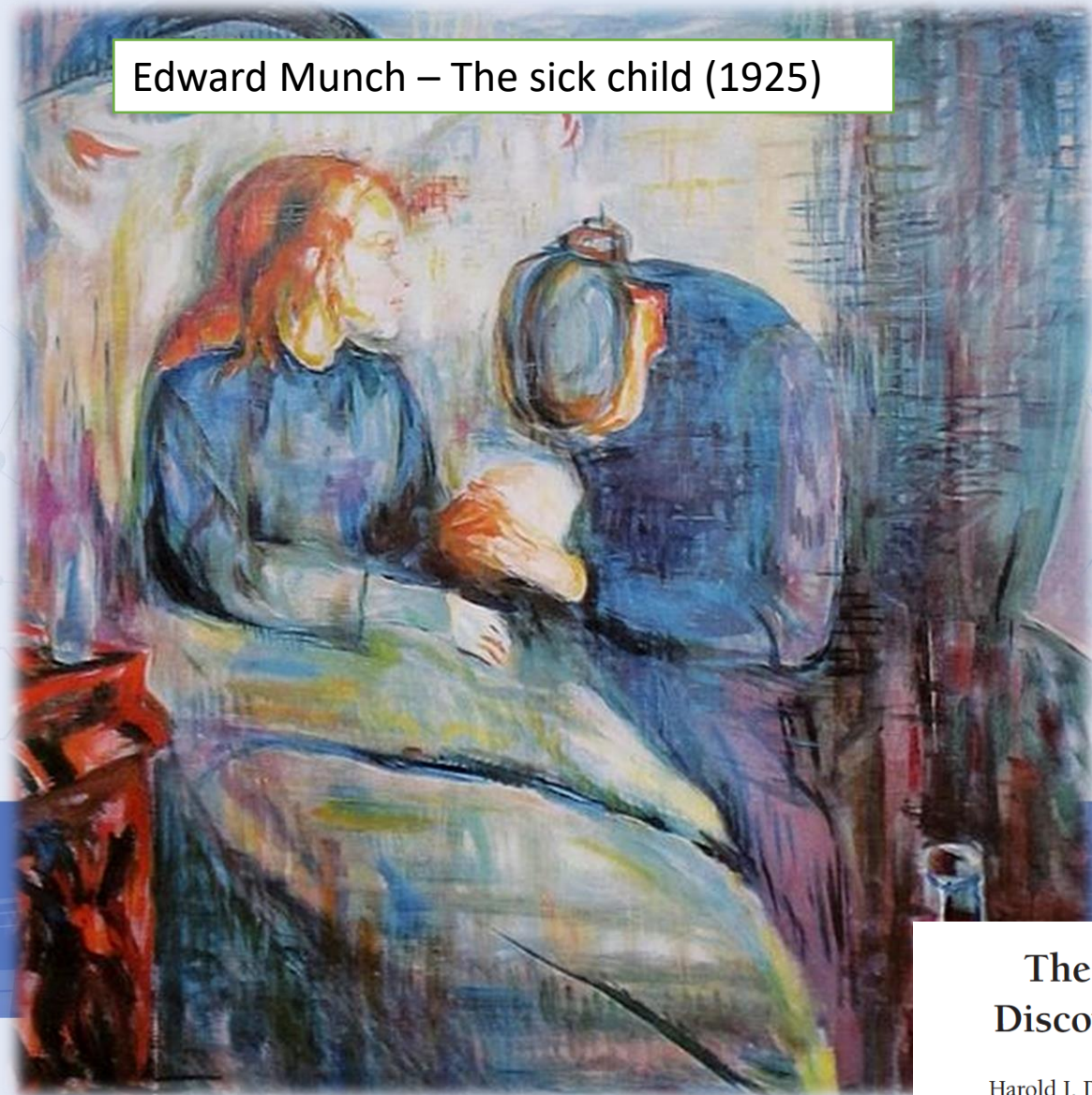
Introduction	Edition June 2006
Module 1	Edition May 2008
Module 2	Edition July 2003
Module 3	Edition July 2004
Module 4	Edition July 2004
Module 5	Edition July 2004
Herbals	Edition July 2003

## Module 2: Common Technical Document Summaries

- 2.1 CTD Table of Contents (Module 2 – 5)
- 2.2 Introduction
- 2.3 Quality Overall Summary – Introduction
  - 2.3.S Quality Overall Summary – Drug Substance
  - 2.3.P Quality Overall Summary – Drug Product
  - 2.3.A Quality Overall Summary – Appendices
  - 2.3.R Quality Overall Summary – Regional Information
- 2.4 Nonclinical Overview
- 2.5 Clinical Overview
- 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries
  - 2.6.1 Introduction
  - 2.6.2 Pharmacology Written Summary
  - 2.6.3 Pharmacology Tabulated Summary
  - 2.6.4 Pharmacokinetics Written Summary
  - 2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary
  - 2.6.6 Toxicology Written Summary
  - 2.6.7 Toxicology Tabulated Summary
- 2.7 Clinical Summaries
  - 2.7.1 Summary of Biopharmaceutic and Associated Analytical Methods
  - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies
  - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy
  - 2.7.4 Summary of Safety
  - 2.7.5 References
  - 2.7.6 Synopses of Individual Studies

# Definiții. Aspecte legale

Edward Munch – The sick child (1925)



## ❶ Medicament neaprobat (*unlicensed use*)

- medicament fără APP (în țară);
- medicament contraindicat în pediatrie;
- medicament care necesită prelucrare tehnologică (ex: preparare de soluții sau de pulberi divizate) pentru a facilita administrarea la copii;
- lipsa datelor de eficiență și siguranță la copii.

## ❷ Medicament "off label" ("off label" use)

- există restricții de utilizare sau contraindicații cu privire la o anumită vârstă în uzul pediatric;
- medicamentul este utilizat în afara dozei recomandate, a indicației, căii de administrare și/sau a vârstei conform APP;

## Implicații potențiale ale utilizării medicației "off label"

- **ECONOMICE** – profit pentru compania producătoare; costuri/beneficii pentru pacient și sistemul de asigurări;
- **de REGLEMENTARE** – eficacitate/siguranță pentru indicațiile neautorizate;
- **MEDICO-LEGALE** – răspundere administrativă, civilă și/sau penală pentru prescriptor;
- **ETICĂ** – necesitatea consimțământului informat;

## The Major Role of Clinicians in the Discovery of Off-Label Drug Therapies

Harold J. DeMonaco, M.S., Ayfer Ali, B.A., and Eric von Hippel, Ph.D.

**Objective.** To determine the role of clinicians in the discovery of off-label use of prescription drugs approved by the United States Food and Drug Administration (FDA).

## (Dez)informare în mass media....

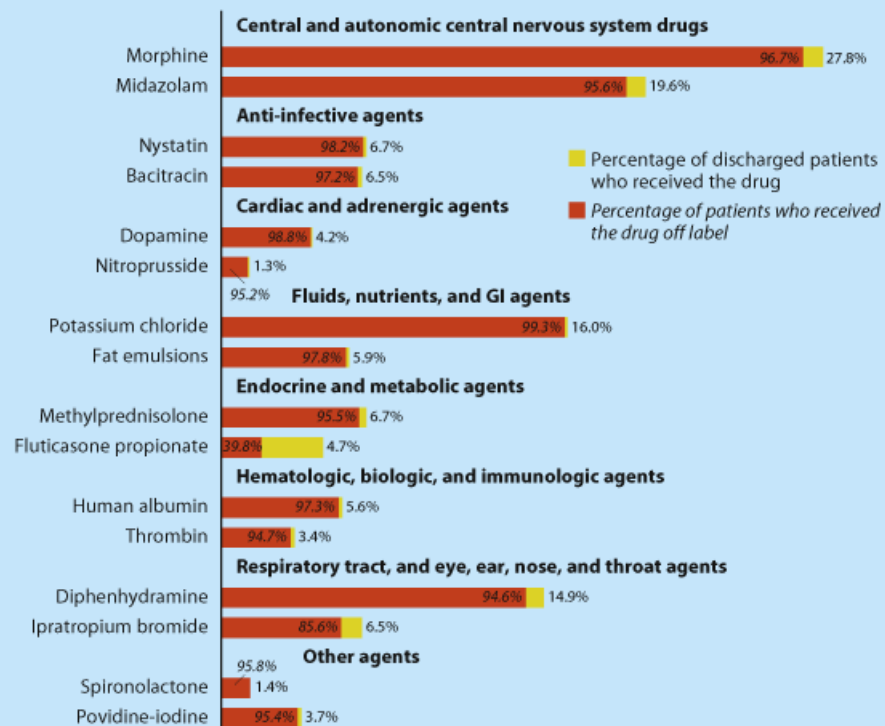


## 80 percent of hospitalized kids prescribed off-label drugs

Nearly 4 out of 5 hospitalized children receive medications that have been tested and approved only in adults, according to a study in the *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*. Pediatric Health Information Systems Research Group performed the study in 31 tertiary hospitals. The adult-approved drugs most prescribed for children were central or autonomic

nervous system drugs (specifically morphine), anti-infective agents, and fluids and electrolytes, says the principal investigator, Anthony D. Slonim, MD, of Children's National Medical Center in Washington D.C. "If 80 percent of hospitalized kids at academic pediatric hospitals use drugs off label, then that's a significant amount," says Slonim. Much more study is needed, researchers add.

### Medications most often prescribed off-label to children



Source: Shah SS, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:282-290.

## Medicamente "off label"

- predominant în pediatrie, la bolnavii vârstnici, la cei cu insuficiența căilor de epurare....

1. **Medicația antiinfecțioasă**
2. Medicația cardiologică
3. Medicația SNC
4. Medicația antiinflamatoare
5. Medicația aparatului digestiv
6. Hipolipidemiante
7. Medicația endocrină

.....

..... experiența proprie a fiecăruia.....

## 1 Considerații generale

Calculul dozelor la copii:

- în mg/kg conform RCP sau doze în funcție de grupa de vârstă (pentru produsele care au APP la copii);
- în mg/kg raportat la doza și greutatea adultului (între grupe de vârstă și aceeași grupă de vârstă);
- în funcție de suprafața corporală (estimată pe baza unor nomograme sau a ecuației lui Mosteller):

$$S_{\text{copil}} (m^2) = \frac{\sqrt{\text{greutate} \times \text{înaltime}}}{60}$$

## 2 Formule empirice

**Regula lui Young**  
(pentru copii peste 2 ani)

$$Doza_{\text{copil}} = \frac{\text{vârsta (ani)}}{\text{vârsta (ani)} + 12} \times D$$

$D$  – doza adultului

**Regula lui Fried**  
(pentru copii până la 2 ani)

$$Doza_{\text{copil}} = \frac{\text{vârsta (luni)}}{150} \times D$$

$D$  – doza adultului

FARMACOPEEA  
ROMÂNĂ

EDIȚIA a X-a



Editura Medicală

## Calculul dozelor la copii

$$Doza_{\text{copil}} = \frac{G}{70} \times D \times F$$

$G$  – masa corporală a adultului (kg)

$D$  – doza adultului

$F$  – factor de corectie

$$F = 2 \quad (10 - 16 \text{ kg})$$

$$F = 1,5 \quad (< 36 \text{ kg})$$

$$F = 1,25 \quad (< 56 \text{ kg})$$

$$Doza_{\text{copil}} = D \times \frac{s(m^2)}{1,73} \times \frac{70}{m(kg)}$$



Nicolae Tonitza – Trei frați



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,  
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE  
„GEORGE EMIL PALADE”  
DINTÂRGU MUREȘ

# Abordarea terapeutică a pacientului vârstnic din perspectivă farmacologică



1. Reducerea dozei?
2. Mărirea intervalului între doze?
3. Care sunt criteriile de individualizare a tratamentului?



# INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

prin **MECANISM  
FARMACOCINETIC**

La nivelul  
**ABSORBȚIEI**

Modificarea  
**pH-ului**

Influențarea  
proceselor de  
**transport activ**

**Adsorbție**  
la suprafață

Modificarea  
**peristaltismului**

La nivelul  
**DISTRIBUȚIEI**

Interacțiuni  
de **deplasare**

**INDUCȚIE  
ENZIMATICĂ**

**INHIBIȚIE  
ENZIMATICĂ**

La nivelul  
**METABOLIZĂRII**

Modificarea  
**pH-ului**

Influențarea  
proceselor de  
**transport activ**

La nivelul  
**ELIMINĂRII**

prin **MECANISM  
FARMACODINAMIC**

**SINERGISM**

de **ADIȚIE**

de **POTENȚARE**

**ANTAGONISM**

**FIZIC**

**CHIMIC**

**FUNCȚIONAL**

**FARMACOLOGIC**

**COMPETITIV**

**NECOMPETITIV**



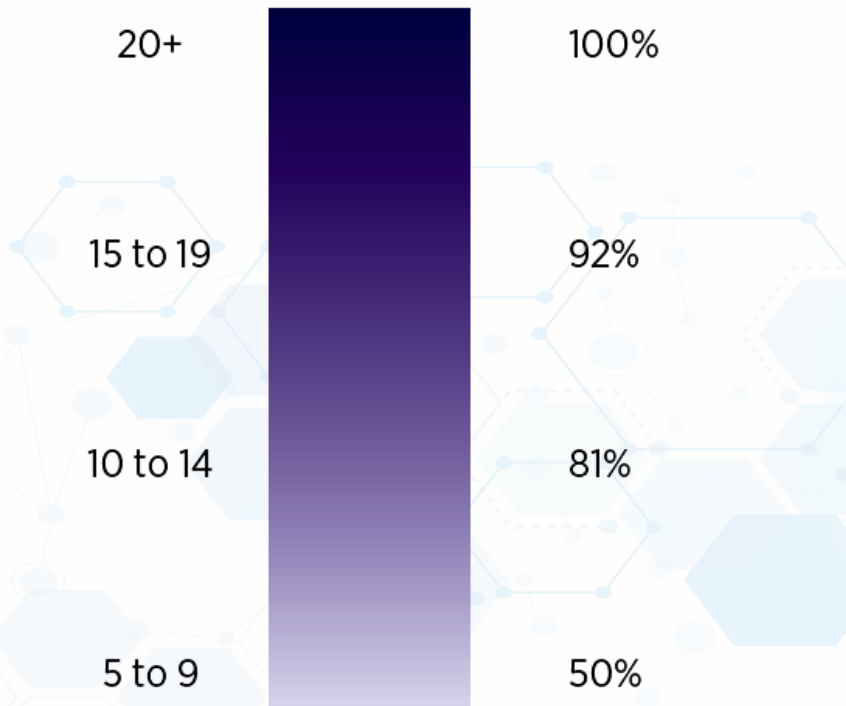
## FORTA

- listă de **190 de medicamente** (în primul rând tratament cronic)
- cel mai frecvent **prescrise la pacienții vârstnici**
- grupate în **20 tipuri de indicații terapeutice.**

## Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly

Alexandra M. Kuhn-Thiel · Christel Weiß · Martin Wehling ·  
The FORTA authors/expert panel members

No. of medicines      Probability of interaction



### Clasificarea FORTA a medicamentelor (Fit FOR The Aged)

#### Clasa A (Absolutely)

- medicament indispensabil, **raport eficacitate / siguranță favorabil** la pacienții vârstnici pentru o anumită indicație

#### Clasa B (Beneficial)

- medicamente cu **eficacitate dovedită** sau evidentă la vârstnici, dar în cu **studii limitate de siguranță** la vârstnici

#### Clasa C (Careful)

- medicamente cu profil de **eficacitate / siguranță discutabil** la vârstnici, care **trebuie evitate sau omise** în prezența prea multor medicamente, lipsa de beneficii sau efecte adverse;
- **se vor căuta alternative; se va revizui tratamentul**

#### Clasa D (Don't)

- **se evită la vârstnici** (omisiune din planul terapeutic);
- căutarea unor alternative.





## **BOALA CRONICA DE RINICHI (BCR) – conform K/DOQI**

- afectarea renală persistentă cu durată de cel puțin 3 luni, manifestată prin anomalii structurale și/sau funcționale ale rinichiului;

- clasificare (în funcție de rata filtrării glomerulare) – calculate conform clearance-ului creatininei endogene:

<b>STADIUL 1</b>	Leziuni renale cu RFG NORMALĂ sau scăzută	>90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>STADIUL 2</b>	RFG UȘOR scăzută	60-89 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>STADIUL 3</b>	RFG MODERAT scăzută	30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>STADIUL 4</b>	RFG SEVER scăzută	15-29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
<b>STADIUL 5</b>	INSUFICIENȚĂ RENALĂ	<15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

# Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation) ☆

Calculates CrCl according to the Cockcroft-Gault equation.

## INSTRUCTIONS

For use in patients with stable renal function to estimate creatinine clearance.

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Sex

Female

Male

Age

years

Weight

kg ⇄

Creatinine

Norm: 0.7 - 1.3

mg/dL ⇄

The Cockcroft-Gault Equation may be inaccurate depending on a patient's body weight and BMI; by providing additional height, we can calculate [BMI](#) and provide a modified estimate and range.

Height

Norm: 152 - 213

cm ⇄

## Result:

Please fill out required fields.

# MDRD GFR Equation ☆

Estimates glomerular filtration rate based on creatinine and patient characteristics.

## IMPORTANT

This calculator includes inputs based on race, which may or may not provide better estimates, so we have decided to make race optional. [See here](#) for more on our approach to addressing race and bias on MDCalc.

For the same creatinine value, this calculator estimates a higher GFR for Black patients.

## INSTRUCTIONS

Only for chronic kidney disease (CKD); not accurate for acute renal failure. This calculator uses the 4-variable equation from [Levey 2006](#), which relied on a standardized creatinine assay.

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Sex

Female

Male

Age

years

Creatinine

Norm: 62 - 115

μmol/L ⇄

Black race

Race may/may not provide better estimates of GFR; optional

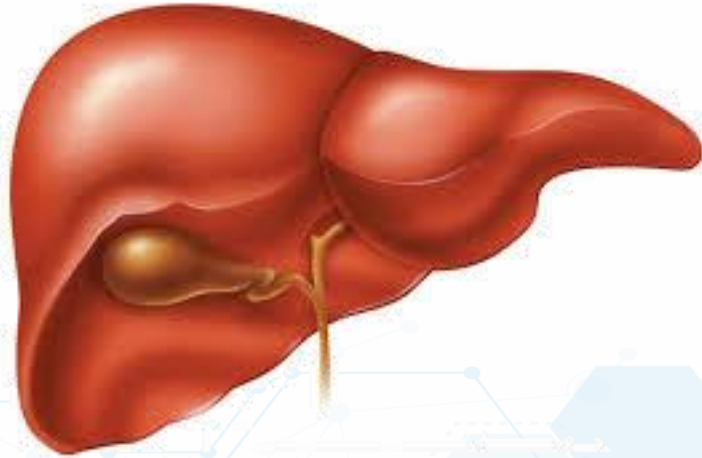
No

Yes

## Result:

Please fill out required fields.

# Monitorizarea terapiei în cazul medicamentelor cu potențial hepatotoxic



Grupul de lucru DILI a definit hepatotoxicitatea medicamentoasă după următoarele criterii (unde N – reprezintă limita superioară a valorilor normale):

- creșterea valorilor ALT la cel puțin 5N  
*sau*
- creșterea valorilor ALT la cel puțin 3N, dacă și valoarea bilirubinei totale depășește 2N  
*sau*
- creșterea valorilor AST la cel puțin 2N.

Nr. crt.	Afectare hepatic de tip	Criterii de laborator	
		ALT	Raport de Rittis (ALT/AST)
1.	Hepatocelular	>2N (creștere izolată)	≥ 5
2.	Colestatic	>2N	≤ 2
3.	Mixt	>2N (creștere concomitentă a AST)	2 <ALT/AST<5



## REVIEW ARTICLE

## Use of medications on the elderly

Alejandra Lorena Tamez-Peña,<sup>a,\*</sup> Héctor Eloy Tamez-Pérez,<sup>b</sup> Anamaría Peña-Lazo,<sup>c</sup>  
Jorge Ocampo-Candiani,<sup>a</sup> and Juan Francisco Torres-Pérez<sup>d</sup>

**Table 3** Medications specifically inappropriate for the elderly by clinical diagnosis

Diagnosis	Medication	Effect
Cardiac failure	Disopyramide	Negative inotropic effect
Urinary obstruction with overflow	Anticholinergics and antihistamines, muscle relaxants	Urinary retention
Urinary incontinence due to stress	Alpha blockers, anticholinergics, tricyclic antidepressants, doxepin, benzodiazepines	May cause polyuria and worsen urinary incontinence
Arrhythmias	Tricyclic antidepressants	Pro-arrhythmic effects
Parkinson's disease	Metoclopramide	Cholinergic, antidopaminergic effects
Depression	Benzodiazepines	Exacerbates depression

Adapted from Fick et al.<sup>13</sup>

- Luați în considerare un **tratament non-farmacologic** alternativ pentru boală / afecțiune;
- Luați în considerare cauzele posibile ale bolii, **nu tratați doar simptomele**;
- Accentul pus pe **prevenție**, nu pe tratarea bolii instalate deja/avansate;
- Utilizați un **număr relativ mic de medicamente**, pe care le cunoașteți bine;
- Începeți tratamentul cu un **singur medicament**, de câte ori este posibil;
- Reflectați la **reacțiile adverse posibile**, anticipați-le, informați pacientul;
- Când apare un medicament nou, nu vă grăbiți să-l utilizați;
- În cazul în care **efectul terapeutic al medicamentului eșuează**, gândiți-vă în primul rând la **non-complianță**, nu la medicament în sine.

# Vă mulțumesc pentru atenție!

