

Gestione della carenza di Esafosfina® presso l'Ospedale di Bolzano

M. Mazzer(1), M. Turatti(1), M. Primerano(1), D. Mengato(1), C. Capellupo(2), I. Corbucci(2), G. Felluga(2), N. Sagaria(2), A. Tavella(1)

1.Servizio Farmaceutico, Ospedale Centrale di Bolzano

2.Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Introduzione

Esafosfina® (fruttosio-1,6-difosfato) è registrata in Italia per il trattamento dell'ipofosfatemia. I fosfati organici hanno migliore metabolizzazione e compatibilità con ioni calcio in miscele di nutrizione parenterale. A luglio 2017 la fornitura di Esafosfina® soluzione si è interrotta; dopo un anno di carenza non segnalata in AIFA, anche la formulazione da ricostituire è irreperibile. Non essendo registrate in Italia formulazioni equivalenti, l'ufficializzazione della carenza ha reso recentemente possibile richiedere l'importazione dell'unica soluzione alternativa, sodioglucosifosfato.

Scopo del presente lavoro è presentare le strategie messe in atto per ridurre gli sprechi, ottimizzare i consumi e valutare la sostituibilità dei due medicinali nelle diverse tipologie di pazienti.

Materiali e metodi

Sono stati individuati con ciascun reparto utilizzatore (Terapia Intensiva Neonatale, Nutrizione Clinica, Rianimazione) percorsi condivisi per ottimizzare le scorte:

- centralizzazione dell'allestimento di Esafosfina® nel laboratorio TPN;
- rivalutazione dei pazienti domiciliari in nutrizione parenterale totale, in modo da ridurre l'apporto di fosforo in sacca, tenendo monitorata la fosfatemia;
- raccolta e condivisione con i medici della Rianimazione di informazioni inerenti composizione, compatibilità e stabilità con solventi o miscele di nutrizione parenterale del sodioglucosifosfato (Glycophos®) presenti in letteratura (1-6), affrontando in anticipo problematiche relative all'introduzione di un nuovo medicinale.

Risultati (1)

Nel Laboratorio TPN si allestiscono quotidianamente siringhe di Esafosfina® in volume opportuno a coprire il fabbisogno dei pazienti in terapia ed eventuali "emergenze". Si evita così la ricostituzione di almeno 1 flacone al giorno di Esafosfina® in TIN (6 flaconi/settimana).



Siringhe di Esafosfina® con relativo foglio di lavoro

Grazie alla parziale modifica delle prescrizioni di fosforo in sacche di TPN per pazienti domiciliari siamo passati da un consumo di 22 flaconi nella settimana prima dell'intervento a 16 nella prima settimana e 11 nella seconda settimana.

Risultati (2)

Parallelamente, dall'analisi dei dati di letteratura (1,2), emerge una problematica importante, legata all'aumentato contenuto di sodio del sodioglucosifosfato (2mmol sodio/mL di Glycophos® versus 0,6mmol sodio/mL di Esafosfina®), che potrebbe non essere idoneo per pazienti neonatali.

	GLYCOPHOS®	ESAFOSFINA® 0.5 g/10 ml	ESAFOSFINA® 5 g/50 ml	ESAFOSFINA® 10 g/100 ml
FOSFORO	mEq/mL	1	0.21-0.235	0.44-0.47
	mmol/mL	1	0.21-0.235	0.44-0.47
	mg/mL	30.97	6.5-7.28	13.62-14.56
Osmolarità per litro (mOsm/L)	2570	410	830	620
Sodiummmol/mL	2	0.3	0.6	0.44
Sodiomg/mL	45.97	6.89	13.79	10.12
pH	7.4	5.4-5.8	5.4-5.8	5.4-5.8



Management of Hypophosphataemia

Drug therapy / treatment options

Suggested starting dose:

- Mild Hypophosphataemia (0.4-0.8mmol/L): no treatment required.
- Moderate Hypophosphataemia (0.3-0.8mmol/L): Phosphate 20mmol 2-3 tablets every three times daily (each tablet contains 10mmol phosphate, 20mmol glucose and 20mmol calcium). Oral replacement is usually sufficient but consider intravenous replacement if patient has phosphate level <0.5-0.5mmol/L and is symptomatic or at risk of or unable to absorb oral phosphate.
- Severe Hypophosphataemia (<0.3mmol/L): Sodium glycerophosphate 2.4% IV 20mmol (20ml) in 500ml glucose 5% over 12 hours. The 20ml solution contains 20mmol phosphate (2mmol) and 40mmol sodium (20mmol).

Notes:

- The dose should be reviewed daily according to phosphate levels.
- Diarrhoea is a common side effect of oral phosphate therapy and may necessitate a reduction in dose. Give at least 120ml of water to reduce risk of diarrhoea.
- Severe Hypophosphataemia (<0.3mmol/L):

1. Phosphate level <0.3mmol/L and patient has impaired renal function:

- Sodium glycerophosphate 2.4% IV 20mmol (20ml) in 500ml glucose 5% over 12 hours.

2. Phosphate level <0.3mmol/L and patient has normal renal function:

- Sodium glycerophosphate 2.4% IV 40mmol given as 2 x 12 hour infusions, i.e. 20mmol (20ml) in 500ml glucose 5% over 12 hours x 2.

3. Considering that the normal adult intake of phosphate is about 35 mmol per day, a reasonable typical IV replacement is 20-40mmol per day.

- For intravenous replacement sodium glycerophosphate 2.4% has replaced Adiphosph® as a treatment of choice for hypophosphataemia as it contains no potassium and therefore removes associated risks.

Worral University Teaching Hospital | NHS

Clinical guideline

Phosphate replacement (intravenous)

Normal range 0.8 – 1.4 mmol/L

- Phosphate replacement may be required either to correct an underlying deficiency or to treat a deficiency that is having a clinical impact.
- Phosphate levels should always be checked and normalised prior to initiation of enteral or parenteral feeding in patients at risk of refeeding syndrome.

Choice of phosphate preparation

For mild deficiency (phosphate 0.5-0.8 mmol/L) oral therapy is safer and should be used wherever possible. Moderate to severe deficiency requires parenteral replacement for the first dose.

Oral phosphate

Phosphate-Sandoz®
Each effervescent tablet contains: PO₄³⁻ 16.1 mmol, Na⁺ 20.4 mmol, K⁺ 3.1 mmol

Dose
The usual adult dose is up to 6 tablets daily (dissolved in water) in divided doses. The solution produced can be given via feeding tubes. Risk of diarrhoea reduced if given in at least 120mL of water.

Parenteral phosphate

Adiphosph®
Each 20mL ampoule contains the following: PO₄³⁻ 40 mmol, Na⁺ 30 mmol, K⁺ 30 mmol

Adiphosph® is a licensed product but is not licensed for phosphate replacement. It is not licensed for use within the Trust by Wirral Drug and Therapeutics Committee.

Dose

Phosphate level (mmol/L)	Day 1 Dose	Day 2 Dose
Mild deficiency 0.5-0.8	20mmol	20mmol
Moderate to severe deficiency <0.5	40mmol	20mmol

* Omit the second dose if the phosphate level on day 2 is greater than 1.0mmol/L.

40 mmol dose:
20mL of Adiphosph® in 500mL glucose 5%
Administer over 6 hours at 80mL per hour.

Sodium Glycerophosphate

Data Sheet Recommendations
10-20 mmol added to infusion solution or to the admixture for which compatibility has been proved
Diluent: Glucose 5%, Glucose 20%, Glucose 50%

Suggested Minimum Dilutions
20mmol in 50ml (centrally) or 100ml (peripherally).
Concentrated glucose solutions can only be administered centrally.

Comments for Concentrated Solutions
Anecdotal

Sodium Nitroprusside

Data Sheet Recommendations
Available as special only – information from previous licensed product
50mg in 250-1000mL
Diluent: Glucose 5%

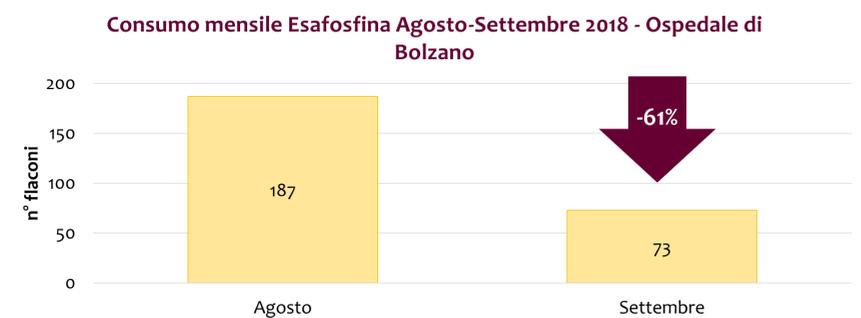
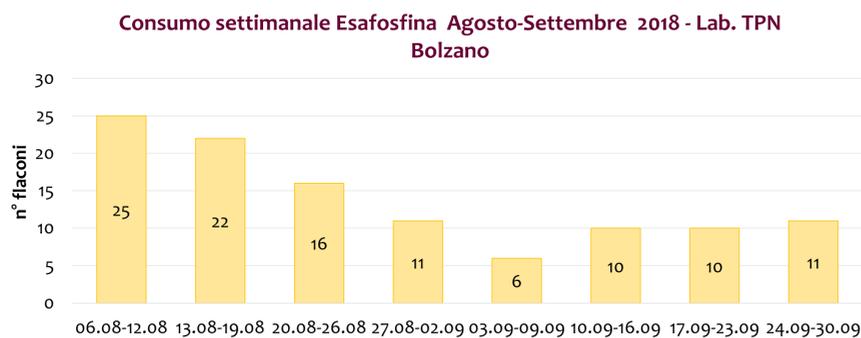
Suggested Minimum Dilutions
1mg/ml
Comments for Concentrated Solutions
Anecdotal.
Central line only.

Sodium valproate

Data Sheet Recommendations
Bolus over 3-5 minutes.

Tacrolimus

Data Sheet Recommendations
5mg in 50ml
Diluent: Sodium chloride 0.9% or Glucose 5%.



Conclusioni

- L'allestimento di siringhe per la TIN riduce gli sprechi, garantendo sterilità e stabilità;
- vista la soddisfazione del reparto, l'allestimento proseguirà anche al termine della carenza, ponendo le basi per ulteriori allestimenti centralizzati;
- l'analisi della letteratura relativa a glicerosifosfato ha permesso di raccogliere svariate evidenze in merito a posologia, compatibilità con i solventi, modalità di somministrazione e stabilità;
- la gestione della carenza di Esafosfina® ha reso necessario che il farmacista affrontasse problematiche di ordine gestionale/logistico, clinico e galenico, ma soprattutto ha reso indispensabile una stretta collaborazione con i diversi specialisti.

Bibliografia

1. Comunicazione carenza Glycophos, Aree Scientifico Culturali SIFO Galenica e Nutrizione Clinica, agosto 2018
2. Glycophos® data sheet (date of revision of the text 22 March 2017)
3. Phosphate replacement (intravenous) – clinical guideline, Wirral University Teaching Hospital, NHS, review: nov 2011
4. Minimum infusion volumes for fluid restricted critically ill patients, Critical care group & United Kingdom Clinical Pharmacy Association, Fourth Edition, December 2012
5. Management of Hypophosphataemia, GGC Medicines – Adult Therapeutics Handbook, http://handbook.ggcmedicines.org.uk; last updated July 2018
6. Physical compatibility of sodium glycerophosphate and calcium gluconate in pediatric parenteral nutrition solutions; M. MacKay, C. Anderson; JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39:725-728; DOI: 10.1177/0148607114528982