



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



EXCIPIENTS POTENCIALMENT PERILLOSO PER A L'ÚS EN NOUNATS

Pràctiques tutelades

20/06/2018

Torn B – UCD Girona

Ariadna Esteve, M. Carme Giménez, Marta Oliva, Natalia Ortega

Professora: Raquel Aguilar

Coordinadora: M. Antonia March Pujol

ÍNDEX

Introducció	1
Problemàtica	1
Objectius	2
Activitats	3
Desenvolupament	3
Excipients perillosos en nounats	3
Propilenglicol	3
Etanol	4
Clorur de benzalconi	5
Edulcorants	5
Parabens: metilparabè i propilparabè	6
Alcohol benzílic	6
Àcid benzoic	7
Polisorbat 80	8
Glicerol	8
Sulfits	8
Metodologia	9
Desenvolupament de la sessió educativa	9
Activitat 1. Díptic informatiu	10
Activitat 2. Cas pràctic	10
Activitat 3. Vídeo	11
Conclusions i avaluació de la sessió educativa	11
Bibliografia	12
Annex 1. Díptic	
Annex 2. Taules	

INTRODUCCIÓ

PROBLEMÀTICA

Els excipients són substàncies no actives emprades en la formulació de la majoria d'especialitats farmacèutiques per tal de garantir una millor seguretat, eficàcia i biodisponibilitat de la formulació final dels medicaments, facilitant la seva fabricació, l'emmagatzemament i acceptació del medicament per part del pacient. Aquests poden presentar diferents funcions (diluents, conservants, emulsionants,...) segons la forma farmacèutica en què es troben.

Anys enrere, els excipients s'han considerat substàncies inertes i els estudis s'han focalitzat en garantir la seguretat exclusiva dels principis actius que constitueixen els medicaments. S'han trobat nombroses evidències que demostren que els excipients poden ser potencialment perillosos, especialment pels grups de la població més vulnerables, com és el cas de la població neonatal. Cada vegada es fan servir més excipients per a formular per tal de millorar el perfil d'eficàcia i seguretat dels medicaments, per tant, es necessiten més estudis per recolzin la seguretat dels excipients que componen les especialitats farmacèutiques comercialitzades segons el grup de població tractat (1). La manipulació de medicaments dirigits a la població adulta per tal d'adaptar-los a l'ús en pediatria no hauria de ser el primer recurs a nivell sanitari. La població pediàtrica presenta diferències fisiològiques respecte l'edat adulta, els nounats tenen el sistema immunitari més immadur, el seu organisme és més susceptible i algunes característiques fisiològiques varien: disposen d'una major proporció d'aigua, menor quantitat de proteïnes plasmàtiques, una barrera hematoencefàlica menys desenvolupada i una funció renal disminuïda. Aquestes diferències dicten la variabilitat en l'absorció, distribució, metabolisme i eliminació de les substàncies a l'organisme. Per exemple, l'any 1937, l'ús del dietilenglicol emprat com a solvent en l'elixir de sulfanilàmida va ser el causant de 105 defuncions en la població pediàtrica (2).

A nivell mundial, està àmpliament estès l'ús de medicaments comercialitzats per adults en pediatria, inclús en nounats en situacions off-label (3). La majoria d'especialitats farmacèutiques autoritzades per a l'administració en la població adulta, s'han emprat en la població pediàtrica sense tenir pràcticament evidències sobre el seu perfil de seguretat assumint que, al no presentar bibliografia que justifiqui el contrari, també poden ser administrades a la població infantil. Així mateix, nombroses especialitats farmacèutiques s'han considerat inadequades per a l'administració a la població neonatal, tan per la seva forma farmacèutica com per la seva dosificació. Per aquest motiu és especialment important adequar les especialitats farmacèutiques a les necessitats de la població pediàtrica i neonatal, en comptes de considerar-los "petits

adults". L'adaptació d'algunes especialitats mitjançant l'ús de la formulació magistral ha estat un recurs utilitzat per a cobrir aquesta mancança (4, 5).

Pel que fa a nivell legal, l'any 2008 es va publicar una circular que considerava la declaració obligatòria als prospectes i a les fitxes tècniques dels excipients considerats potencialment perillosos des d'una basant qualitativa i s'aportava la quantitat màxima diària admissible (6).

Posteriorment, l'Agència Europea del Medicament (EMA) en el document "*EMA Guideline on Excipients*" va publicar l'any 2017 una nova normativa més desglossada on s'hi detallaven àmpliament els excipients potencialment perillosos i s'indicaven les seves dosis llindar a partir de les quals s'han de declarar obligatòriament en l'envàs i el prospecte del medicament, i també incorporava algunes dades addicionals sobre la seguretat de la seva utilització en certes franges de la població, com ara els nens i els nounats (7). No obstant això, són minoritàries les evidències que es troben publicades en l'actualitat pel que fa a l'ús d'excipients a la població pediàtrica, i en concret a la població neonatal.

Per aquest motiu, el farmacèutic, com a professional sanitari, disposa de les eines necessàries per tal de dur a terme una revisió bibliogràfica acurada amb la finalitat de recopilar informació i d'aprofundir en els excipients emprats en aquest subgrup de població, els efectes adversos derivats de la seva administració i dissenyar alternatives viables per a cobrir les necessitats farmacoterapèutiques derivades de la població pediàtrica i neonatal; i per consegüent, realitzar activitats d'educació sanitària a la resta de professionals sanitaris, com els metges i infermers. És essencial realitzar campanyes d'informació i pressa de consciència sobre l'ús d'especialitats farmacèutiques en infants, nounats i prematurs (8), quines poden resultar potencialment perilloses en aquestes franges d'edat degut a l'ús d'excipients inadequats o a dosis no recomanades.

OBJECTIUS

1. Conscienciar metges i infermers de la importància dels excipients potencialment perjudicials per a la població neonatal i proporcionar bibliografia útil per a poder garantir l'ús segur d'aquests excipients a nivell hospitalari en nounats.
2. Donar a conèixer els diferents excipients potencialment perjudicials per a la població neonatal i la repercussió que tenen en la Unitat de Cures Intensives Neonatals de l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona.
3. Reforçar el rol del farmacèutic com a peça clau de l'àmbit professional sanitari per vetllar sobre la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments.

ACTIVITATS

1. Elaborar un díptic informatiu que conté els principals excipients perillosos per a l'ús en nounats.
2. Desenvolupament d'un cas pràctic mitjançant el material proporcionat als facultatius de la Unitat de Cures Intensives Neonatals on s'hi recullin les dades sobre els excipients perillosos que contenen les especialitats farmacèutiques i les fórmules magistrals administrades per via oral per al tractament de nounats en l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona.
3. Gravar un vídeo per mostrar el paper educatiu que realitza el farmacèutic d'hospital envers la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments en nounats a partir d'un cas pràctic.

DESENVOLUPAMENT

EXCIPIENTS PERILLOSOS EN NOUNATS

En funció del perfil de seguretat dels excipients i d'acord amb les evidències bibliogràfiques s'han descrit els següents excipients com a potencialment perillosos en la població neonatal. Es disposa d'una estimació d'ingesta diària admissible (ADI) de certs excipients que no han demostrat efectes adversos a aquestes dosis.

PROPILENGLICOL

Es tracta d'un solvent amb propietats antimicrobianes molt emprat en especialitats farmacèutiques administrades a nounats com a dissolvent i conservant, tot i que el seu ús resulta ser especialment crític per aquest subgrup. Resulta força segur com a additiu alimentari, però l'alt grau d'exposició a propilenglicol i als seus metabòlits durant els tractaments farmacològics s'ha considerat perillós en la població neonatal per la seva toxicitat. Els nounats presenten una funció hepàtica reduïda i un dèficit d'alcohol/aldehid deshidrogenasa (ADH) respecte la població pediàtrica i adulta. La seva capacitat de metabolitzar i eliminar aquestes substàncies és limitada i encamina a un augment de les concentracions plasmàtiques de la substància i a la seva acumulació (9), i la consegüent toxicitat en la població neonatal:

- Toxicitat bioquímica: hiperosmolaritat, acidosi làctica i augment de la creatinina i la bilirubina plasmàtiques.
- Toxicitat clínica: s'ha associat a efectes adversos respiratoris, cardiovasculars, en el sistema nerviós central, als ronyons, al fetge i a nivell hematològic (3).

El metabolisme del propilenglicol depèn de l'activitat i la saturació de l'ADH, enzim que els nounats presenten en menor proporció que els adults. Per això, el risc de patir efectes adversos està més accentuat en prematurs, nounats i infants menors de 4 anys que solen acumular-ne amb major facilitat. L'ADI acceptada de propilenglicol per a tractar aquesta franja d'edat és de 2 mg/kg (6, 10).

ETANOL

Substància utilitzada àmpliament com a solvent, deshidratant, precipitant i conservant en població pediàtrica malgrat la seva falta d'evidència de seguretat i la manca d'informació respecte a la seva farmacocinètica i farmacodinàmica. S'ha utilitzat en gran freqüència en formulacions líquides i, sovint, juntament amb el metabòlit acetaldehid. Ambdós compostos poden exercir una sinèrgia negativa, causant efectes depressors a nivell del sistema nerviós central (2).

La població neonatal i infantil estan exposats a un major risc de toxicitat alcohòlica tant a nivell agut com crònic. Així mateix, s'han observat efectes en la cognició i el comportament en nounats, ja que la diferenciació neuronal i la mielinització encara no estan completament desenvolupades.

- Toxicitat en la maduració cerebral.
- Toxicitat renal i hiperosmolaritat (associada o no a acidosi làctica).
- Hipoglucèmia.
- L'exposició crònica de nounats a alcohol s'ha associat a situacions de dependència alcohòlica en adolescents i adults.
- Increment de l'acció inhibidora del neurotransmissor GABA i depressió del SNC.
- Inhibició de la transformació de l'àcid benzoic a l'àcid hipúric. Com s'ha mencionat anteriorment, l'àcid benzoic també és una substància potencialment tòxica per a la població neonatal.
- L'ús concomitant de l'etanol amb el propilenglicol també s'ha observat que pot incrementar les concentracions tòxiques del propilenglicol com a conseqüència de la competició per l'ADH (9).

La agència americana FDA (de les seves sigles en anglès, *Food and Drug Administration*), va publicar un informe sobre el contingut d'etanol de les solucions orals advertint als professionals sobre el perill de l'administració concomitant d'alcohol i propilenglicol en nounats. L'acadèmia americana de pediatria recomana no excedir el valor de 25mg d'etanol per dL de sang; tot i que l'EMA ha sigut més estricta i no recomana que s'assoleixin concentracions d'etanol en sang superiors a 1mg/dL

després de l'administració d'una dos única en nounats i infants inferiors a 6 anys (6). L'exposició crònica a etanol, durada superior a una setmana, està contraindicada. En el cas que es tractés d'una situació que requerís continuar amb el tractament, s'hauria d'ajustar la posologia del medicament per administrar dosis inferiors d'alcohol en nounats i no assolir concentracions de 10mg/dL, valor a partir del qual s'ha reportat efectes sobre el sistema nerviós central en pediatria.

CLORUR DE BENZALCONI

Substància empleada com a conservant, antimicrobià, desinfectant, agent solubilitzant i humectant. Sol ser ben tolerat a les dilucions empleades per a les formulacions tòpiques. No s'ha establert una dosi diària admissible per a la població neonatal. Els afectes adversos més alarmants descrits per la presència de clorur de benzalconi en els especialitats farmacèutiques són:

- Causant de broncoconstricció paradoxal en pacients pediàtric asmàtics quan s'administra mitjançant preparats nebulitzats.
- S'ha associat a toxicitat òtica i oftalmològica (conjuntivitis i dany corneal) quan s'administra de manera local.
- Reaccions d'hipersensibilitat.
- Irritació del tracte gastrointestinal com a conseqüència de l'administració oral de solucions amb concentracions de clorur de benzalconi superiors a 0,1% (p/v) (2, 9).

EDULCORANTS

Els agents edulcorants i saboritzants són especialment importants per millorar la palatabilitat i adherència en pediatria.

El sorbitol (E-420) és un excipient empleat com a edulcorant, humectant i vehicle en nombroses formulacions líquides orals i tòpiques i a nivell terapèutic com a laxant osmòtic i com a catàrtic. L'ús de sorbitol està extensament estès en la formulació d'especialitats farmacèutiques destinades a pediatria i a població neonatal, tot i que inclús com a excipient minoritari pot comportar l'aparició d'efectes adversos. El sorbitol pot ser el causant de diarrees osmòtiques, malestar gastrointestinal i malabsorció; a més de provocar símptomes diabètics en nounats, com ara la retinopatia (11). Actualment, no està establerta una dosi segura ni una ADI per a l'administració de sorbitol en nounats. La dosi màxima fixada actualment en adults és de 20g/dia, encara que segons *The Pharmaceutical Journal*, es considera que els símptomes gastrointestinals apareixen en dosis superiors a 140 mg/kg/dia (6).

La sacarina sòdica s'ha associat a un increment del risc de patir reaccions dermatològiques en nounats, s'ha vist que pot provocar urticària, pruija i

fotosensibilitat. L'ADI acceptada per la *World Health Organization* és de 2,5mg/kg, sense especificar diferències entre franges d'edat.

La sacarosa presenta un alt contingut cariogènic i l'aspartam (E-951) és una font de fenilalanina, una substància danyosa per les persones que tenen fenilcetonúria, i s'ha associat amb l'aparició de cefalees. Tot i que hi ha estudis que refereixen que l'aspartam causa hiperactivitat i trastorns del comportament, els estudis disponibles en la població pediàtrica no van mostrar cap efecte advers sobre el seu comportament o funció cognitiva atribuïble a aquesta substància (2, 11).

Un aspecte important a tenir en compte en l'ús d'excipients amb la finalitat de modificar les propietats organolèptiques de les formulacions pediàtriques és que alguns d'ells, com els edulcorants naturals i la lactosa, poden provocar símptomes gastrointestinals en individus intolerants (9).

L'ús d'edulcorants en les especialitats farmacèutiques destinades a nounats està contraindicada degut a la manca de dades concloents sobre seguretat per aquest subgrup de pacients.

PARABENS: METILPARABÈ I PROPILPARABÈ

Els parabens són una família de conservants antimicrobians, l'ús dels quals està altament estès en el sector alimentari, cosmètic i farmacèutic. S'utilitzen concentracions entre 0,015-0,2% de metilparabè (MPB) i 0,02-0,06% de propilparabè (PPB), els quals sovint es troben combinats en les formulacions orals, tòpiques i parenterals.

Recentment, s'ha publicat més informació respecte el seu perfil de seguretat en medicaments. L'administració de PPB sembla ser que pot provocar efectes endocrins: s'han correlacionat l'administració de dosis elevades de PPB amb increment de la bilirubinèmia i efectes estrogènics. S'han declarat efectes adversos sobre la secreció d'hormones sexuals i la funció reproductiva masculina, encara que no s'han observat en dosis inferiors a 100mg/kg/dia (9, 12). L'ADI determinada pel PPB és de 2mg/kg/dia tant adults com població pediàtrica (6).

El MPB s'ha correlacionat amb casos de dermatitis de contacte després de l'administració tòpica de formulacions que en contenen. Els efectes adversos més greus han sorgit en nounats, on l'administració oral de MPB ha provocat hiperbilirubinèmia (9). L'EMA ha conclòs que el MPB en formulacions orals pot representar fins a un 0,2% del total de la fórmula, que coincideix amb la concentracions efectiva com a conservant, independentment de la franja d'edat (6).

ALCOHOL BENZÍLIC

Alcohol utilitzat com a conservant, antimicrobià, desinfectant i solvent. L'alcohol benzílic (E-1519) i les corresponents sals s'han associat al síndrome mortal en nounats.

L'alcohol benzílic és metabolitzat a àcid benzoic, qui posteriorment és transformat a àcid hipúric (un metabòlit del toluè) al fetge. La seva administració crònica i l'exposició a altes dosis s'ha associat amb l'aparició dels efectes tòxics en nounats destacats a continuació:

- Síndrome fatal nounats i prematurs.
- Acidosi metabòlica.
- Neurotoxicitat, depressió del sistema nerviós central en administracions intravenoses i intratecals (4).
- Aturada respiratòria.
- Encefalopatia bilirrubínica.
- Convulsions.
- Hemorràgia intraventricular.
- Síndrome de "*gasping*" (conegut en castellà com a "*Síndrome del jadeo*") després de la seva administració intravenosa (2, 10).

A més, la seva administració de manera puntual pot provocar reaccions anafilàctiques en nounats i infants menors de 3 anys; fenòmens de vertigen, nàusees i vòmits després de la seva inhalació; i irritació tòpica degut als efectes de l'alcohol.

La seva toxicitat és dosi dependent i l'acumulació d'alts nivells dins l'organisme com a conseqüència d'una exposició crònica és un dels factors determinants de la gravetat dels efectes adversos produïts. S'ha contraindicat el seu ús en nounats ni en la població pediàtrica, i tan sols es tolera l'administració en adults a dosis inferiors a 5mg/kg que no presentin insuficiència hepàtica ni renal (9).

ÀCID BENZOIC

L'àcid benzoic (E-210) i les sals de benzoat sòdic (E-211) i benzoat potàssic (E-212) s'utilitzen com a conservants antimicrobians i lubricants en les formulacions orals i tòpiques. També s'utilitza com a antifúngic en preparats tòpics.

Degut a la baixa capacitat metabòlica que presenten els nounats, la inactivació de l'àcid benzoic mitjançant la seva transformació a àcid hipúric es realitza lentament i sol comportar la seva acumulació. L'administració d'àcid benzoic i les seves sals pot comportar l'aparició d'icterícia i encefalopatia bilirrubínica en població neonatal. A més, s'ha associat amb l'àcid lliure amb reaccions d'hipersensibilitat, irritació gàstrica i cutània. Sovint les sals són millor tolerades, tot i que s'han descrit casos d'urticària, reaccions cutànies no immunològiques i anafilaxi (2, 9). L'ADI en nounats és de

5mg/kg, encara que es desaconsella el seu ús en nounats i es recomana evitar el contacte amb pells, mucoses i ulls.

POLISORBAT 80

El polisorbat 80 és un tensioactiu que participa de la composició de nombrosos medicaments degut a les seves funcions com a excipient solubilitzant, dispersant, emol·lient, suspensor i humectant. Va ser utilitzat com a vehicle en els preparats de vitamina E intravenosa (E-Ferol) per administrar a prematurs i nounats que requerien cures intensives després del naixement. Alguns d'aquests nadons van desenvolupar un efecte inhibitori sobre els limfòcits, quadre clínic conegut com a síndrome d'E-Ferol. Estudis posteriors van permetre identificar el polisorbat 80 com el principal causant d'aquests efectes (13).

A més, s'han declarat efectes tòxics en el ronyó i el fetge, provoca fracàs renal, hepatomegàlia i ascites. També s'ha associat el polisorbat 80 a l'aparició d'acidosi metabòlica, trombocitopènia i hipotensió (4).

No hi ha suficient informació respecte el seu perfil de seguretat en població neonatal i prematura. L'ADI s'ha fixat en 10mg/kg (6).

GLICEROL

El glicerol (E-422) s'utilitza com a agent deshidratant osmòtic amb propietats higroscòpiques, plastificants i lubricants (llibre Rowe). La seva administració per via oral és demulcent, laxant dèbil i edulcorant. L'administració de grans dosis poden produir mal de cap, sensació de sequedat, molèsties gàstriques i hiperglucèmia. Cal destacar que l'administració parenteral de glicerina a dosis elevades (70-80g en 30-60 minuts en adults) pot reduir la pressió intracraneal, induir hemòlisi i hemoglobinúria i provocar una fallada renal. S'ha observat que una administració mitjançant infusions més perllongades no té efectes perjudicials (9).

SULFITS

Els sulfits s'usen en formulacions orals, parenterals i tòpiques per a fàrmacs inotròpics com la dopamina i la dobutamina per mantenir l'estabilitat molecular de les preparacions, usades per tractar insuficiència hemodinàmica durant els primers dies de vida. Són excipients amb activitat antioxidant, conservant i antimicrobiana. D'altra banda, els sulfits inhalats són responsables de símptomes com sibilàncies, dispnea, broncospasmes i reaccions anafilàctiques no immunogèniques. Per aquestes raó, les fórmules inhalades destinades a pacients asmàtics i persones amb fibrosi quística han de ser revisades i eliminar qualsevol presència de sulfits (2, 10).

METODOLOGIA

El procediment que hem dut a terme per a l'elaboració d'aquest treball ha comportat diferents fases. Partint de la base que ens dirigíem a fer una jornada d'educació farmacèutica a personal facultatiu de l'hospital, la informació proporcionada havia de ser fiable i altament contrastada.

Així doncs, d'entrada hem realitzat una recerca bibliogràfica, emprant principalment la base de dades Pubmed per tal de recopilar informació referent als excipients potencialment perillosos pel seu ús en nounats. Seguidament, hem dut a terme l'explotació de les dades d'especialitats farmacèutiques i fórmules magistrals emprades a l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona d'administració oral en nounats. A partir del llistat elaborat amb les dades mencionades anteriorment, hem revisat les fitxes tècniques de les diferents especialitats farmacèutiques (14) i els protocols per a l'elaboració de les fórmules magistrals per localitzar quins d'aquests medicaments contenen excipients potencialment perillosos per a la franja d'edat acotada. Un cop obtinguda tota la informació necessària, hem confeccionat una taula resum on s'ha recopilat tota la informació obtinguda amb rellevància clínica, seguint l'exemple de la taula d'especialitats que contenien excipients perillosos realitzat pel personal de la Vall d'Hebron (15), per tal de millorar la prescripció i administració dels medicaments dirigits a la població neonatal.

A més de la recerca i l'anàlisi de les dades obtingudes, per preparar la xerrada ens hem basat en la informació proporcionada des del campus virtual de l'assignatura i en treballs similars, com el treball d'educació farmacèutica de l'alcohol. Per facilitar el desenvolupament de la trobada, hem realitzat un *power point*, un vídeo i preparat un cas pràctic real succeït en el mateix hospital unes setmanes abans. L'elaboració del vídeo s'ha realitzat a les instal·lacions de l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona. Finalment, la informació més rellevant s'ha maquetat en un díptic informatiu per a entregar als assistents.

DESENVOLUPAMENT DE LA SESSIÓ EDUCATIVA

Es realitza una sessió d'educació farmacèutica dirigida als metges i infermers de la Unitat de Cures Intensives Neonatals de l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona. La sessió es desenvolupa seguint el següent esquema cronològic:

- Benvinguda als assistents, presentació i exposició dels objectius del treball.
- Exposició breu dels excipients perillosos en administrar a nounats.
- Anàlisi de la repercussió d'aquests excipients en els medicaments empleats en la Unitat de Cures Intensives Neonatals.

- Projectió del vídeo.
- Aplicació pràctica mitjançant l'explicació d'un cas pràctic.

La sessió s'inicia amb una rebuda dels assistents i es dona la benvinguda. Es fa una breu introducció per presentar-nos i donar a conèixer els objectius que pretenem assolir. Per captar l'atenció dels assistents i introduir el tema a tractar, es mostra una recopilació d'articles sobre casos d'efectes adversos en nounats a causa de l'administració dels excipients que es comentaran al llarg de la sessió.

A continuació, es donen quatre pinzellades dels principals excipients potencialment perillosos per a la població neonatal. L'explicació es reforça amb un *power point*. S'analitza, fomentant la participació i creant debat amb els assistents, quines especialitats farmacèutiques i fórmules magistrals s'utilitzen en la Unitat de Cures Intensives Neonatals que contenen els excipients perillosos. Es projecta el vídeo on es mostra el circuit de la medicació destinada a població neonatal i el rol del farmacèutic per vetllar per l'ús de medicaments que no continguin excipients perillosos per a la població diana. Per tal de fer més entenedora l'explicació, s'exposa la resolució d'un cas pràctic. Finalment, es reparteixen els díptics i s'obra un torn de preguntes.

Activitat 1. DÍPTIC INFORMATIU

Objectiu. Conscienciar metges i infermers de la importància dels excipients potencialment perjudicials per a la població neonatal i proporcionar bibliografia útil per a poder garantir l'ús segur d'aquests excipients a nivell hospitalari en nounats.

Desenvolupament. Repartir entre els assistents la recopilació d'informació més rellevant sobre de la sessió en format de díptic (annex 1).

Conclusions. L'aportació d'eines pràctiques i l'ús del díptic com a materials de consulta habitual podrien ser una eina per a la prescripció de medicaments segurs per nounats en el dia a dia de la Unitat de Cures Intensives Neonatals de l'hospital.

Activitat 2. CAS PRÀCTIC

Objectiu. Donar a conèixer els diferents excipients potencialment perjudicials per a la població neonatal i la repercussió que tenen en la Unitat de Cures Intensives Neonatals de l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta de Girona.

Desenvolupament. Exposició de les dades referents als excipients perillosos que contenen cadascuna de les especialitats farmacèutiques i fórmules magistrals orals utilitzades en la Unitat de Cures Intensives Neonatals (annex 2). Exemplificar com fer ús d'aquestes dades amb la resolució d'un cas pràctic: entendre com actuar davant d'un medicament que contingui excipients perillosos (consulta de les taules, càlcul de la quantitat d'excipient administrat en funció de la dosi de principi actiu, valoració del

benefici/risc i proposta de possibles alternatives més segures). Concretament, exposarem la composició de l'Oramorph® (morfina).

Conclusions. Analitzar els excipients potencialment perillosos per a l'ús en nounats i estudiar la seva incidència a l'hospital tan sols és un inici. Cal plantejar-se conjuntament l'ús que fem de la medicació i la població a qui va destinada, i buscar alternatives viables més segures.

Activitat 3. VÍDEO

Objectiu. Reforçar el rol del farmacèutic com a peça clau de l'àmbit professional sanitari per vetllar sobre la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments.

Desenvolupament. Projectió d'un vídeo on es mostra el circuit intern dels medicaments. El vídeo comença amb una metgessa escrivint al curs clínic amb la intenció de prescriure Eptadone® (metadona) per a tractar un nounat amb Síndrome d'Abstinència Neonatal. Es posa en contacte amb la farmacèutica per consultar-li la composició del medicament i si és adequat per al pacient que vol tractar. La farmacèutica entra en escena i se la veu cercant la informació, contrastant dades i calculant la posologia més adient. Conclou que no és un medicament recomanable per administrar a un nounat i s'ofereix en preparar una fórmula magistral (16). En el vídeo s'intueix com es prepara la fórmula i com s'entrega a la infermera de la unitat, qui acaba el vídeo preparant la medicació per administrar-la al pacient.

Conclusions. Garantir la seguretat, l'efectivitat i l'ús racional dels medicaments destinats a la població neonatal és una tasca que requereix la coordinació de tots els facultatius de l'hospital. És important que es valori les funcions del farmacèutic en la intervenció farmacològica d'un pacient nounat.

CONCLUSIONS I AVALUACIÓ DE LA SESSIÓ

- Els excipients potencialment perillosos recollits en la bibliografia són d'ús habitual en la pràctica clínica.
- La posologia del fàrmac administrat en nounats en funció de la composició del medicament cal reavaluar-la tenint en compte els excipients que conté.
- El treball multidisciplinari és imprescindible per tal de garantir la seguretat, l'eficàcia i l'ús racional dels medicaments en població neonatal.
- L'educació sanitària és clau entre diferents professionals sanitaris, per això és important remarcar el paper del farmacèutic com a figura educadora en l'àmbit hospitalari.

- La sessió educativa va tenir un impacte positiu en els assistents. Es va aconseguir transmetre la importància de revisar les pautes posològiques dels medicaments i adaptar-les.
- Seria aconsellable l'ampliació del treball a altres formes farmacèutiques i/o vies d'administració.

BIBLIOGRAFIA

1. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti G. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011.
2. [TESI] Nellis G, The use of excipients in medicines administered to neonates in Europe. *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis* 2017.
3. Arthur S, Burgess A. How to identify and manage 'problem' excipients in medicines for children. *The Pharm Journal* 2017.
4. Ivanovska V, Rademaker CM a, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics.* 2014
5. Garcia-Palop B, Movilla Polanco E, Cañete Ramirez C, Cabañas Poy MJ. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm.* 2016.
6. Circular 2/2008, información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. AEMPS: Circulares de la industria, del 06 de maig de 2008.
7. Directrius de la Comissió Europea. Annex de '*Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*' <<SANTE-2017-11668>>, del 09 d'octubre de 2017 (EMA/CHMP/302620/2017).
8. Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC. Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009.
9. Rowe RC, Sheskey PJ, Fenton ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients. American Pharmacists Association. 2012
10. Cuzzolin L. Neonates exposed to excipients: concern about safety. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2018.
11. Valeur KS, Hertel SA, Lundstrøm KE, Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children – Protocol for the SEEN project. *Dan Med J.* 2017.

12. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: A pan-European observational study. Arch Dis Child. 2015.
13. Alade S, Brown R, paquet JA. Polysorbate 80 and E-Ferol toxicity. Pediatrics. 1986.
14. Fitxes tècniques de medicaments. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
15. Quesada Vargas A, López Ponce O, Jiménez Molina E, Cabañas Poy MJ. Guia de administración de fármacos en el periodo neonatal para enfermería. 2a edición. Hospital Universitari La Vall d'Hebron.
16. Àrea de Farmacotècnia i Condicionament de Medicaments en Forma Unitària. Procediment normalitzat. Fórmules magistrals: Metadona 1mg/mL, solució. Recuperat de:
http://www.isphc.org/modulos/mod_descargas/descargas.php?f=Soluciones-20111207-113158.pdf

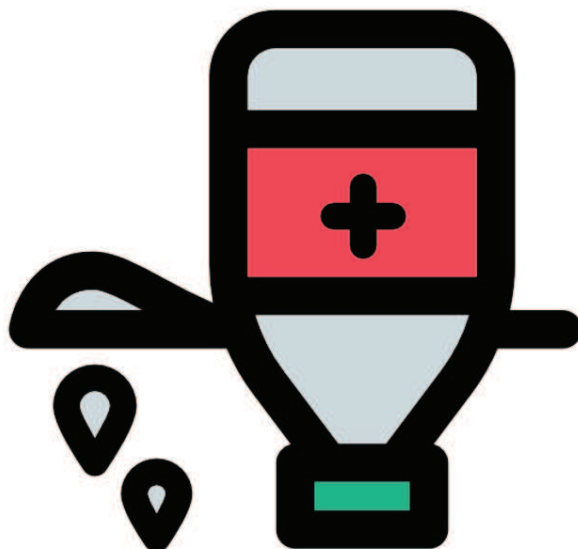
EXCIPIENTS PERILLOsos EN FORMES D'ADMINISTRACIó ORAL PER A NEONATS

Recull de les especialitats comercialitzades i fórmules magistrals d'administració oral utilitzades per a la població neonatal a l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta.

PRINCIPI ACTIU (p-a)	ESPECIALITAT	PRESENTACIó	UNITATS (U) de p.a	ÀCID BENZOIC i Benzoats		ETANOL	GLICERINA	PARABENS		POLISORBAT 80	PROPILENGLICOL	SORBITOL	SACARINA	
				mg excipient / U p.a	mg excipient / U p.a			mg excipient / U p.a	mg excipient / U p.a					
Aciclovir	Zovirax® Forte	Suspensió 400 mg/5 ml	mg	✓	n.e			✓	2,5x10 ³	✓	0,013		✓	5,63
Amoxicil·lina	Amoxicil·lina Sandoz®	Suspensió 250 mg/ml	mg	✓	n.e									
Amoxicil·lina/ clavulànic	Amoxi/Clav ArdineClav®	Suspensió oral 100/12,5 mg/ml	mg	✓	n.e									
Aztromicina	Aztromicina Kern®	Suspensió oral 40 mg/ml	mg											
Cafeïna citrat	Pepona®	Ampolla 20 mg/ml	mg											
Calci, gluconat	Suplecal®	Ampolla 4,5 mEq/10 ml	mEq											
Calcitriol	Rocaltrol®	Càpsules 0,25 mcg	mcg											
Carglòmic àcid	Carbaglu®	Comprimits 200 mg	mg											
Carnitina	Carnicor®	Vial 100mg/ml	mg					✓	n.e	✓	n.e		✓	9
Clorazepat dipotàssic	Tranxilium® pediàtric	Sobre 2,5 mg	mg											
Diazepam	Diazepam Prodes®	Gotes 2 mg/ml	mg			✓	200							✓
Digoxina	Lanacordin® Pediàtric	Solució oral 0,25 mg/5 ml	mg			✓	1,66							✓
Eritromicina etilsuccinat	Pantomicina®	Suspensió oral 100 mg/ml	mg					✓	0,01		✓	3x10 ⁻⁴	✓	2,4
Ferroglicina, sulfat	Glutaferro®	Solució oral 170 mg/ml	mg										✓	2,5
Fluconazol	Diflucan®	Suspensió oral 40 mg/ml	mg	✓	n.e									✓
Àcid fòlic	Bialfoli®	Comprimits 5 mg	mg											
Folinat calci	Lederfolin®	Comprimits 15 mg	mg											
Ibuprofè	Ibuprofeno Kern®	Suspensió oral 20 mg/ml	mg					✓	0,05	✓	0,03		✓	3,5
Lamivudina	Epiriv®	Solució oral 10 mg/ml	mg					✓	n.e	✓	n.e	✓		
Levetiracetam	Levetiracetam Normon®	Solució oral 100 mg/ml	mg				✓	n.e	n.e	✓	n.e			
L-glutamina	Kabi glutamina®	Sobres 5 g	g	✓	n.e									
Metadona	Eptadone®	Solució oral 1 mg/ml	mg	✓	n.e	✓	1,6x10 ⁻⁴	✓	n.e					
Metilprednisolona	Urbason®	Comprimits 4 mg	mg											
Morfina	Oramorph®	Solució oral 2 mg/ml	mg			✓	50	✓	n.e	✓	n.e			
Nevirapina	Viramune®	Suspensió oral 50 mg/5ml	mg					✓	0,18	✓	0,024		✓	16,2
Nistatina	Mycostatin®	Suspensió oral 100.000 UI/ml	UI			✓	8,1x10 ⁻⁴	✓	1x10 ⁻⁶	✓	2x10 ⁻⁷			
Pancreatina	Kreon®	25.000 UI/ càpsula, 10.000 UI/ càpsula	UI											
Paracetamol	Apiretal®	Gotes 100 mg/ml	mg				✓							✓
Piridoxina (vit B6)	Benadon®	Comprimits 300 mg	mg											
Pollivitamínic	Protovit®	Gotes 15 ml	-					✓		✓			✓	
Potassi ascorbat	Boik®	Comprimits 10 mEq	mEq	✓	n.e					✓	n.e		✓	53
Prednisolona esteglat	Estilisona®	Suspensió oral 7 mg/ml	mg							✓	n.e			
Retinol+tocoferol (vit A+E)	Auxina A+E®	Comprimits 5000 UI + 10 mg	-					✓		✓				
Rifampicina	Rifalidin®	Suspensió oral 20 mg/ml	mg					✓	0,06	✓	0,015		✓	20
Tocoferol	Auxina E®	Càpsules 50 mg	mg				✓	n.e	7x10 ⁻³	✓	3,4x10 ⁻³			
Valganciclovir	Valcyte®	Solució oral 50 mg/ml	mg	✓	n.e									✓
Valproat sòdic	Depakine®	Solució oral 200 mg/ml	mg											
Vitamina D3 (colecalciferol)	Vitamina D3 Kern Pharma®	Ampolla 2000 UI/ml	UI											✓
Zidovudina	Combino®	Solució oral 50 mg/ml	mg				✓	n.e						✓

*Nota: També s'ha revisat l'aspartam, l'alcohol benzilic i el clorur de benzalconi els quals no s'han trobat en cap de les especialitats per a noutats utilitzades a l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta.

FM: Fórmula magistral. n.e: No especificat



EXCIPIENTS PERILLOsos EN FORMES D'ADMINISTRACIó ORAL PER A NEONATS

EXCIPIENTS PERILLOsos EN FORMES D'ADMINISTRACIó ORAL PER A NEONATS

ADI	TOXICITAT	COMENTARIS	FUNCIONS
ÀCID BENZOIC, BENZOAT SòDIC I POTÀSSIC			
5 mg /Kg	Encefalopatia bilirrubínica, Irritació gàstrica, Reaccions cutànies, Anafilaxis, Ictèricia	Evitar ús en prematurs i neonats	Conservant, Lubricant
ALCOHOL BENZÍLIC			
0 mg/Kg (adults 5mg/Kg)	Síndrome toxicitat fatal, Acidosi metabòlica, Convulsions, Aturada respiratòria, Encefalopatia bilirrubínica, Hemorràgia intraventricular, Síndrome de "gasping", Reaccions anafilàctiques, Vertigen, nàusees i vòmits	Contraindicat en nounats	Conservant, Solvent
ASPARTAM			
No especificat	Augment dels nivells de fenilalanina		Edulcorant artificial
BENZALCONI CLORUR			
No especificat	Ototoxicitat, Conjuntivitis i dany corneal, Irritació cutània, Hipersensibilitat, Broncoconstricció paradoxal, Irritació tracte gastrointestinal	Es troba en residus d'aliments	Conservant, Solubilitzant, Humectant
ETANOL			
6 mg/kg (1 mg/dL en sang)	Acidosis làctica, Hipoglucèmia, Efectes SNC (somnia, depressió, convulsions), Molèsties gàstriques	Efectes sobre el SNC a concentracions de 10 mg/dL.	Conservant, Dissolvent, Precipitant
POLISORBAT 80			
10 mg/Kg	Acidosis metabòlica, Trombocitopènia, Disfunció renal, Hepatomegàlia, Colèstasi, Ascites, Hipotensió		Dispersant, Emol·lient, Solubilitzant, Suspensor, Humectant, Surfactant
PROPILENGLICOL			
2 mg/Kg	Depressió del SNC, Efectes adversos respiratoris, cardiovasculars i hepàtics, Hiperosmolaritat, Acidosis làctica, Irritació de la pell		Conservant, Humectant, Plastificant, Dissolvent, Estabilitzant, Co-solvent
PARABENS: Metilparaben (MPB) i Propilparaben (PPB)			
2 mg/Kg	Efectes estrogènics, Hiperbilirubinèmia, Reaccions d'hipersensibilitat		Conservant
SACARINA sòdica			
2,5 mg/Kg (edat no especificada)	Reaccions dermatològiques: urticària i fotosensibilitat	No hi ha dades en la població neonatal	Edulcorant
SORBITOL			
No especificat (adults 20 g/dia)	Diarrees osmòtiques, Malestar gastrointestinal, Malabsorció de nutrients, DM transitòria, Retinopatia	Apte per diabètics	Edulcorant, Humectant