



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**TESI IN MASTER DI 2° LIVELLO IN PREPARAZIONI MAGISTRALI  
GALENICHE PER USO UMANO E VETERINARIO**

**RUOLO CRUCIALE DEGLI  
ECCIPIENTI NELL'ALLESTIMENTO  
DI PREPARATI GALENICI IN  
CAMPO PEDIATRICO**

**Tesista: Carmelita Romita**

**FACOLTA' DI FARMACIA E MEDICINA  
A.A 2017/2018**

Il presente lavoro è incentrato sulla necessità sempre più emergente di allestire preparati galenici ad hoc per curare patologie in acuto o cronico per Bimbi con particolare attenzione alle criticità riscontrate nella scelta degli eccipienti per uso Pediatrico rispetto agli adulti'



**Eccipienti**



**Tutto ciò che, in un medicinale, è diverso dalla sostanza attiva**

**Buona parte degli eccipienti sono considerati inerti, alcuni però possono avere un'azione o un effetto noto in determinate circostanze e, pertanto, è necessario dichiararlo nel foglietto illustrativo, ai fini di un utilizzo sicuro.**



**L'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e la Commissione europea nell'Allegato alla Guida della Commissione europea sugli eccipienti nella confezione e nel foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano hanno aggiornato la lista degli eccipienti.**

**L'obiettivo principale di tale aggiornamento è quello di tenere conto delle preoccupazioni in materia di sicurezza che, sino ad ora, non erano state affrontate.**

**In particolare, l'attenzione è focalizzata sulla sicurezza degli eccipienti nel momento in cui vengono utilizzati nei bambini o nelle donne in gravidanza.**

**L'allegato aggiornato include cinque nuovi eccipienti e nuovi avvisi di sicurezza per dieci eccipienti esistenti. Le nuove informazioni sulla sicurezza aiutano i pazienti e gli operatori sanitari a prendere decisioni più consapevoli circa i medicinali che assumono e prescrivono.**

**Ecco la lista dei 15 eccipienti aggiornati dall'Ema**

Aspartame (E951)

Benzalconio cloruro

Acido benzoico (E210) e benzoati

Alcol benzilico

Acido bórico (e borati)

Ciclodestrine

Aromi contenenti allergeni

Fruttosio

Fenilalanine

Tampone fosfato

Propilene glicole (E150) e suoi esteri

Sodio

Sodio lauril solfato (E487)

Sorbitolo (E420)

Amido di frumento (contente glutine)

# Gli eccipienti contenuti nel foglio illustrativo in seguito all'aggiornamento 2017

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Aspartame (E 951)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di aspartame per <dose> equivalente a x mg/<peso><volume>. Aspartame e' una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perche' il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	Aspartame ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi. Informazione da considerare nel RCP: Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di benzalconio cloruro per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Oftalmica	Zero	Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Tolga le lenti a contatto prima di usare questo medicinale e aspetti 15 minuti prima di riapplicarle. Benzalconio cloruro può anche causare irritazione agli occhi specialmente se ha l'occhio secco o disturbi alla cornea (lo strato trasparente più superficiale dell'occhio). Se prova una sensazione anomala all'occhio, di bruciore o dolore dopo aver usato questo medicinale, parli con il medico.	Dai limitati dati disponibili non ci sono differenze nel profilo di eventi avversi nei bambini rispetto agli adulti. Ad ogni modo generalmente gli occhi dei bambini reagiscono in maniera più marcata rispetto agli occhi degli adulti. L'irritazione nei bambini può quindi interferire con l'aderenza alla terapia. Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Nasale	Zero	Benzalconio cloruro può causare irritazione e gonfiore all'interno del naso, specialmente se usato per lunghi periodi.	L'uso prolungato può causare edema della mucosa nasale.
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Inalatoria	Zero	Benzalconio cloruro può causare sibilo e difficoltà respiratorie (broncospasmo), specialmente se soffre di asma.	
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Cutanea	Zero	Benzalconio cloruro può irritare la pelle. Se sta allattando non applichi questo medicinale sul seno perché il bambino potrebbe ingerirlo con il suo latte.	Non ci si aspetta che l'uso durante la gravidanza e l'allattamento sia associato ad effetti nocivi per la madre dal momento che l'assorbimento cutaneo di benzalconio cloruro è minimo. Da non applicare sulle mucose.
<b>Benzalconio cloruro</b>	<b>09/10/2017</b>	Oromucosale, rettale, vaginale	Zero	Benzalconio cloruro può causare irritazione locale.	
<b>Acido benzoico (E 210) e benzoati</b> Per esempio: Sodio benzoato (E 211) Potassio benzoato (E 212)	<b>09/10/2017</b>	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di <acido benzoico/sale benzoato> per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	
<b>Acido benzoico (E 210) e benzoati</b> Per esempio: Sodio benzoato (E 211) Potassio benzoato (E 212)	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	<Acido benzoico/Sale benzoato> può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età.	L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).
<b>Acido benzoico (E 210) e benzoati</b> Per esempio: Sodio benzoato (E 211) Potassio benzoato (E 212)	<b>09/10/2017</b>	Topica	Zero	<Acido benzoico/Sale benzoato> può causare irritazione locale.	Può causare reazioni da contatto immediate non immunologiche per un possibile meccanismo colinergico.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Acido benzoico (E 210) e benzoati</b> Per esempio: Sodio benzoato (E 211) Potassio benzoato (E 212)	<b>09/10/2017</b>	Topica	Zero	<Acido benzoico/Sale benzoato> può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).	L'assorbimento attraverso la cute immatura dei neonati è rilevante.
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	Zero	Questo medicinale contiene x mg di alcol benzilico per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.	
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Alcool benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non somministri a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico.	La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Informazione da riflettere in RCP: avvertenza al paragrafo 4.4 se usato in neonati.
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Non usi per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista.	Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.
<b>Alcol benzilico</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando. Questo perchè grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti										
Alcol benzilico	09/10/2017	Orale, parenterale	Zero	Chieda consiglio al medico o al farmacista se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perchè grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).	Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).										
Alcol benzilico	09/10/2017	Topica	Zero	Alcol benzilico può causare lieve irritazione locale.											
Olio essenziale di bergamotto contenente bergaptene		Topica	Zero	Può aumentare la sensibilità ai raggi UV (luce naturale e artificiale).	Non pertinente quando è dimostrata l'assenza di bergaptene nell'olio.										
Acido borico (e borati)	09/10/2017	Tutte	1 mg B/giorno*	Non somministri a bambini al di sotto dei 2 anni di età poichè questo medicinale contiene boro e in futuro può compromettere la fertilità.	<p>1 mg B (Boro) = 5.7 mg di acido borico. Vedere il documento Q&amp;A (EMA/CHMP/619104/2013) per ulteriori calcoli. Quantità di boro per gruppi di età che se superata può danneggiare la fertilità:</p> <table> <thead> <tr> <th>Età</th> <th>Limite di sicurezza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 2 anni</td> <td>1 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 12 anni</td> <td>3 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 18 anni**</td> <td>7 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 anni**</td> <td>10 mg B/giorno</td> </tr> </tbody> </table> <p>** Questa quantità puo' anche essere nociva per il feto.</p>	Età	Limite di sicurezza	< 2 anni	1 mg B/giorno	< 12 anni	3 mg B/giorno	< 18 anni**	7 mg B/giorno	≥ 18 anni**	10 mg B/giorno
Età	Limite di sicurezza														
< 2 anni	1 mg B/giorno														
< 12 anni	3 mg B/giorno														
< 18 anni**	7 mg B/giorno														
≥ 18 anni**	10 mg B/giorno														



Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti										
<b>Acido borico (e borati)</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	3 mg B/giorno*	Non somministri a bambini al di sotto di 12 anni di età poichè questo medicinale contiene boro e in futuro può compromettere la fertilità.	<p>1 mg B (Boro) = 5.7 mg di acido borico. Vedere il documento Q&amp;A (EMA/CHMP/619104/2013) per ulteriori calcoli.</p> <p>Quantità di boro per gruppi di età che se superata può danneggiare la fertilità:</p> <table> <tr> <td>Età</td> <td>Limite di sicurezza</td> </tr> <tr> <td>&lt; 2 anni</td> <td>1 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 12 anni</td> <td>3 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 18 anni**</td> <td>7 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 anni**</td> <td>10 mg B/giorno</td> </tr> </table> <p>** Questa quantità puo' anche essere nociva per il feto.</p>	Età	Limite di sicurezza	< 2 anni	1 mg B/giorno	< 12 anni	3 mg B/giorno	< 18 anni**	7 mg B/giorno	≥ 18 anni**	10 mg B/giorno
Età	Limite di sicurezza														
< 2 anni	1 mg B/giorno														
< 12 anni	3 mg B/giorno														
< 18 anni**	7 mg B/giorno														
≥ 18 anni**	10 mg B/giorno														
<b>Acido borico (e borati)</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	7 mg B/giorno*	<p>Non somministri a bambini al di sotto di 18 anni di età poichè questo medicinale contiene boro e in futuro può compromettere la fertilità.</p> <p>Se è in gravidanza, parli con il medico prima di prendere questo medicinale poichè contiene boro che può danneggiare il bambino.</p>	<p>1 mg B (Boro) = 5.7 mg di acido borico. Vedere il documento Q&amp;A (EMA/CHMP/619104/2013) per ulteriori calcoli.</p> <p>Quantità di boro per gruppi di età che se superata può danneggiare la fertilità:</p> <table> <tr> <td>Età</td> <td>Limite di sicurezza</td> </tr> <tr> <td>&lt; 2 anni</td> <td>1 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 12 anni</td> <td>3 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>&lt; 18 anni**</td> <td>7 mg B/giorno</td> </tr> <tr> <td>≥ 18 anni**</td> <td>10 mg B/giorno</td> </tr> </table> <p>** Questa quantità puo' anche essere nociva per il feto.</p>	Età	Limite di sicurezza	< 2 anni	1 mg B/giorno	< 12 anni	3 mg B/giorno	< 18 anni**	7 mg B/giorno	≥ 18 anni**	10 mg B/giorno
Età	Limite di sicurezza														
< 2 anni	1 mg B/giorno														
< 12 anni	3 mg B/giorno														
< 18 anni**	7 mg B/giorno														
≥ 18 anni**	10 mg B/giorno														

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<p><b>Ciclodestrine</b>            Per esempio: Alfadex            Betadex (E 459) γ-ciclodestrina            Solfobutil etere-β-ciclodestrina (SBE β CD)            Idrossipropil betadex β-CD metilato a caso (randomly metthylated β- CD)</p>	<p><b>09/10/2017</b></p>	<p>Tutte</p>	<p>20 mg/kg/giorno</p>	<p>Questo medicinale contiene x mg di ciclodestrina(e) per &lt;dose&gt; &lt;equivalente a x mg/&lt;peso&gt;&lt;volume&gt;&gt;. Non usi nei bambini con meno di 2 anni di età se non diversamente raccomandato dal medico.</p>	<p>Ciclodestrine (CD) sono eccipienti che possono influenzare le proprietà (come la tossicità o l'assorbimento cutaneo) del principio attivo e di altri medicinali. Gli aspetti di sicurezza delle CD sono stati considerati durante lo sviluppo e la valutazione di sicurezza del medicinale e sono chiaramente indicati nell'RCP. Le informazioni sugli effetti delle CD nei bambini con meno di 2 anni di età sono insufficienti. Quindi, la valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente deve essere fatta caso per caso.</p> <p>Sulla base di studi sull'animale e sulla esperienza clinica, gli effetti dannosi delle CD non sono attesi a dosi inferiori a 20 mg/kg/giorno.</p>
<p><b>Ciclodestrine</b>            Per esempio: Alfadex            Betadex (E 459) γ-ciclodestrina            Solfobutil etere-β-ciclodestrina (SBE β CD)            Idrossipropil betadex β-CD metilato a caso (randomly metthylated β- CD)</p>	<p><b>09/10/2017</b></p>	<p>Orale</p>	<p>200 mg/kg/giorno</p>	<p>Ciclodestrine possono causare problemi gastrointestinali come la diarrea.</p>	<p>Ad alte dosi le ciclodestrine possono causare diarrea reversibile e ingrossamento del ceco negli animali.</p>

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Ciclodestrine</b> Per esempio: Alfadex Betadex (E 459) γ-ciclodestrina Solfobutil etere-β-ciclodestrina (SBE β CD) Idrossipropil betadex β-CD metilato a caso (randomly metthylated β- CD)	<b>09/10/2017</b>	Parenterale	200 mg/kg/giorno e uso per più di 2 settimane	Se soffre di problemi ai reni, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.	Nei bambini con meno di 2 anni di età, la ridotta funzione glomerulare può proteggere contro la tossicità renale ma può portare a livelli ematici di ciclodestrine più elevati. In pazienti con malattia renale da moderata a severa si può verificare accumulo di ciclodestrine.
<b>Aromi contenenti allergeni*</b> <b>(Vedere appendice)</b>	<b>09/10/2017</b>	Topica	Zero	Questo medicinale contiene un aroma a sua volta contenente <allergene(i)>*. <Allergene(i)>* può(possone) causare reazioni allergiche.	<...>*: allergeni elencati nell'appendice. In aggiunta alle reazioni allergiche in pazienti sensibilizzati, i pazienti non-sensibilizzati possono diventarlo. Alcol benzilico è elencato come uno dei 26 allergeni presenti negli aromi ma può anche essere usato come eccipiente. Quando alcol benzilico è usato come eccipiente (in aggiunta o meno ad un aroma), le informazioni rilevanti all'eccipiente devono essere riportate nel foglio illustrativo.
<b>Fruttosio</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di fruttosio per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti fruttosio (o sorbitolo) e l'assunzione di fruttosio (o sorbitolo) con la dieta deve essere considerato.
<b>Fruttosio</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	Zero	<i>[Se il medicinale viene a contatto con i denti (ad es. soluzioni orali, pastiglie o compresse masticabili) ed è destinato ad un uso prolungato:]</i> Fruttosio può danneggiare i denti.	Formulazioni orali usate frequentemente o per periodi prolungati ad es. per 2 o più settimane.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Fruttosio</b>	<b>09/10/2017</b>	Endovenosa	Zero	Se lei (o il bambino) ha l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio in questo medicinale, il cui accumulo può causare gravi effetti indesiderati. Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino non può consumare cibi e bevande dolci perchè si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando li consuma.	Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario. Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili. Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.
Fruttosio	09/10/2017	Orale, parenterale (oltre all'endovenosa)	5 mg/kg/giorno	Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.	Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Fenilalanine</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di fenilalanina per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Fenilalanina può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.	
<b>Tampone fosfato</b>	<b>09/10/2017</b>	Oftalmica	Zero	Questo medicinale contiene x mg di tampone fosfato per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Se ha un grave danno allo strato trasparente più esterno dell'occhio (la cornea), i fosfati possono causare in casi molto rari macchie opache sulla cornea dovute ad accumulo di calcio durante il trattamento.	Informazione corrispondente al paragrafo 4.8 del RCP (Effetti indesiderati): "Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata."
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Tutte	1 mg/kg/giorno	Questo medicinale contiene x mg di propilene glicole per <dose> <equivalente a x mg/peso><volume>>.	
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	1 mg/kg/giorno	Se il bambino ha meno di 4 settimane di età, parli con il medico o il farmacista prima di somministrare questo medicinale, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol.	La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	50 mg/kg/giorno	Se il bambino ha meno di 5 anni di età, parli con il medico o il farmacista prima di somministrare questo medicinale, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol.	La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei bambini con meno di 5 anni di età.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	50 mg/kg/giorno	Se lei è in gravidanza o sta allattando, non prenda questo medicinale se non diversamente raccomandato dal medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.	Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	50 mg/kg/giorno	Se lei soffre di malattie al fegato o ai reni, non prenda questo medicinale se non diversamente raccomandato dal medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.	Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti a propilene glicole come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	500 mg/kg/giorno	<p>Propilene glicole in questo medicinale può dare gli stessi effetti che si hanno bevendo alcol e può aumentare la probabilità di effetti collaterali. Non usi questo medicinale nei bambini con meno di 5 anni di età.</p> <p>Usi questo medicinale solo se raccomandato dal medico. Il medico potrà fare ulteriori controlli durante la terapia.</p>	<p>Diversi eventi avversi come iperosmolarità, acidosi lattica; disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto; cardiotoxicità (aritmia, ipotensione); disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, coma, convulsioni); depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica, (emolisi intravascolare) e emoglobinuria; o disfunzione multi-organo sono stati riportati con alte dosi o uso prolungato di propilene glicole. Quindi, dosi superiori a 500 mg/kg/giorno possono essere somministrate nei bambini con più di 5 anni di età ma dovranno essere considerate caso per caso.</p> <p>Gli eventi avversi solitamente svaniscono a seguito dell'interruzione dell'assunzione di propilene glicole e in casi più severi a seguito di emodialisi. Il monitoraggio clinico è richiesto.</p>
<b>Propilene glicole (E 1520) e suoi esteri</b>	<b>09/10/2017</b>	Cutanea	50 mg/kg/giorno	<p>Può causare irritazione della pelle.</p> <p>Non usi questo medicinale nei bambini con meno di 4 settimane di età con ferite aperte o aree estese di pelle danneggiata (come bruciate) senza averne parlato con il medico o il farmacista.</p>	

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Sodio</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose	Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per <dose>, cioè essenzialmente 'senza sodio'.	1 mmol di sodio (Na) = 23 mg Na = 58,4 mg di sale NaCl. Questa informazione si riferisce al valore soglia basato sul quantitativo totale di sodio nel medicinale. E' particolarmente rilevante per medicinali usati nei bambini o in pazienti che seguono un regime dietetico iposodico per fornire informazioni ai prescrittori e rassicurare i genitori riguardo il basso contenuto di sodio nel medicinale.
<b>Sodio</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	1 mmol (23 mg) per dose	Questo medicinale contiene x mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per <dose>. Questo equivale a y% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.	Per formulazioni parenterali con un contenuto di sodio variabile per dose (ad es. posologia basata sul peso corporeo), il contenuto può essere espresso in mg/flaconcino. Dicitura proposta per il RCP: "Questo medicinale contiene x mg di sodio per <dose> equivalente a y% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto."



Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Sodio</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	17 mmol (391 mg) nella dose massima giornaliera	Parli con il medico o il farmacista se lei ha bisogno di Z o più <dosi> al giorno per un periodo prolungato, specialmente se lei è stato avvisato di seguire una dieta a basso contenuto di sodio.	<p>Questo si applica solo a medicinali per cui la posologia nell'RCP permette l'assunzione giornaliera per più di 1 mese o l'uso ripetuto per più di 2 giorni alla settimana.</p> <p>17 mmol (391 mg) corrisponde approssimativamente al 20% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta di un adulto che è di 2 g; questo medicinale è quindi considerato ad alto contenuto di sodio.</p> <p>Questo è rilevante anche per i bambini per cui l'assunzione massima giornaliera è considerata essere proporzionale a quella per gli adulti e basata sul fabbisogno energetico.</p> <p>&lt;Z dosi&gt; riflette il numero più basso di unità posologiche per cui il valore soglia di 17 mmol (391 mg) di sodio è raggiunto/superato.</p> <p>Arrotondare al numero intero più vicino.</p> <p>Per la dicitura nel RCP fare riferimento alle raccomandazioni del PRAC: "1.3. Sodium- containing effervescent, dispersible and soluble medicines – Cardiovascular events" (EMA/PRAC/234960/2015).</p>

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Sodio lauril solfato (E 487)</b>	<b>09/10/2017</b>	Cutanea	Zero	Questo medicinale contiene x mg di sodio lauril solfato per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>. Sodio lauril solfato può causare irritazione della pelle (sensazione di pizzicore o bruciore) o intensificare le reazioni sulla pelle causate da altri medicinali quando applicati sulla stessa area.	Lo spessore della cute varia considerevolmente a seconda del sito e dell'età e può essere un fattore rilevante nella sensibilità a sodio lauril solfato. La sensibilità a sodio lauril solfato varia anche a seconda del tipo di formulazione (e all'effetto di altri eccipienti), alla sua concentrazione, al tempo di contatto e al tipo di paziente (bambini, livello di idratazione, colore della pelle e patologie). Pazienti con la funzione di barriera cutanea ridotta ad es. a seguito di dermatite atopica sono più sensibili alle proprietà irritanti di sodio lauril solfato.
<b>Sorbitolo (E 420)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale	Zero	Questo medicinale contiene x mg di sorbitolo per <dose> <equivalente a x mg/<peso><volume>>.	L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Sorbitolo (E 420)</b>	<b>09/10/2017</b>	Endovenosa	Zero	<p>Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali. Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.</p>	<p>Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.</p> <p>Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.</p> <p>Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.</p>
<b>Sorbitolo (E 420)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale, parenterale (oltre all'endovenosa)	5 mg/kg/giorno	<p>Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.</p>	<p>Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.</p>

Nome	Aggiornato il	Via di Somministrazione	Valore Soglia	Informazioni per il Foglio Illustrativo	Commenti
<b>Sorbitolo (E 420)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	140 mg/kg/giorno	Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.	
<b>Amido di frumento (contenente glutine)</b>	<b>09/10/2017</b>	Orale	Zero	L'amido di frumento in questo medicinale contiene solo una piccolissima quantità di glutine <considerato senza glutine*>; è molto poco probabile che possa causarle problemi se è celiaco. Una <dose> contiene non più di x microgrammi di glutine. Se lei è allergico al frumento (condizione diversa dalla celiachia) non prenda questo medicinale. <i>[*la frase "considerato senza glutine" si applica solo se il contenuto di glutine nell'amido di frumento è inferiore a 20 ppm.]</i>	In linea con la monografia della Farmacopea Europea, il limite proteico di 0,3% nell'amido di frumento (saggio delle proteine totali), significa che non più di 100 ppm (microgrammi/g) di glutine è presente nell'amido di frumento. Il livello massimo di glutine nell'eccipiente può essere calcolato sulla base di questa informazione (contenuto di proteina). Il nome dell'eccipiente sulla etichetta deve essere "amido di frumento".

# Caratteristiche peculiari di un preparato galenico pediatrico

I farmaci galenici devono essere adattati in base al singolo paziente, al fine di garantire:

**Qualità**

**Sicurezza**

**Validità**

**Efficienza**

**Palatabilità**

Studio preformulativo basato su questi quesiti

1. Farmaco è disponibile per os?
2. In quali solventi è solubile?
3. Per quanto tempo è stabile la soluzione (effetto ph, temperatura, esposizione alla luce)?
4. Quali sono le condizioni di conservazione più idonee?

# Somministrazioni per un bambino



## Orali

Sono maneggevoli e consentono elevati livelli di compliance, facilità ed agilità nella somministrazione



Può esservi difficoltà ad ingerire forme solide, per cui è preferibile utilizzare formulazioni liquide (es. sciroppi)



## Rettali

Presentano gli inconvenienti di espulsione e di poca maneggevolezza nei dosaggi oltre che la scarsa compliance del paziente

# Problematiche relative alla somministrazione di preparazioni galeniche nei bambini

Limitata solubilità di alcune sostanze che portano all'aggiunta di solventi

Fenomeni di instabilità fisico-chimica che obbliga la scelta di sistemi tampone, antiossidanti

Mascheramento del sapore a volte difficile per il quale si aggiungono aromi ed edulcoranti

Uso di strumenti di misura appropriati, come ad esempio il misurino

# Prometazina

## Che cos'è?

La Prometazina è un principio attivo derivato Fenotiazinico dotato di attività antistaminica (anti-h<sub>1</sub>), antimuscarinica e blande proprietà antiserotoninergiche. E' utilizzato per uso topico nel trattamento di reazioni allergiche cutanee ed in campo pediatrico nel trattamento di nausea e vomito incontrollabile.

## Composizioni



## Perché Galenica?

- Non esiste in commercio una Prometazina sciroppo o transdermica utile come somministrazione nei bambini.
- Si può allestire una quantità esatta di Prometazina sciroppo (50ml, 100ml ...).
- Aromatizzazione del farmaco
- Assenza di sostanze allergizzanti per il paziente.
- Possibilità di richiedere lo sciroppo ad una specifica concentrazione di Prometazina Cloridrato (1mg/ml, 2mg/ml )

## Tipo di ricetta

Dietro presentazione di ricetta medica ripetibile, valida per 10 preparazioni nell'arco di 6 mesi.



# Sceda tecnica prometazina cloridrato Ph.Eur.:

## Sceda tecnica prometazina cloridrato Ph.Eur.:

Denominazione chimica : (2RS)-N,N-dimetil-1-(10H-fenotiazin-10-il)propan-2-ammina cloridrato

sinonimo : proazamina cloridrato

sinonimo : prometazinio cloruro

sinonimo : 10-(2-dimetilaminopropil)fenotiazina cloridrato

numero CAS : 58-33-3

formula bruta : C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>S

peso formula : 320.9

numero CE : 200-375-2

incompatibilità : sostanze alcaline, aminofillina, eparina sodica, idrocortisone sodio succinato, cloramfenicolo sodio succinato; per esposizione

prolungata con la luce, l'aria o l'umidità, si ossida e assume una colorazione blu

dosi tabella n. 8 FUI : dosi abituali: 25 mg/dose, 75 mg/24 ore, per os; dosi massime: 0.05 g/dose, 0.1 g/24 ore, per os

tossicità (DL<sub>50</sub>, etc.) : DL<sub>50</sub> nel topo: 55 mg/Kg e.v.  
Solubile in acqua.

# Prometazina in sciroppo semplice 50 ml

Dosaggio prescritto : 1 mg/ml

## Composizione

- 50 mg Prometazina Cloridrato
- 50 ml Sciroppo semplice
  - 33,25 gr Saccarosio
  - 16,75 gr H<sub>2</sub>O depurata

## Allestimento

- Solubilizzare a freddo, trattandosi di un p.a., 50 mg di prometazina cloridrato in 16,75 gr di acqua depurata.
- Dissolvere 33,25 gr di saccarosio sotto lenta e costante agitazione, nella soluzione di acqua e prometazina pre-allestita.

## Conservazione

30 giorni

Ricordiamo:

- [Saccarosio] deve essere Compresa tra 60% e 65%

Se [Saccarosio] scende sotto il 50-55% si ha scarsa conservabilità dello sciroppo

SE [Saccarosio] è oltre il 65% il Saccarosio si separa dallo sciroppo inducendo cristallizzazione e relativa riduzione della conservabilità

Per rendere ancora più sicura la conservazione di uno sciroppo possiamo utilizzare al posto dell'acqua depurata l'acqua preservata così composta:

## ACQUA PRESERVATA

### Formulazione

- Nipasolo sodico 0,25 g
- Nipagina sodica 0,75 g
- Acqua altamente depurata q.b. a 1l

### Preparazione

Solubilizzare i componenti in acqua.

### Indicazioni

Questa miscela di parabeni (0,1% del totale) può essere impiegata in preparati per uso orale e per uso topico, mostrando un sinergismo d'azione che la rende attiva anche su lieviti e muffe a valori di pH compresi tra 3 e 9.

### Indicazioni

Formulario Tedesco

# Prometazina in sciroppo di mele 50 ml

Dosaggio prescritto : 1 mg/ml

## Composizione

- 50 mg Prometazina cloridrato
- 50 ml concentrato di mele preservato

## Allestimento

Solubilizzare la Prometazina cloridrato in 50 ml di sciroppo di mele.

## Conservazione

6 mesi per la presenza di conservanti

Parametro	Specifica	Metodo	Riferimenti
parti usate	frutto maturo		produttore
provenienza	Italia		produttore
caratteristiche organolettiche	liquido viscoso limpido giallo-oro, odore e sapore caratteristici		produttore
solubilità	completamente solubile in acqua, solubile in alcool diluito		produttore
ingredienti:	succo concentrato di mele (Pyrus malus L.) frutto, acqua depurata, potassio sorbato		produttore
concentrato di mele	99.1 g ± 2.5 %	per 100 g	produttore
acqua depurata	0.7 g ± 2.5 %	per 100 g	produttore
potassio sorbato	0.2 g ± 2.5 %	per 100 g	produttore
Identificazione: Saggi	positiva		produttore
acidità	16 - 26 g/Kg	espressa come acido tartarico	produttore
gradi Brix	68 - 71 °Bx		produttore
densità relativa	1.365 - 1.370 g/ml		produttore
metalli pesanti: piombo (Pb)	<= 10 ppm		produttore

cadmio (Cd)	<= 1 ppm		produttore
mercurio (Hg)	<= 0.1 ppm		produttore
pesticidi	conforme		Ph.Eur. 5
radioattività	<= 600 Bq/kg		produttore
patulina	<= 10 ppb		produttore
batteri aerobi	<= 10000 ufc/g		produttore
lieviti e muffe	<= 100 ufc/g		produttore
enterobatteriaceae	<= 100 ufc/g		produttore
salmonella	assente in 10g		produttore
escherichia coli	assente in 1g		produttore
staphylococcus aureus	assente in 1g		produttore
OGM	OGM free		Reg. 1829/2003/CE e 1830/2003/CE
allergeni alimentari	assenti		Dir. 2003/89/CE, Dir. 2006/142/CE
conservazione	In luogo fresco e asciutto, evitando eccessivi sbalzi di temperatura, al riparo dalla luce		produttore

# Prometazina in gel PLO 100 gr

(Pluronic Lecitin Organogel) per uso transdermico

Concentrazione: 25 mg/ml

## Fase acquosa

### Composizione

- 12,8 gr Polaxamer 407
- 50,41 gr Acqua depurata
- 0,128 gr Potassio sorbato



- Prometazina Cloridrato 2,5 gr
- Etossi Diglicole (solvente ottenuto dalla condensazione dell'ossido di etilene ed alcool etilico e successiva distillazione) 10 ml.

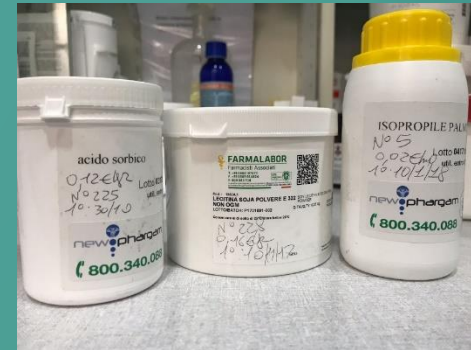
## Conservazione

90 giorni

## Fase olio

### Composizione

- 11 gr Lecitina Soia
- 11 gr Isopropil Palmitato
- 0,022 gr Acido Ascorbico



## Allestimento



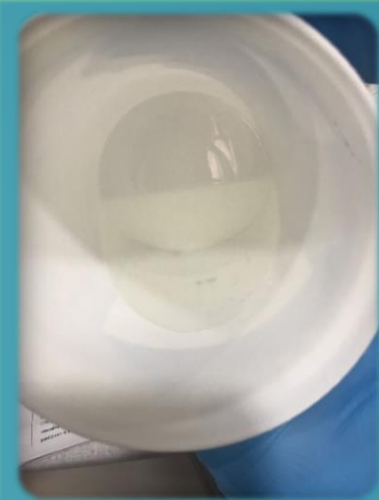
Solubilizzare i 3 componenti della fase oleosa.



Lasciare riposare a T ambiente per 24 h.



Infine otteniamo una soluzione oleosa ma limpida.



Analogamente per la fase acquosa solubilizziamo i 3 componenti e lasciamo riposare in frigo per una notte fino all'ottenimento di un preparato limpido ed incolore.

- Solubilizzare 2,5 gr di Prometazina cloridrato in 10 ml Etossi Diglicole, utile per favorire la penetrazione dell'attivo;
- Mescolare la Prometazina con la fase acquosa;
- Unire e miscelare la fase acqua e la fase olio fino all'ottenimento di un gel transdermico.
- Confezionare in siringhe da 1 ml o in Topi-click ricordando per ogni clic l'applicatore eroga una dose media misurata di preparazione pari a 0,25ml

## Note

la soluzione acquosa è liquida in frigo ma diventa rapidamente un gel a T ambiente. Tenere il contenitore in frigo fino al momento dell'uso. Se il prodotto finale si addensa durante la preparazione refrigerarlo fino a quando non diventa più liquido e poi continuare a prelevare dosi da 1 ml.

È LA GIUSTA CONOSCENZA E  
SCELTA DEGLI ECCIPIENTI A FAR DI  
UN PREPARATORE  
GALENICO UN BUON PREPARATORE  
GALENICO

ЕУГЕНІКО ПИ ВДОИ ЬБЕЪВЪУЛОВЪ  
ВОССТАНОВИТИ ПИ ВДОИ ЬБЕЪВЪУЛОВЪ  
ВОССТАНОВИТИ ПИ ВДОИ ЬБЕЪВЪУЛОВЪ