

Excipients en pédiatrie

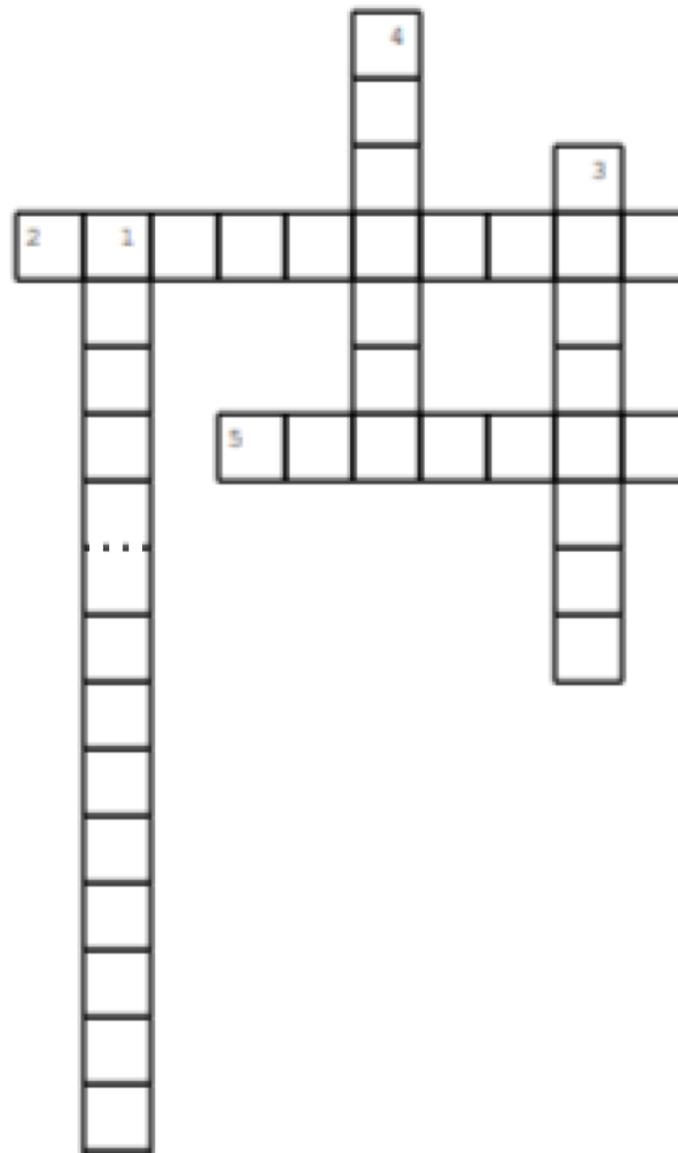
15 mai 2021

SFPC

Groupe de Travail Pédiatrie

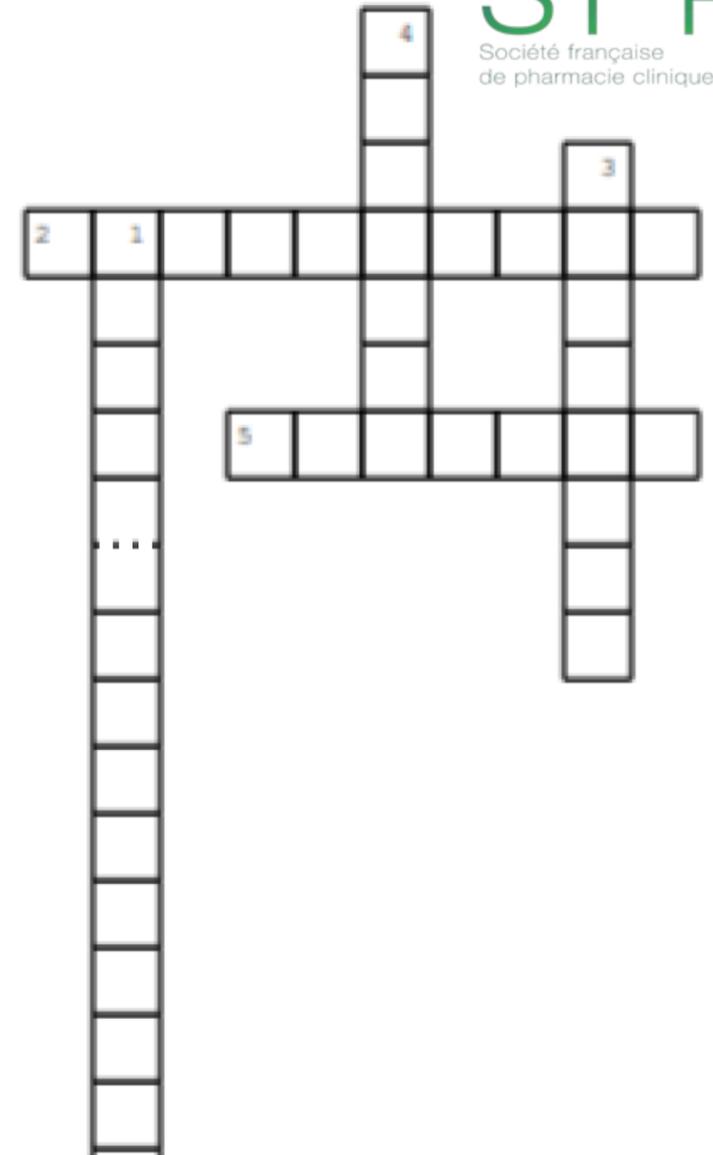
Petit jeu

- ▶ Mots fléchés
- ▶ But pédagogique !



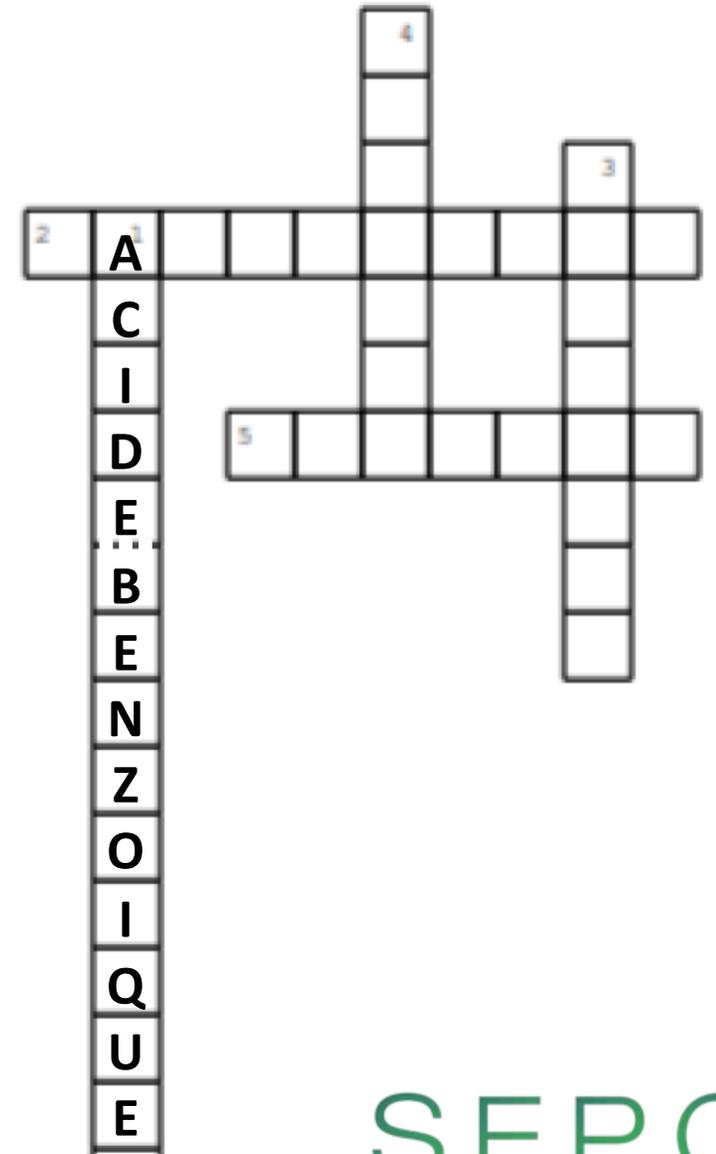
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Acide benzoïque

- ▶ Chez le nouveau-né, la bilirubine est déplacée de l'albumine par l'acide benzoïque pouvant aggraver l'ictère néonatal jusqu'à **l'ictère nucléaire**.
- ▶ Prématurés et nouveau-nés de moins de 4 semaines : **risque d'accumulation et d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine**, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire
- ▶ Nouveau-nés : attention, surtout si hyperbilirubinémie
- ▶ Dose max : 5mg/kg pour enfants de 4 semaines à 13 ans
- ▶ « **Gasping syndrom** » décrit chez les nouveau-nés
- ▶ Réactions toxiques et réactions de type **anaphylactoïde** chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans
- ▶ Acide ursodésoxycholique Ursofalk 250 mg/5 ml Suspension contient 10 mg d'acide benzoïque par ml
- ▶ Amoxicilline Clamoxyl®
- ▶ Balance bénéfice/risque à peser avec le clinicien

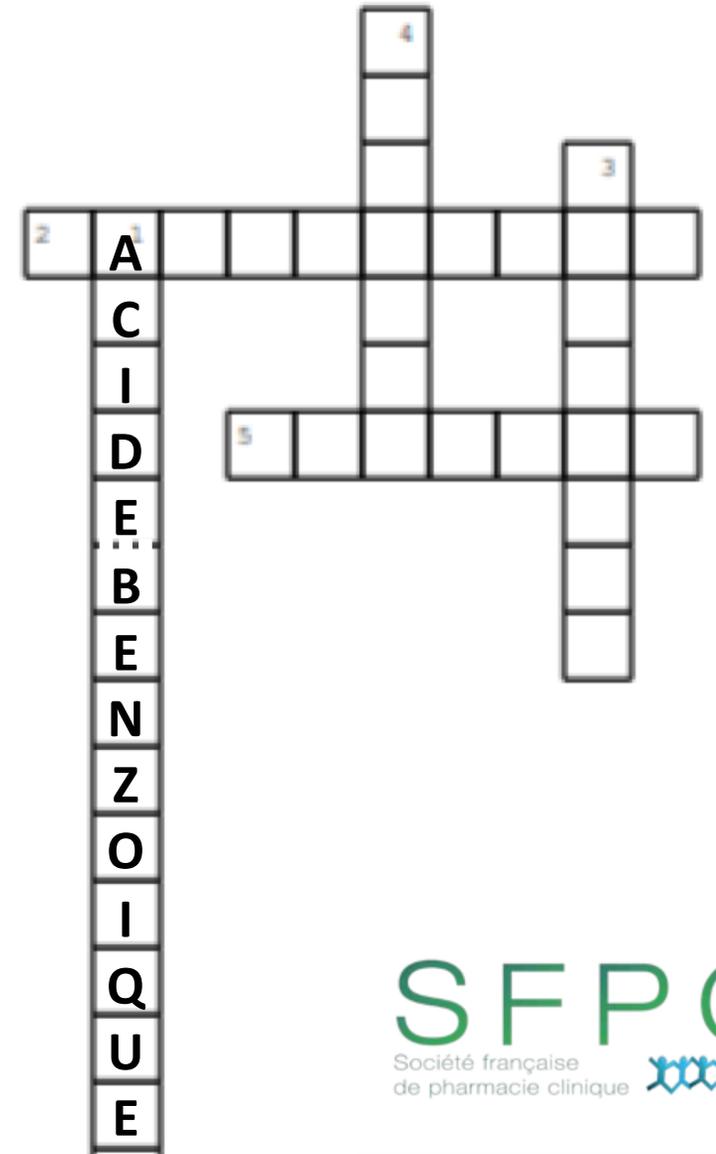
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URSOFALK 250 mg/5 ml, suspension buvable

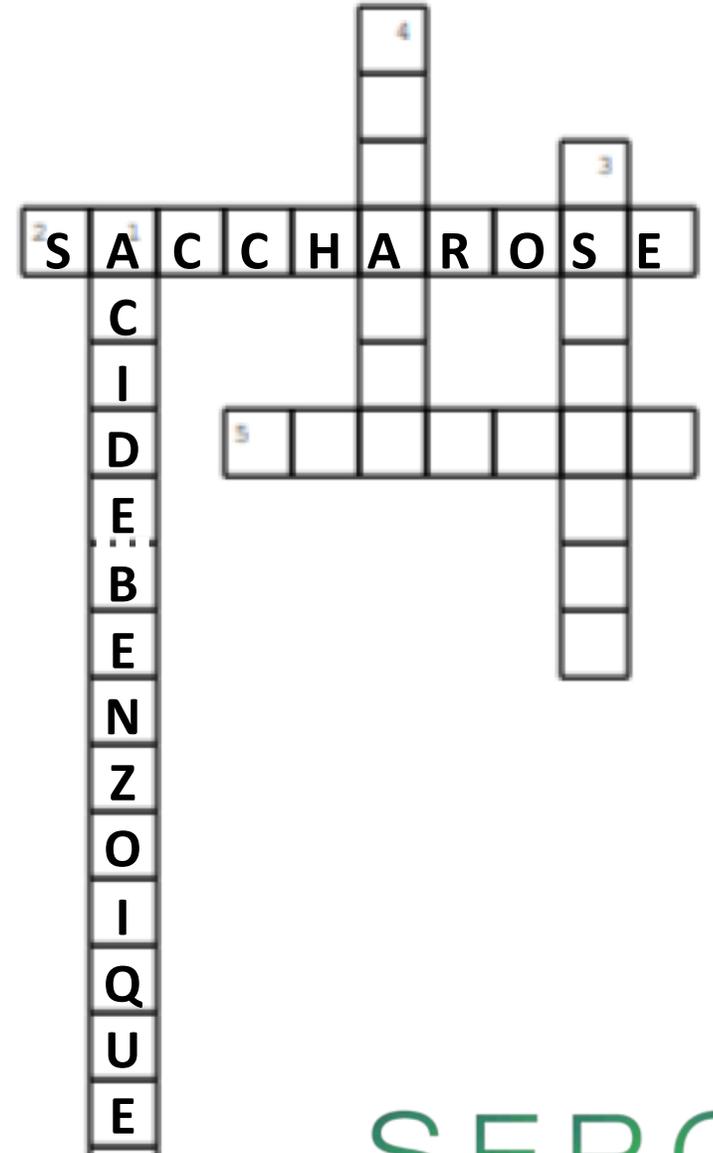
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir

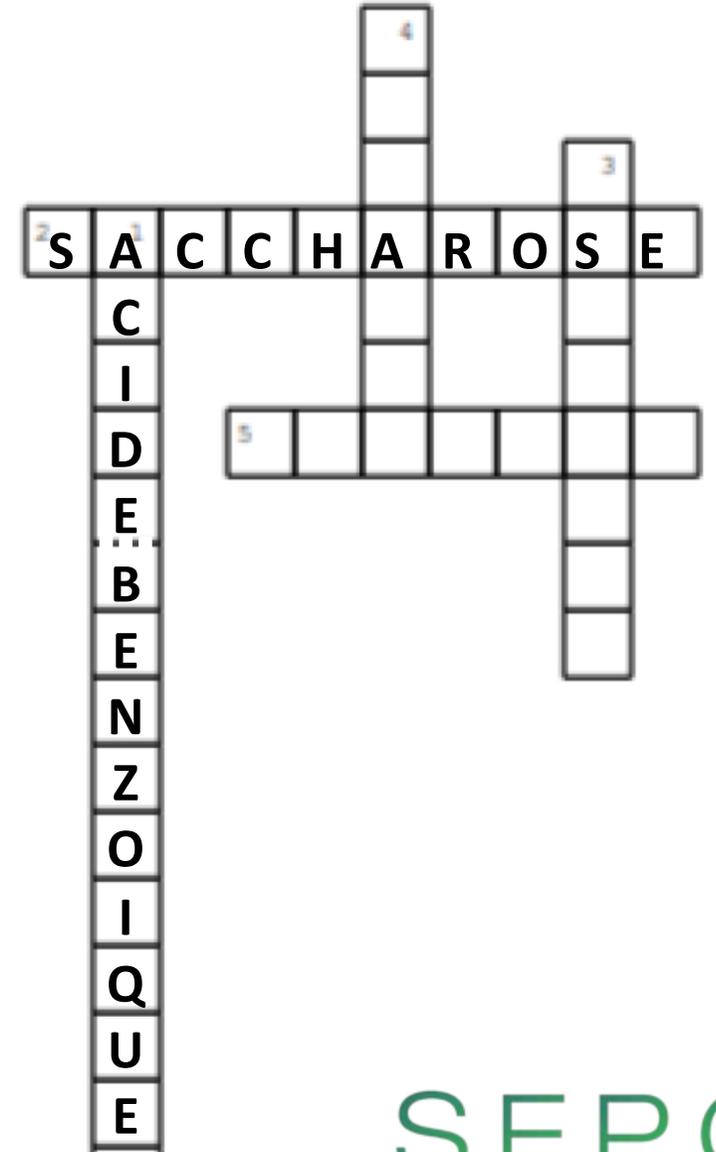


Saccharose

- ▶ Paracétamol Efferalganmed®
- ▶ Contre-indiqué chez les patients qui ont une intolérance héréditaire au fructose (se métabolise en glucose et fructose)
- ▶ Attention si **diète cétogène** pour une épilepsie réfractaire : recalculer les apports en saccharose pour ne pas risquer de déséquilibrer le régime instauré
- ▶ Présence de saccharose ou d'édulcorant de synthèse pouvant **varier entre les médicaments princeps et génériques** : composition réelle du médicament administré à vérifier
- ▶ Possibilité de substituer par un **édulcorant de synthèse** surtout si traitement chronique chez un patient diabétique

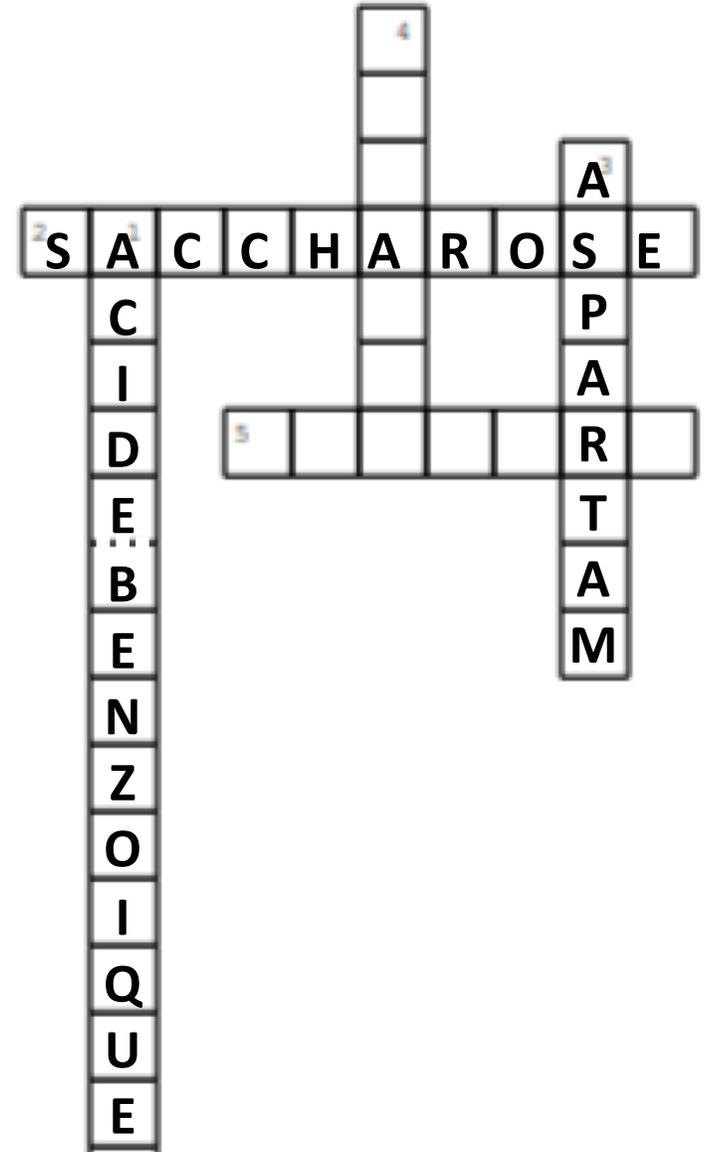
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir

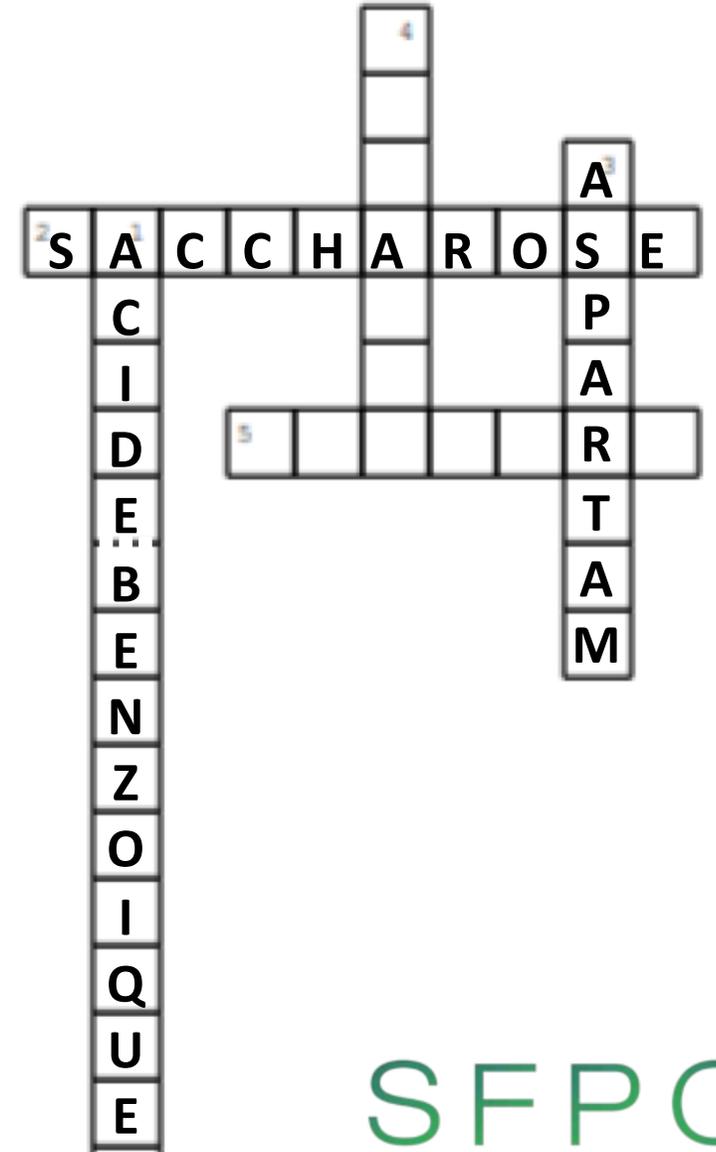


Aspartam

- ▶ Dipeptide composé de deux acides aminés dont la phénylalanine
- ▶ Contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
- ▶ Cefpodoxime Proxetil Orelox® en forme orale liquide (noté comme « contre-indiqué »)
- ▶ Amoxicilline-Acide Clavulanique Augmentin® forme orale liquide (noté comme à utiliser « avec prudence »)

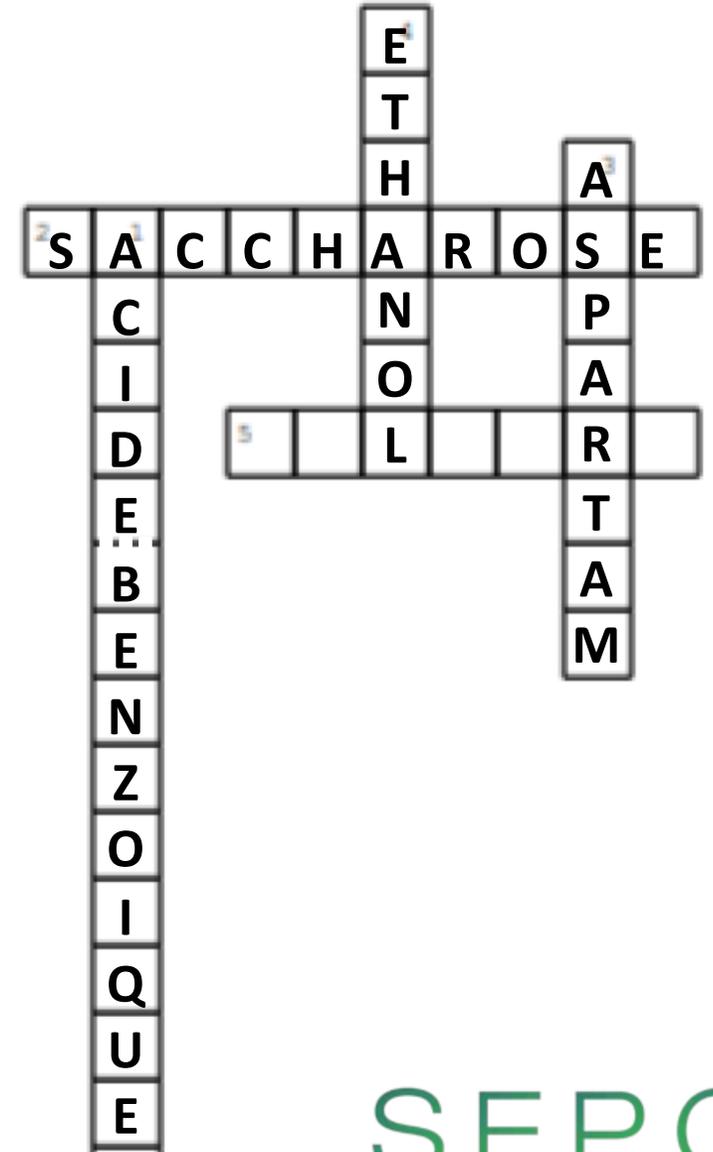
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir

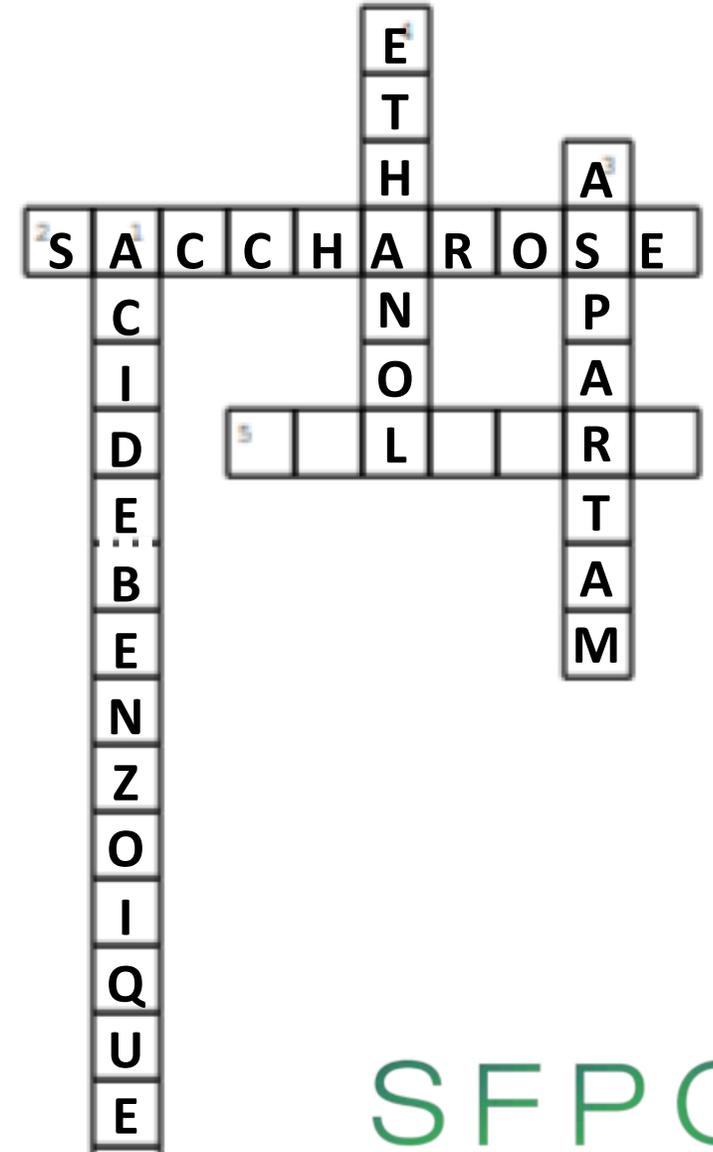


Ethanol

- ▶ Effet indésirable attendu :
Etourdissement, changement de comportement, difficultés de concentration, ataxie, hypothermie et hypoglycémie
- ▶ Selon la dose
 - ▶ <15mg/kg/dose : pas d'effet à attendre, peut être utilisé
 - ▶ 15 - 75mg/kg/ dose : pas d'effet chez adolescents et adultes. Peu probable que voit un effet chez l'enfant, mais chez le tout petit...Considérer une alternative chez les plus jeunes surtout si hors AMM
 - ▶ > 75mg/kg/dose : probable que va voir un effet chez l'enfant. Considérer une alternative chez l'enfant, surtout si hors AMM
- ▶ Furosémide Lasilix®
 - ▶ **ALCOOL ETHYLIQUE A**
96% 5,908 G/60ML
 - ▶ Posologie de 1mg/kg/j 10kg : 10mg/j = 1mL/j
 - ▶ Soit 100mg d'alcool éthylique
 - ▶ Verre de cidre brut 5% : 5g/100mL donc 100mg/j = 2mL de cidre par jour
 - ▶ 100mg/j = 10mg/kg pour cet enfant

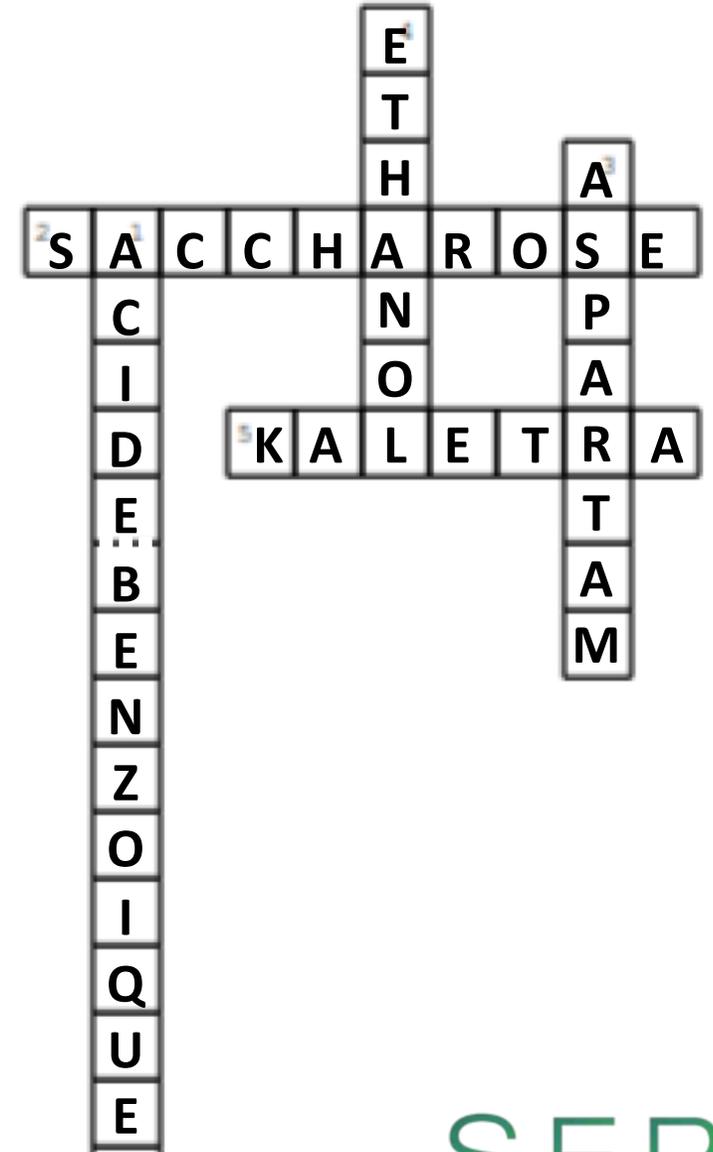
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



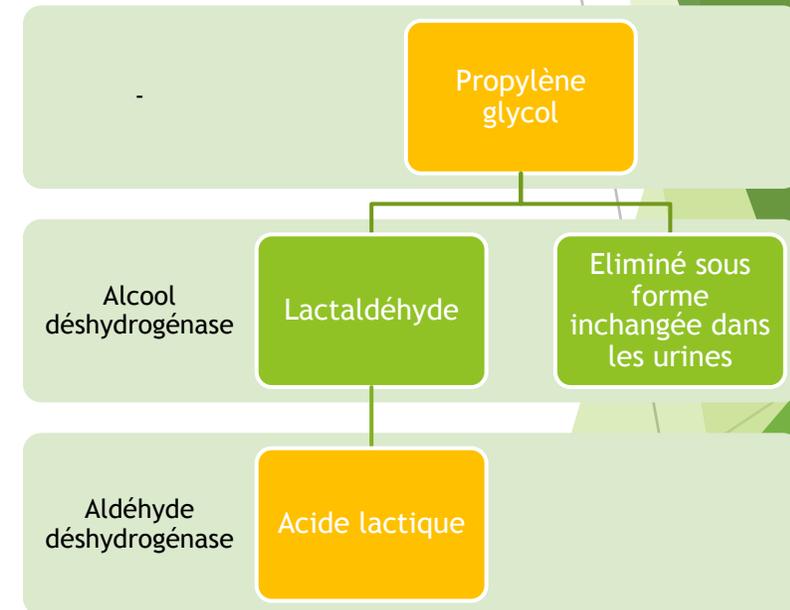
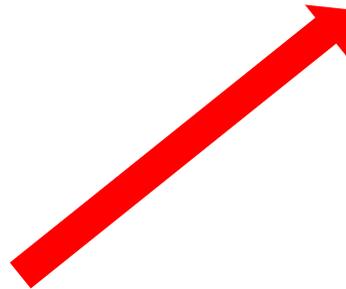
Mots-fléchés

1. Excipient favorisant l'ictère du nouveau-né et présent dans l'Ursofalk° (ATU)
2. Seul excipient à effet notoire présent dans le paracétamol buvable Efferalganmed° 30mg/mL
3. Excipient contre-indiqué en cas de phénylcétonurie
4. « A consommer avec modération »
5. Médicament contenant à la fois de l'éthanol et du propylène glycol, associant lopinavir et ritonavir



Propylène Glycol

- ▶ Propylène Glycol : utilisé comme solvant, solubilisant dans l'eau, conservateur
- ▶ Effets dose dépendant : métabolisé par l'alcool déshydrogénase
- ▶ Acidose métabolique
- ▶ Population à risque : jeunes enfants (Alcool déshydrogénase pas totalement mature chez les patients de moins de 4 ans) et insuffisants rénaux
- ▶ Dose max par les médicaments :
 - ▶ 1mg/kg/j chez les prématurés et les nouveau-nés à terme
 - ▶ 50mg/kg/j de 29j à 5 ans
 - ▶ 500mg/kg/j si > 5 ans
- ▶ Kaletra° : excipient : alcool + propylène glycol !
 - ▶ Dose : 60mg/kg/j
 - ▶ Officiellement AMM > 2 ans
- ▶ Amoxicilline-Acide Clavulanique Augmentin®



Inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase : Disulfiram
Métronidazole
Compétition : Alcool



Position statement 2020-01 Choosing an Oral Liquid Medicine for Children

Take Home Summary

Pharmacists have a professional responsibility to ensure any medicine is suitable for the patient. If the pharmacist has concerns as to the appropriateness of a particular product, they should discuss these with the prescriber. This is especially true for unlicensed medicines, medicines used “off-label” and those prepared extemporaneously. It may be necessary to review the formulation of different products to ensure that the most suitable one is supplied.

When choosing an oral liquid medicine for a child, the following must be considered:

1. Excipient content, including quantity and suitability.
2. Cumulative daily excipient intake from all products being taken.
3. Potential adverse effects due to excipients.
4. The risk-benefit analysis of using an unlicensed product vs. a licensed product
5. The concentration of the product and the dose volume. Ideally the dosing volume should not be less than 0.2mL or more than 10mL, though it may be necessary to administer smaller volumes within neonatal critical care. Where smaller volumes are required, consideration should be given to how these can be safely administered to minimise the potential for error.
6. Any local agreement on use of standard concentrations, in both Primary and Secondary care.

<http://nppg.org.uk/wp-content/uploads/2020/12/Position-Statement-Liquid-Choice-V1-November-2020.pdf>

Considérer les informations suivantes

- ▶ L'excipient : quelle **quantité** et administration **possible** chez un enfant ?
- ▶ Dose **cumulée** quotidienne
- ▶ **Effet indésirable** potentiel
- ▶ Balance **Bénéfice/Risque** entre médicament avec ou sans AMM
- ▶ Volume idéal : entre **0,2 et 10mL**, mais à **adapter** chez plus petit
- ▶ Utilisation de **concentration/dose standard** pour diminuer les erreurs

Table 1: Recommendations on Specific Excipients (see also notes below table).

Excipient	Examples of Potential Effects	Recommendation	
Propylene Glycol <i>(see also notes below).</i>	CNS depression, especially in neonates and young children. Hyperosmolality, metabolic acidosis and renal impairment ^{1,2} .	Age	Max. daily dose^{1,2}
		≤ 28 days (or 44 weeks post-menstrual age)	1mg/kg
		1 month – 4 years	50mg/kg
		5 – 17 years	500mg/kg
Ethanol <i>(see also notes below).</i>	Drowsiness, behavioural changes, impaired concentration, ataxia. Hypothermia and hypoglycaemia, especially in children ^{3,4} .	Ethanol Intake per dose of medicine	Recommendation⁴
		<15mg/kg/dose	Will not have noticeable effects; product safe to use.
		15 – 75mg/kg/dose	Unlikely to affect adults and adolescents. Effects in children unlikely to be noticeable, though more likely in younger children. Consider alternative licensed products to minimise exposure; use of an unlicensed product not justified.
> 75mg/kg/dose	Likely to affect children. Use an alternative licensed product to minimise exposure where available; or an unlicensed product if no suitable licensed alternative.		
Sorbitol	Osmotic diarrhoea, gastrointestinal discomfort. Reduction in absorption of other medicines administered orally concurrently ⁵ .	Daily intake exceeding 140mg/kg/day is more likely to cause gastrointestinal symptoms ⁵ . Sorbitol is metabolised to fructose and is, therefore, unsuitable for patients with hereditary fructose intolerance ⁵ .	

Aspartame and saccharin	Generally considered safe, but avoid aspartame in phenylketonuria (PKU) ⁸ .	Acceptable intakes for the general population are 40mg/kg/day ⁸ for aspartame and 5mg/kg/day ⁹ for saccharin.
<i>Notes: 1) the limit for saccharin is extrapolated from the food industry as no pharmaceutical recommendations are available; 2) the stated limit for aspartame does not apply under 12 weeks of age – no recommendation can be made for this age group⁸.</i>		
Parabens (methyl-, ethyl- and propyl-hydroxybenzoates)	Hypersensitivity reactions and hyperbilirubinaemia in neonates (most common with IV use). Oestrogenic and reproductive effects with propyl-hydroxybenzoates ¹⁰ .	Acceptable daily combined intake for methyl- and ethyl-hydroxybenzoates is 10mg/kg/day ¹¹ . Maximum acceptable daily propyl-hydroxybenzoate intake is 2mg/kg/day ¹¹ .
Benzoic Acid / Benzoates	Displacement of bilirubin from albumin, leading to hyperbilirubinaemia, particularly in neonates ¹² .	Acceptable daily intake up to 5mg/kg for children over 4 weeks of age ¹³ . No recommendations have been found for neonates: though extreme caution advised, especially in known unconjugated hyperbilirubinaemia.
Azo Dyes	Currently no Acceptable Daily Intakes (ADIs) or thresholds are stipulated for azo dyes (colourings) in medicines, however, ADIs are specified when used as food additives ¹⁴ . Allergic reactions to azo dyes can occur irrespective of the levels and so medicines containing azo dyes should be avoided in those with known allergies to these colourants. Examples include: Tartrazine (E 102); Sunset yellow FCF (E 110); Azorubine, carmoisine (E 122); Amaranth (E 123); Ponceau 4R, cochineal Red A (E 124); Brilliant black BN, black PN (E 151).	

Notes: 1) in choosing a product, consider the cumulative daily excipient intake for **all** medicines taken by the patient;
2) both ethanol and propylene glycol are substrates of alcohol dehydrogenase, and so there is the potential for accumulation when both are ingested concurrently or repeatedly, especially in young children with low or immature metabolic capacity.

Sorbitol

- ▶ Diarrhées osmotiques
- ▶ Métabolisation en fructose et donc contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose
- ▶ Si $> 140\text{mg/kg/j}$, plus à risqué de symptômes
- ▶ Ibuprofène Advilmed®
- ▶ Desloratadine Aerius®

Lactose

- ▶ Diarrhée, déshydratation et acidose métabolique
 - ▶ Métabolisation en galactose et glucose
 - ▶ Interaction avec les amines primaires comme l'amlodipine
 - ▶ Choix d'un excipient inerte comme la cellulose
- ▶ Cefpodoxime Proxetil Orelox®

Saccharine

- ▶ CI si phenylcetonurie
- ▶ Dans population générale : max 5mg/kg/j (selon normes de l'industrie alimentaire) (mais globalement sécuritaire)

Tout est une histoire de...

Bénéfice

Risque



Excipients en pédiatrie

15 mai 2021

SFPC

Groupe de Travail Pédiatrie