

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE FÓRMULAS
MAGISTRALES TIPIFICADAS PEDIÁTRICAS ORALES
PARA SU INCLUSIÓN EN EL FORMULARIO NACIONAL

FORMULARIO NACIONAL



NIPO AEMPS: 134-20-002-3
NIPO AEBOE: 090-22-245-5

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE FÓRMULAS MAGISTRALES TIPIFICADAS PEDIÁTRICAS ORALES PARA SU INCLUSIÓN EN EL FORMULARIO NACIONAL

La inclusión en el Formulario Nacional de un nuevo apartado denominado "Fórmulas magistrales tipificadas pediátricas" tiene como objetivo la unificación de criterios de las fórmulas orales líquidas destinadas a la población pediátrica y no cubiertas por la industria farmacéutica. La gran variabilidad existente en la composición de dichas fórmulas entre los diferentes hospitales y farmacias comunitarias, ha puesto de manifiesto la necesidad de estandarizar estas preparaciones para poder dar continuidad a los tratamientos pediátricos entre los diferentes niveles asistenciales. La elaboración de protocolos de consenso unificados y dotados del grado de evidencia necesario, tanto desde el punto de vista clínico como galénico, es imprescindible para poder garantizar la elaboración y administración de fórmulas seguras y eficaces, y con el grado de calidad que exigen las guías de buenas prácticas de elaboración y la legislación vigente.

En la selección de las fórmulas magistrales tipificadas pediátricas para la inclusión en el Formulario Nacional, se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

Experiencia clínica:

Se pretende recoger las fórmulas magistrales más demandadas en hospitales y farmacias comunitarias y de las que se disponga una mayor experiencia clínica.

Reproducibilidad:

En los casos necesarios se han reproducido las fórmulas magistrales con procedimientos asequibles tanto para su elaboración como control de calidad, y según establece el Formulario Nacional y Farmacopea.

Grado de evidencia científica documentada:

Se incluirán aquellas formulaciones que disponen de estudios de estabilidad físico-química publicados en revistas y bases de

datos de reconocido prestigio, siguiendo las recomendaciones internacionales de la ICH (International Conference on Harmonisation).

También se incluirán formulaciones que contienen la misma concentración y composición de excipientes que medicamentos comercializados en otros países.

Desarrollo de estudios de estabilidad físico-química y microbiológica:

Para aquellas formulaciones de las que no se dispone de estudios de estabilidad documentados, pero sí amplia experiencia clínica, se realizarán estudios de estabilidad físico-química en diferentes condiciones de conservación siguiendo las recomendaciones de las guías ICH. Las condiciones de temperatura a estudiar serán tres: en refrigeración ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$), a temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{HR}\pm 5\%\text{HR}$) y en condiciones aceleradas ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{HR}\pm 5\text{HR}$). Desde el punto de vista químico la técnica de referencia es la Cromatografía Líquida de Alta Resolución o la técnica que referencie la monografía en cuestión de la Farmacopea Europea, o en su defecto, de farmacopeas de reconocido prestigio. Se realizarán controles de pH, de osmolalidad y control visual. Se realizará también estudio microbiológico en la condición de almacenamiento más favorable desde el punto de vista físico-químico.

Disponibilidad de materia prima en España:

Se priorizarán las fórmulas magistrales con principio activo disponible, que deberá ser suministrado por los fabricantes, importadores o distribuidores que estén inscritos en el registro establecido a tal efecto en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o en la Agencia Europea del Medicamento. Los principios activos deberán tener la indicación pediátrica recogida en ficha técnica de un medicamento autorizado y comercializado en España, y en caso contrario, se hará constar en el apartado "Indicaciones" del procedimiento, que el uso en indicaciones no autorizadas se hará conforme al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Excipientes monocomponentes disponibles en España y acordes al perfil de seguridad de la población pediátrica:

En cuanto a los vehículos se utilizarán excipientes sencillos, no comerciales ni semielaborados.

Se evitarán en la medida de lo posible excipientes “contraindicados” o “de uso precautorio” en población pediátrica.

En caso de ser necesaria su presencia por estabilidad/palatabilidad de la fórmula, se especificará en cada procedimiento en qué rango de edad se pueden utilizar y siempre sin llegar a alcanzar las cantidades máximas permitidas según rango de edad. En caso de contraindicación en un grupo de población especial, se hará constar en el apartado “Precauciones sobre los excipientes” del procedimiento de elaboración y en el de “Advertencias” del prospecto.

Excipientes con consideraciones especiales en pediatría:

- Propilenglicol ^{1, 2, 10}
- Etanol, ^{3, 4, 10}
- Sorbitol ^{5, 10}
- Aspartamo, ^{6, 10}
- Sacarina⁷
- Parabenos (metilparaben y propilparaben) ^{8, 10}
- Ácido benzoico/benzoatos ^{9, 10}
- Glicerol ¹⁰
- EDTA
- Sorbato potásico

Se considerará en las monografías la adición de conservantes ya que las fórmulas orales líquidas son propensas a la contaminación microbiana, tras su manipulación y almacenamiento. En los subgrupos de pacientes (neonatos y lactantes, por ejemplo), en los que estén contraindicados determinados conservantes, se especificará en la correspondiente monografía.

Los excipientes conservantes que se contemplarán en las monografías son aquellos de los que más experiencia y seguridad se dispone en formulaciones orales líquidas. Deberá tenerse especial precaución en el uso de los parabenos y sus sales sódicas, puesto que no son directamente intercambiables debido a los pH de máxima estabilidad de cada uno de ellos y los pH finales que pueden afectar y comprometer la estabilidad de la formulación final.

Cuando en la composición de las monografías se haga referencia al jarabe simple con conservantes (FN/2019/EX/029), deberá tenerse especial precaución cuando se quiera sustituir este por otro jarabe simple comercial, ya que los excipientes conservantes no son los mismos ni están en la misma proporción, siendotambién diferente el pH final, pudiendo comprometerse la estabilidad y/o el aspecto de la fórmula final. En estos casos, se aconseja hacer una validación galénica.

Las esencias son excipientes absolutamente prescindibles en las formulaciones orales pediátricas. Únicamente se ha considerado su presencia en aquellas monografías en las que la palatabilidad de las mismas pudiera comprometer el cumplimiento terapéutico.

Validación galénica:

La validación galénica se llevará a cabo para todas las formulaciones magistrales tipificadas incluidas en el FN y serán reproducidas por pares antes de su publicación.

Período de validez:

Se seleccionarán aquellas formulaciones que presentan estabilidad físico-química de 14 días como mínimo y que puedan permitir el tratamiento ambulatorio.

Además, se incluirán dos períodos de validez basados en los estudios de estabilidad físico-químicos y microbiológicos: el correspondiente al envase cerrado y tras su apertura. El periodo de validez máximo en el caso de envase cerrado se establecerá en 90 días y en el caso de envase abierto sería de 30 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. EMA/CHMP/334655/2013: “Propylene glycol used as an excipient”, report published in support of the ‘Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use’ (EMA/CHMP/704195/2013). 9 Octubre 2017.
Disponible en: http://www.ema.europa.eu/en/documents/report/propylene-glycol-used-excipient-report-published-support-questions-answers-propylene-glycol-used_en.pdf.

2. EMA/CHMP/334655/2013 “Background review for the excipient propylene glycol”, in the context of the revision of the guideline on ‘Excipients in the label and package leaflet of medical products for human use’ (CPMP/463/00 Rev.1). 20 noviembre 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf
3. EMA/CHMP/507988/2013 “Questions and answers on etanol in the context of the revision of the guideline on ‘Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use’” (CPMP/463/00). 23 Enero 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf
4. EMA/CHMP/43486/2018 “Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use. 20 Septiembre 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-ethanol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf
5. EMA/CHMP/460886/2014 “Information for the package leaflet regarding fructose and sorbitol used as excipients in medicinal products for human use”. 9 Octubre 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-fructose-sorbitol-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf
6. EMA/CHMP/134648/2015 corr. 1* “Information for the package leaflet regarding aspartame and phenylalanine used as excipients in medicinal products for human use”. 9 Octubre 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-aspartame-phenylalanine-used-excipients-medicinal-products_en.pdf
7. European Commission, Scientific Committee for Food: Opinion on Saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (CS/ADD/ EDUL/148-FINAL); February 1997. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-12/sci-com_scf_7_out26_en.pdf
8. EMA/CHMP/SWP/272921/2012: “Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use”. 22 Octubre 2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf
9. EMA/CHMP/508189/2013: “Questions and answers on benzoic acid and benzoates used as excipients in medicinal products for human use” 9 Octubre 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-benzoic-acid-benzoates-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf
10. Cañete Ramírez C, García Palomo M, García-Palop B, Cabañas Poy MJ. Formulación Magistral y excipientes en pediatría. El farmacéutico hospitalares. 2018; 213:22-8. [acceso 22/03/2020]. Disponible en: <http://elfarmacéuticohospitalares.es/actualidad/en-profundidad/item/6608-formulacion-magistral-y-excipientes-en-pediatria#.YEKAl1VKjIU>