

## QUAN ELS EXCIPIENTS PODEN SER CAUSA DE PROBLEMES

Recomanacions i consideracions davant un pacient amb necessitats especials

Laura Diego\* i Laia Robert\*

\*CedimCat (Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya)

### Resum

*Els excipients són substàncies inertes i sense acció terapèutica, però necessàries per a la fabricació dels medicaments. Tot i que generalment són innocus, alguns poden provocar efectes no desitjats en pacients amb determinades al·lèrgies o intoleràncies. Per aquest motiu, la normativa vigent estableix quins són els excipients de declaració obligatòria i la informació que s'ha d'incloure en el prospecte i la fitxa tècnica del producte.*

*La lactosa és un excipient àmpliament utilitzat com a agent de compressió directa, aglutinant i diluent per a càpsules i comprimits. En la majoria dels pacients amb intolerància a la lactosa és poc probable que la lactosa dels medicaments comporti símptomes gastrointestinals greus, però en casos d'intolerància es recomana utilitzar formulacions diferents, canviar de via d'administració, utilitzar un medicament alternatiu sense lactosa o canviar de principi actiu.*

*A banda de la intolerància a la lactosa, altres exemples de situacions clíniques relacionades amb els excipients que cal tenir en consideració són: el gluten en pacients amb malaltia celíaca; l'oli de cacauet i l'oli de soja i les possibles reaccions al·lèrgiques; l'ús de vacunes en pacients amb al·lèrgia a la proteïna de l'ou; els efectes adversos d'alguns colorants i conservants; els hidrats de carboni en pacients amb dieta cetogènica; l'etanol i el risc d'intoxicació etílica, i l'ús d'excipients d'origen animal en pacients amb determinades creences culturals o religioses.*

**Paraules clau:** excipients, intolerància, al·lèrgies.

### Introducció

La paraula excipient deriva del llatí "excipere", que vol dir "exceptuar" o "diferent de". Els excipients farmacèutics són totes aquelles substàncies que contenen un medicament diferent del principi actiu. En general, es consideren substàncies inertes, sense acció terapèutica, però són essencials per a la fabricació de medicaments, ja que ajuden a mantenir la forma física, la qualitat, l'estabilitat, la biodisponibilitat i també l'acceptabilitat del pacient, entre d'altres.<sup>1,2</sup> Tot i que els excipients es consideren substàncies innòcues, en determinats pacients poden comportar efectes no desitjats com ara reaccions al·lèrgiques, efectes

adversos o interaccionar amb altres medicaments.<sup>1</sup> Aquestes reaccions és més probable que es presentin en pacients amb sensibilitat a ingredients similars, en pacients polimedicats o quan la quantitat d'excipients és alta en relació amb el pes corporal, com és el cas dels nadons prematurs.<sup>2</sup> Malgrat això, quan es presenta un esdeveniment advers generalment es pensa en el principi actiu i no en l'excipient.

La informació que els fabricants han de proporcionar sobre els excipients està regulada per la Llei 29/2006 de garanties i ús racional dels medicaments, el Reial decret 1345/2007 i la Circular 2/2008. El marc normatiu vigent estableix quins són els excipients de declaració obligatòria, així com la informació i les

advertències de seguretat que s'han d'incloure en el prospecte i la fitxa tècnica. No obstant això, la definició d'excipient no té en compte els residus de substàncies originades durant el procés de fabricació, impureses i dissolvents residuals, fet que en algunes situacions dificulta conèixer algunes dades amb precisió, com per exemple, si algun dels excipients emprats és d'origen animal.

Tot i que hi ha una gran quantitat de situacions que requereixen especial precaució, aquest article aborda només alguns dels problemes més freqüents associats amb els excipients (gluten, lactosa, oli de cacauet, ous, etc.), quines precaucions s'han de tenir en compte, on buscar la informació sobre un excipient en concret i quines alternatives es poden valorar en cada cas.

## El gluten del midó i pacients amb malaltia celíaca

El midó i els seus derivats que s'utilitzen en la formulació de medicaments deriven principalment del blat de moro, la patata o la tapioca, per tant són lliures de gluten. Aquests, però, també poden derivar d'altres cereals com ara el blat, l'ordi o el sègol, i per tant contenen gluten.<sup>3-5</sup> A la taula 1, es detallen els excipients que s'empren en la formulació farmacèutica que poden contenir gluten i els seus usos.

El gluten és el terme emprat per denominar el complex de proteïnes insolubles en aigua provinents de diferents cereals de gra, concretament del blat, del sègol i de l'ordi.<sup>7-9</sup> Aquestes proteïnes no es digereixen completament i passen la barrera epitelial on interactuen amb cèl·lules presentadores d'antígens.<sup>8,9</sup> En els pacients amb malaltia celíaca (MC) es produeix una resposta immunitària tan innata com adquirida al gluten que comporta una reacció inflamatòria i un dany a la mucosa intestinal proximal. Les manifestacions clíniques inclouen símptomes relacionats amb una malabsorció com diarrea, esteatorrea, pèrdua de pes i deficiències de nutrients i vitamines.<sup>2,4,8-10</sup>

El midó derivat del blat, per exemple, pot comportar problemes en pacients amb MC. No obstant això, cal tenir en compte que aquest midó es considera de qualitat farmacèutica, està altament processat i conté poca quantitat de gluten (no més de 100

ppm).<sup>11</sup> El midó i els seus derivats es consideren excipients de declaració obligatòria. Així doncs, quan un medicament conté com a excipient midó de blat, ordi, sègol, triticale (híbrid entre el blat i el sègol) i/o els seus derivats, cal que al prospecte, a la fitxa tècnica i a l'etiquetat del medicament, hi aparegui si el contingut de gluten és inferior o superior a 20 ppm, la planta de la qual prové el midó i si és adequat o no per a pacients celíacs i pacients amb al·lèrgies.<sup>12</sup> Una situació clínica completament diferent a l'MC són els casos d'al·lèrgia al blat o a altres cereals en els quals estaria totalment contraindicat el seu ús.<sup>12</sup>

**Si un medicament conté com a excipient midó de blat, ordi, sègol, triticale i/o els seus derivats, al prospecte, a la fitxa tècnica i a l'etiquetat del medicament, hi apareix informació sobre si el contingut de gluten és inferior o superior a 2 ppm (20 mg/kg), la planta de la qual prové i si és adequat o no per a pacients celíacs i pacients amb al·lèrgies a algun cereal.**

## La lactosa, un excipient a considerar en casos d'intolerància i en pacients al·lèrgics a la llet de vaca

La lactosa és un excipient que s'utilitza principalment com a agent de compressió directa, aglutinant i diluent per a càpsules i comprimits, agent de suport per a les pólvores d'inhalació i com a adjuvant de liofilització.<sup>6</sup> Es tracta d'un excipient de declaració obligatòria. En aquest sentit, cal que al prospecte, a la fitxa tècnica i a l'etiquetat dels medicaments, hi aparegui que conté lactosa, la quantitat exacta i les consideracions d'administració en pacients amb intolerància hereditària a la galactosa, insuficiència de lactasa o malabsorció de glucosa o galactosa.<sup>12</sup>

La intolerància a la lactosa és una síndrome clínica on la ingesta de lactosa comporta dolor abdominal, flatulència i diarrea degut a la manca d'absorció de la lactosa. Aquests símptomes s'han atribuït a concentracions baixes de lactasa a l'intestí prim.<sup>13</sup> En pacients intolerants, la lactosa no és hidrolitzada ni absorbida per l'intestí prim i passa al còlon on la flora bacteriana la converteix en àcids grassos de cadena curta i gas, per la

**Taula 1. Excipients que poden contenir gluten.** <sup>3,5,6</sup>

Excipient	Font	Usos
Midó	Principalment deriven de l'arròs, la patata o la tapioca, per tant són lliures de gluten, però també poden derivar d'altres cereals com el blat, l'ordi i el sègol.	Aglutinant de càpsules i comprimits, diluent de càpsules i comprimits, desintegrant, agent que incrementa la viscositat.
Dextrines	Provenen de la hidròlisi per calor o amb àcid clorhídric del midó de la patata, però també pot derivar del blat, l'arròs o la tapioca.	Agent per microencapsular, agent per endurir, aglutinant de càpsules i comprimits, diluent de càpsules i comprimits, agent que augmenta la viscositat.
Dextrosa	Sucre que s'obté a partir de midó.	Aglutinant de càpsules i comprimits, diluent, agent tonificant i agent edulcorant.
Maltodextrina	Hidrolitzat del midó que s'obté principalment del blat de moro, però que també pot provenir del blat, la patata o l'arròs.	Antiaglomerant, agent de recobriments, excipient de compressió directa, aglutinant de càpsules i comprimits, diluent de càpsules i comprimits, agent tonificant i agent que augmenta la viscositat.
Midó modificat/pregelatinitzat	Midó químicament o mecànicament processat que pot derivar del blat de moro, el blat, la patata o la tapioca.	Aglutinant de càpsules i comprimits, agent diluent, i disgregant.

qual cosa aquests compostos són els responsables dels símptomes abdominals. Els símptomes varien segons la quantitat de lactosa ingerida, de la capacitat del pacient de digerir-la i de la quantitat i tipus de flora intestinal.<sup>13,14</sup>

La quantitat de lactosa en la medicació oral és petita en comparació amb els productes làctics de la dieta. En general, la dosi diària de lactosa en la majoria de medicaments és habitualment < 2 g/dia i s'ha suggerit que la majoria dels pacients intolerants a la lactosa poden ingerir fins a 12 g de lactosa al dia (l'equivalent a un got de llet al dia), sense l'aparició de símptomes gastrointestinals.<sup>11,15,16</sup> Tenint en compte això, exceptuant casos d'intoleràncies greus a la lactosa, és poc probable que la lactosa que hi ha als medicaments i d'altres productes farmacèutics sòlids d'administració oral, comporti símptomes gastrointestinals greus. Tot i que en la majoria de les situacions no caldrà canviar a un medicament sense lactosa, es recomana avaluar la situació, de forma individualitzada, especialment en els pacients pediàtrics.<sup>13,17</sup>

S'han notificat casos d'intolerància a la lactosa dels medicaments, per exemple, amb les càpsules per inhalació i amb la tranilcipromina.<sup>18-22</sup> També s'ha publicat un estudi en adults on s'han realitzat tests d'alè d'hidrogen després de la ingesta de càpsules amb 400 mg de lactosa i càpsules placebo. No es van observar diferències en els tests entre els dos grups ni en la gravetat dels símptomes. Els autors d'aquest estudi van concloure que la deficiència de lactasa no s'ha de considerar una contraindicació en l'ús de medicació que contingui com a màxim 400 mg de lactosa.<sup>23</sup>

Tot i que la majoria de pacients poden tolerar les quantitats habituals de lactosa que contenen els medicaments, en el cas de pacients amb intolerància greu es recomana revisar la quantitat de lactosa del medicament prescrit i, en cas necessari, cal considerar altres formulacions, altres vies d'administració, utilitzar un medicament alternatiu sense lactosa i, fins i tot, valorar un canvi de principi actiu.<sup>17</sup>

Una situació clínica diferent és l'al·lèrgia a les proteïnes de la llet de vaca, una de les més habituals en nens. Aquesta no està mitjançada per la IgE i té tendència a resoldre's durant la infància, mentre que si està mitjançada per la IgE pot persistir. La caseïna i les proteïnes del sèrum de la llet són les responsables de les manifestacions: urticària, angioedema, anafilaxi, dermatitis atòpica, esofagitis i manifestacions gastrointestinals.<sup>24</sup> La lactosa de grau farmacèutic es considera que no conté o conté molt poca quantitat de proteïna làctica; no obstant això, és possible que alguns medicaments produeixin reaccions en nens amb al·lèrgia greu a la llet de vaca.<sup>25</sup> Un dels exemples d'aquestes reaccions és el cas de la metilprednisolona. La notificació de diferents casos de reaccions al·lèrgiques en pacients als quals se'ls havia administrat per via parenteral metilprednisolona amb lactosa bovina com a excipient ha fet que recentment s'hagi fet una [revisió](#) en l'àmbit europeu de la metilprednisolona parenteral.<sup>26</sup> A més a més, dels glucocorticoides injectables, també s'ha notificat la presència de petites quantitats de proteïnes làctiques en algunes presentacions de glucocorticoides orals i en els inhaladors de pòlvors seques.<sup>27-29</sup> Conseqüentment, en pacients asmàtics i al·lèrgics a la llet de vaca, es recomana utilitzar inhaladors pressuritzats que utilitzen medicació líquida i agents propel·lents i, en general, en tots els pacients amb al·lèrgia greu a la llet de vaca, es recomana emprar, sempre que sigui possible i factible, medicaments sense lactosa.<sup>25</sup>

**En la majoria dels pacients amb intolerància a la lactosa és poc probable que la lactosa dels medicaments comporti símptomes gastrointestinals greus. En casos d'intolerància greu o en pacients al·lèrgics a la llet de vaca, cal considerar altres formulacions, altres vies d'administració, utilitzar un medicament alternatiu sense lactosa i, fins i tot, valorar un canvi de principi actiu.**

## Oli de cacauet i oli de soja i la possible reactivitat creuada

L'oli de cacauet s'utilitza com a dissolvent en injeccions intramusculars d'alliberació sostinguda, vitamines i hormones a més de com a vehicle de diferents preparacions tòpiques. També s'ha emprat aquest oli en emulsions per a règims nutricionals, en ènemes i en gotes nasals.<sup>6,11</sup> L'al·lèrgia al cacauet és una de les al·lèrgies alimentàries més freqüents, s'estima que afecta 1 de cada 50 nens.<sup>30</sup> S'han notificat reaccions adverses a l'oli de cacauet present en aliments i formulacions farmacèutiques com ara *rash* cutani greu i xocs anafilàctics. Aquest excipient es considera un oli refinat, de grau farmacèutic i en què s'han retirat les proteïnes del cacauet, tot i que n'hi poden quedar restes. De moment, no hi ha prou informació que permeti concloure que l'exposició a formulacions farmacèutiques amb oli de cacauet comporti un sensibilització a les proteïnes del cacauet.<sup>11</sup> Malgrat tot, aquest és un excipient de declaració obligatòria i cal que s'evitin aquells medicaments que en contenen en pacients amb al·lèrgia al cacauet.<sup>12</sup>

L'oli de soja s'empra com a vehicle per a l'administració de diferents principis actius en forma d'emulsions, liposomes i microesferes, i també és àmpliament utilitzat com a font de greix en els règims de nutrició parenteral.<sup>6</sup> Tot i que aquest oli es considera essencialment no tòxic i no irritant, s'han notificat casos de reaccions adverses greus i casos d'hipersensibilitat i és, també, de declaració obligatòria. En pacients amb al·lèrgia a la soja, cal evitar els medicaments i altres preparats farmacèutics que en continguin. Tenint en compte que el cacauet i la soja provenen de la mateixa família (llegums) s'han generat dubtes de si els pacients al·lèrgics al cacauet també poden ser al·lèrgics a la soja. La informació disponible sobre aquesta possible reactivitat creuada és limitada i en alguns casos contradictòria. No obstant això, les guies europees recomanen que els medicaments i productes farmacèutics que contenen oli de soja indiquin que en pacients amb al·lèrgia a la soja o als cacauets està contraindicat i no s'ha d'utilitzar.<sup>12,31,32</sup>

**En pacients amb al·lèrgia al cacauet i/o a la soja no s'han d'utilitzar medicaments i preparats farmacèutics que continguin qualsevol d'aquests productes com a excipients.**

## Al·lèrgia a les proteïnes de l'ou i administració de vacunes i altres medicaments

L'ou és una causa habitual de reaccions al·lèrgiques en nens i adolescents i s'estima que la seva prevalença és de l'1,6% als 2,5

anys i del 0,1% en la població adulta.<sup>11</sup> Tot i que l'ou no es tracta pròpiament d'un excipient per a la formulació de les vacunes, es considera un material residual del procés de cultiu dels virus necessaris per obtenir la vacuna.<sup>33</sup>

La vacuna triple vírica (xarampió, rubèola i parotiditis) i la vacuna de la ràbia es fabriquen a partir de fibroblasts que deriven d'embrions de pollet i no de l'ou i, per tant, la quantitat de proteïna d'ou seria negligible. Tenint en compte això i tot i algunes advertències de la fitxa tècnica, aquestes vacunes es poden administrar de forma normal en pacients amb al·lèrgia a l'ou.<sup>34</sup>

La vacuna de la febre groga es cultiva en embrions de pollet i conté quantitats considerables de proteïna d'ou i, per tant, no s'ha d'administrar en individus amb una reacció anafilàctica a l'ou prèvia.<sup>11</sup>

La majoria de vacunes de la grip es cultiven en embrions de pollet i contenen també quantitats considerables de proteïna derivada de l'ou.<sup>11</sup> Per aquest motiu, habitualment no s'ha recomanat l'administració de la vacuna antigripal desenvolupada en ou embrionat en pacients amb episodis previs d'hipersensibilitat greu a l'ou i s'han recomanat les vacunes produïdes en cultius cel·lulars. L'experiència d'ús de la vacuna antigripal inactivada produïda en ous i administrada en pacients amb al·lèrgia a l'ou indica que la probabilitat d'una reacció greu és improbable; no obstant això, de forma ocasional s'han notificat casos d'anafilaxi. En aquest sentit, es recomana vacunar aquests pacients en un entorn que garanteixi la seguretat davant una eventual reacció anafilàctica i seguir les recomanacions que estableix la [Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017 del Departament de Salut](#) on es contraindica la vacuna antigripal en persones que hagin patit una reacció al·lèrgica greu (per exemple, un xoc anafilàctic) prèviament. En les persones amb història d'al·lèrgia a l'ou que només han presentat urticària o altra simptomatologia que hagi requerit l'ús d'epinefrina o alguna altra intervenció mèdica d'emergència es recomana l'administració de la vacuna antigripal inactivada.<sup>35</sup>

A banda de les vacunes, s'ha de tenir precaució amb altres medicaments com ara les emulsions lipídiques que contenen ou (per exemple, el propofol i els lípids de nutrició parenteral), i

també aquells que contenen lisozima d'ou present a la clara, ja que s'han notificat diferents casos de reaccions anafilàctiques.<sup>36</sup>

**Tot i que no es tracta pròpiament d'un excipient, les proteïnes derivades de l'ou poden quedar com a residu en el procés de fabricació de les vacunes. Cal tenir especial precaució en pacients amb al·lèrgia a l'ou i fer una selecció de les vacunes, principalment la de la grip, en funció de la gravetat de l'anafilaxi i la disponibilitat de vacunes lliures d'ou.**

## Reaccions adverses de colorants i conservants

Algunes substàncies utilitzades habitualment com a additius alimentaris poden estar presents en els medicaments. Els colorants, com la tartrazina, s'han associat a un dèficit d'atenció en nens i encara es fan servir en alguns medicaments.<sup>11</sup> Per aquest motiu, alguns pacients podrien demanar evitar aquestes substàncies. D'altra banda, el clorur de benzalconi, el conservant més freqüent en els col·liris, s'ha associat a diferents reaccions adverses a nivell ocular com ara sequedat o glaucoma.<sup>37</sup> També s'han detectat reaccions adverses amb alguns dels conservants com els que es mostren a la taula 2.

## Excipients com a aportació d'hidrats de carboni i dieta cetogènica

La dieta cetogènica es fa servir com a teràpia, especialment en nens amb convulsions que no responen al tractament. Es tracta d'una dieta rica en lípids i baixa en carbohidrats i proteïnes en proporció 4:1 o 3:1. Un gran nombre d'aquests pacients prenen també medicació antimicòtica, i com que en la majoria dels casos es tracta de nens, la medicació freqüentment es prescriu en formulacions líquides.<sup>38</sup>

**Taula 2. Reaccions adverses als colorants i conservants dels medicaments.<sup>11</sup>**

Excipient	Funció	Comentaris
Tartrazina	Colorant	S'han notificat casos de hipersensibilitat i hiperactivitat en nens
Aspartam	Edulcorant	Evitar en els pacients amb fenilcetonúria
Clorur de benzalconi	Conservant	Broncoconstricció (nebulitzats) i toxicitat ocular (en solucions de lents de contacte i col·liris multidosi)
Metabisulfit sòdic	Antioxidant	S'han notificat amb tots els sulfits hipersensibilitat, broncoespasme i anafilaxi

**Taula 3. Excipients que cal tenir en compte en dietes cetogèniques.**

Funció	Excipients
Edulcorant	Sucrosa, fructosa, sorbitol, mannitol, xilitol, aspartam, sacarina i xarop de blat
Altres sucres	Glucosa, dextrosa i lactulosa
Conservant	Alcohol

Els carbohidrats presents en els medicaments poden suposar un problema, ja que poden provocar que s'excedeixi la quantitat màxima recomanada. Per exemple, la dosi màxima d'hidrats de carboni en un pacient d'entre 1 i 10 anys és de 5-15 g, mentre que la dosi diària de xarop d'àcid valproic pot aportar fins a 20 g d'hidrats de carboni.<sup>38</sup>

A banda dels sucres, hi ha altres excipients que també poden ser una font d'hidrats de carboni (vegeu taula 3) i en aquest sentit cal recordar, per tant, que els productes "sense sucre" no significa necessàriament que no siguin una font d'hidrats de carboni.<sup>38</sup>

**En els pacients amb dieta cetogènica cal tenir en compte l'aportació d'hidrats de carboni de la medicació a la quantitat total diària permesa en aquest tipus de dieta.**

## Excipients d'origen animal en pacients amb determinades creences culturals o religioses

El debat en relació amb l'origen animal dels productes és cada vegada més freqüent a la nostra societat. La religió, la cultura, les preocupacions mediambientals i ètiques tenen un paper important en el tipus d'aliments que les persones consumeixen. Aquesta inquietud pot afectar també la presa de medicaments i l'adherència al tractament.

Les dades mostren que el 75% dels 100 medicaments més prescrits contenen algun producte d'origen animal, tot i que ni els pacients ni els professionals sanitaris en són conscients.<sup>39</sup> La gelatina o l'àcid esteàric són excipients coneguts d'origen animal, però n'hi ha d'altres potser menys coneguts que també provenen de fonts animals. Els més freqüents es mostren a la taula 4.<sup>39,40</sup>

La lactosa, un excipient freqüentment utilitzat, generalment s'extreu de la llet de vaca, però en ocasions és d'origen sintètic.

La gelatina, un altre excipient freqüentment utilitzat en la fabricació de càpsules, és generalment d'origen boví o porcí, però l'origen d'un excipient pot variar entre medicaments i, fins i tot, entre lots. Això és important en pacients amb conviccions religioses estrictes. Tot i que la decisió final és sempre del pacient, algunes religions accepten excepcions i l'OMS ha consensuat una sèrie de recomanacions en aquesta línia.<sup>41</sup>

En algunes circumstàncies determinar la font exacta dels excipients pot ser difícil, fins i tot, per al laboratori fabricant. En general, es recomana buscar altres medicaments alternatius que no continguin aquests excipients. Les càpsules de gelatina, per exemple, s'utilitzen freqüentment en medicaments de formulació d'alliberació retardada, que es podrien canviar a medicaments d'alliberació immediata. Les formulacions líquides també poden ser una bona alternativa, ja que els excipients i productes d'origen animal estan fonamentalment presents en càpsules i comprimits.

**Tot i que les quantitats absolutes d'excipients de productes d'origen animal en els medicaments és mínima, el seguiment estricte de les normes religioses o culturals pot dificultar l'adherència al tractament. En aquests casos es recomana canviar a un medicament equivalent.**

## Etanol i intoxicació etílica

L'etanol i les diferents solucions aquoses s'utilitzen àmpliament en la formulació de medicaments i productes cosmètics. Tot i que l'ús principal és com a dissolvent, també s'utilitza com a desinfectant i conservant antimicrobià. Les solucions tòpiques d'etanol també s'empren en el desenvolupament de sistemes d'alliberació de fàrmacs com a potenciadors de la penetració.<sup>6</sup>

Tot i que els símptomes d'intoxicació per etanol s'associen al consum de begudes alcohòliques, el consum de medicaments que contenen alcohol com a excipient, si s'ingereixen o administren en quantitats suficientment elevades, també poden comportar símptomes d'intoxicació etílica.<sup>6</sup>

La legislació europea indica que cal distingir entre les concentracions inferiors a 100 mg per dosi dels medicaments d'aquells en què la concentració és superior. En el primer cas, el medicament es pot considerar segur per a l'ús en nens, en canvi concentracions superiors a 100 mg/dosi es consideren insegures i cal que en l'etiquetat es declari la potencial toxicitat del medicament i que no s'ha de prescriure en nens.<sup>42</sup> De fet, la població pediàtrica és una de les poblacions amb més risc d'intoxicació degut a la immaduresa de l'activitat de l'alcohol deshidrogenasa. En relació amb això, s'han notificat casos d'efectes adversos degut a l'alcohol dels medicaments en nens i s'han realitzat estudis en nounats sobre la concentració d'alcohol davant l'exposició a medicaments habituals, com ara els suplementes de ferro o la furosemida.<sup>43,44</sup> A més a més dels pacients pediàtrics,

**Taula 4. Excipients d'origen animal.**

Excipient	Funció	Origen
Gelatina	Elaboració de les càpsules	Teixit connectiu de vaques o porcs
Lactosa	Aglutinant	Llet de vaca. Generalment és d'origen sintètic
Lanolina	Base de pomades i emulsionant	Llana de l'ovella
Àcid oleic	Emol·lient i emulsionant	Greix d'origen boví o oví
Àcid esteàric	Lubricant	Greix boví, oví i d'altres animals
Àcid carmínic	Pigment	Cotxinilla i altres insectes



cal tenir precaució en l'ús de medicaments amb alcohol com a excipient en dones embarassades, en pacients d'alt risc com ara pacients amb malalties hepàtiques o epilèpsia, i també cal tenir en compte que pot ser contraproductiu en pacients amb alcoholisme.<sup>12</sup>

En els sistemes de farmacovigilància del nostre entorn, s'han notificat casos d'intoxicació etílica després de l'administració parenteral de quimioteràpics. En aquests casos, els símptomes acostumen a ser inespecífics i és difícil diferenciar si es tracten de reaccions d'infusió habituals o realment una d'intoxicació etílica.<sup>45</sup> A banda d'això, tot i no ser molt habitual, s'han reportat casos d'intoxicació etílica pel consum deliberat de medicaments que contenen etanol com a dissolvent.<sup>6</sup>

**Cal tenir especial precaució amb l'alcohol dels medicaments en pacients amb alcoholisme, dones embarassades, nens, pacients amb malalties hepàtiques i pacients amb epilèpsia.**

## On trobar informació sobre els excipients

La fitxa tècnica del medicament és la primera font de consulta per conèixer els excipients d'un medicament. Aquesta és accessible en línia a través del [web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris](#).

Per buscar informació addicional hi ha disponibles diferents llibres en línia de consulta com el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* o el *Martindale: The Complete Drug Reference*, els quals incorporen en la monografia de cada excipient un apartat amb els aspectes de seguretat més destacats.<sup>2</sup>

També es pot consultar la normativa de l'European Medicines Agency sobre els excipients: *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*, en aquest [enllaç](#).

## Conclusió

*Els medicaments contenen productes que són essencials per a la seva fabricació, estabilitat i funció. Aquests ingredients en principi haurien de ser inerts, però en pacients amb determinades situacions clíniques com ara intoleràncies o al·lèrgies alimentàries poden potencialment provocar reaccions adverses.*

*Els excipients que són susceptibles de provocar reaccions adverses són de declaració obligatòria i és senzill trobar-ne informació a la fitxa tècnica del medicament. Per contra, la regulació dels excipients no té en compte els productes emprats durant el procés de fabricació i en aquest sentit pot ser complicat trobar informació precisa sobre l'origen dels productes i, generalment, requereix demanar informació al fabricant o buscar una alternativa terapèutica.*

*Algunes persones amb intoleràncies i al·lèrgies alimentàries o amb determinades creences religioses o culturals podrien demanar medicaments que no continguin un excipient en concret. Pot ser que no en totes les situacions sigui necessari evitar els medicaments que els continguin, com és per exemple el cas de la intolerància a la lactosa, que excepte en casos greus és improbable que es presentin símptomes gastrointestinals greus.*

# Bibliografía

1. What are excipients doing in medicinal products? *Drug Ther Bull.* 2009 Jul;47(7):81–4.
2. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients-where do we begin? *Aust Prescr.* 2011;34(4).
3. Medications and Celiac Disease-Tips from a Pharmacist. *Practical Gastroenterology.* 2007 [Internet]. [Consulta: 13 d'abril de 2016]. Disponible a: <http://www.foodintolerances.org/pdf/Plagsted-Article-Medications-and-Celiac-Disease.pdf>
4. What pharmacists should know about celiac disease. *Washington Pharmacy.* 2008 [Internet]. [Consulta: 13 d'abril de 2016]. Disponible a: <http://cymcdn.com/sites/www.wspax.org/resource/resmgr/imported/ceiliacdisease.pdf>
5. Medication and Supplement Use in Celiac Disease. *US Pharmacist.* 2014;39(12):44-48. [Internet]. [Consulta: 13 d'abril de 2016]. Disponible a: <http://www.medscape.com/viewarticle/839076>
6. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition [Internet]. [Consulta: 19 d'abril de 2016]. Disponible a: <https://nurirjawati.files.wordpress.com/2012/01/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013 Jan;62(1):43–52.
8. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
9. Lebwahl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015 Jan;351:h4347.
10. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. UpToDate. [Internet]. [Consulta: 13 d'abril de 2016]. Disponible a: [http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=search\\_result&search=celiac+disease&selectedTitle=2~150#H23610989](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?source=search_result&search=celiac+disease&selectedTitle=2~150#H23610989)
11. Medicines, excipients and dietary intolerances. *Drug Ther Bull.* 2016 Aug 11;54(8):93–6.
12. Circular Número 2/2008. Instrucción sobre excipientes. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Consulta: 1 d'abril de 2016]. Disponible a: [http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular\\_02-2008\\_instruccion-excipientes.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf)
13. Lactose intolerance: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate [Internet]. [Consulta: 15 d'abril de 2016]. Disponible a: [http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=search\\_result&search=lactose+intolerance&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=search_result&search=lactose+intolerance&selectedTitle=1~150)
14. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients.* 2015 Sep;7(9):8020–35.
15. Zarbock SD, Magnuson B, Hoskins L, Record KE, Smith KM. Lactose: the hidden culprit in medication intolerance? *Orthopedics.* 2007 Aug;30(8):615–7.
16. Què volem dir quan parlem d'intolerància a la lactosa? Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. 2012 [Internet]. [Consulta: 19 d'abril de 2016]. Disponible a: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/salut\\_alimentaria/documents/arxiu/lactosa2012.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/salut_alimentaria/documents/arxiu/lactosa2012.pdf)
17. What factors need to be considered when prescribing for lactose intolerant adults? *UK Medicines Information (UKMi).* 2014 [Internet]. [Consulta: 19 d'abril de 2016]. Disponible a: [www.medicinesresources.nhs.uk](http://www.medicinesresources.nhs.uk)
18. Malen DG. Parmate formulation change. *J Clin Psychiatry.* 1992 Sep;53(9):328–9.
19. Petrini L, Usai P, Caradonna A, Cabula R, Mariotti S. Lactose intolerance following antithyroid drug medications. *J Endocrinol Invest.* 1997 Oct;20(9):569–70.
20. Lieb J, Kazienko DJ. Lactose filler as a cause of "drug-induced" diarrhea. *N Engl J Med.* 1978 Aug 10;299(6):314.
21. Pao M. Lactose in buspirone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Nov;38(11):1327.
22. Brandstetter RD, Conetta R, Glazer B. Lactose intolerance associated with Intal capsules. *N Engl J Med.* 1986 Dec 18;315(25):1613–4.
23. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Covino M, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Oct 15;28(8):1003–12.
24. Milk allergy: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [Consulta: 28 d'agost de 2017]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis?source=search\\_result&search=milk+allergy&selectedTitle=1~117#H26](https://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=milk+allergy&selectedTitle=1~117#H26)
25. Management of food allergy: Avoidance - UpToDate [Internet]. [Consulta: 28 d'agost de 2017]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-food-allergy-avoidance?source=search\\_result&search=lactose+allergy+excipient+metiprednisolone&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-food-allergy-avoidance?source=search_result&search=lactose+allergy+excipient+metiprednisolone&selectedTitle=2~150)
26. Metilprednisolona inyectable con lactosa de origen bovino como excipiente (Solu-Moderin® 40 mg): no administrar a pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Consulta: 28 d'agost de 2017]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH\\_FV\\_06-2017-Metilprednisolona.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_06-2017-Metilprednisolona.htm)
27. Nowak-Węgrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar;113(3):558–60.
28. Levy Y, Segal N, Nahum A, Marcus N, Garty B-Z. Hypersensitivity to methylprednisolone sodium succinate in children with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2(4):471–4.
29. Savvatanios S, Giavi S, Stefanaki E, Siragakos G, Manoussakis E, Papadopoulos NG. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):983–5.
30. Peanut, tree nut, and seed allergy: Clinical features - UpToDate [Internet]. [Consulta: 30 d'agost de 2017]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features?source=search\\_result&search=peanut+allergy&selectedTitle=2~65#H24](https://www.uptodate.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features?source=search_result&search=peanut+allergy&selectedTitle=2~65#H24)
31. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. European Commission. 2003 [Internet]. [Consulta: 30 d'agost de 2017]. Disponible a: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines\\_excipients\\_july\\_2013\\_rev\\_1.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_july_2013_rev_1.pdf)
32. What issues should be considered in patients with peanut allergy requiring a medicine containing soya?. Specialist Pharmacy Service. NHS [Internet]. [Consulta: 30 d'agost de 2017]. Disponible a: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-issues-should-be-considered-in-patients-with-peanut-allergy-requiring-a-medicine-containing-soya-2/>
33. CDC, Ncid. Vaccine Excipient & Media Summary - Excipients Included in U.S. Vaccines. CDC [Internet]. [Consulta: 30 d'agost de 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf>
34. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;133(6):1509–18.
35. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017. Campanya 2017-2018. Programa de vacunacions. Agència de Salut Pública de Catalunya. [Internet]. [Consulta: 18 d'octubre de 2017]. Disponible a: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut\\_responsiu/salutAZ/G/Grip/documents/arxiu/guia\\_tecnica\\_antigripal.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/G/Grip/documents/arxiu/guia_tecnica_antigripal.pdf)
36. Caubet J-C, Wang J. Current Understanding of Egg Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr;58(2):427–43.
37. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jul;29(4):312–34.
38. Pharmacist's role in managing special patient needs related to excipients. Ohio Northern University [Internet]. [Consulta: 13 de setembre de 2017]. Disponible a: <http://www.onu.edu/files/ceiliac.pdf>
39. Why can't all drugs be vegetarian? *BMJ.* 2014 [Internet]. Vol. 348, BMJ. 2014. [Consulta: 30 d'agost de 2017]. Disponible a: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/752705?path=/bmj/348/7944/Analysis.full.pdf>
40. Patel K. End the silence on animal products in drugs. *BMJ.* 2013 Feb 5;346(feb05 2):f722–f722.
41. Prescribing advice on animal derived medicines in Primary Care. Grater Glasgow and Clyde. NHS. 2016. [Internet]. [Consulta: 13 de setembre de 2017]. Disponible a: [http://www.ggcprecribing.org.uk/media/uploads/prescribing\\_resources/animal\\_derived\\_medicines\\_-\\_1609.pdf](http://www.ggcprecribing.org.uk/media/uploads/prescribing_resources/animal_derived_medicines_-_1609.pdf)
42. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jul 21;10(4):499–502.
43. 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 Jul 1;94(4):F236–40.
44. Marek E, Kraft WK. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014 Dec;76:90–7.
45. Medicamentos que contienen etanol y síntomas de intoxicación etílica. Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid. [Internet]. [Consulta: 18 de setembre de 2017]. Disponible a: <https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-19/3-Vol19n2mayo2012.pdf>

## A un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

- Guanfacina (Intuniv®) per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens i adolescents de 6 a 17 anys quan els estimulants no són adequats, no es toleren o han mostrat ser ineficaços.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- Brivudina (Nervinex®) i fluoropirimidines: toxicitat mortal per interacció farmacològica. Àcid valproic i gestació: malformacions congènites i trastorns del desenvolupament neurològic. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- Alertes de seguretat de fàrmacs. Newsletter 40 (novembre 2017). Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

### Recomanacions, avaluacions i guies

- Diabetis mellitus tipus 2. Nova eina d'ajuda a Decisions compartides. AQUAS.
- Noves consultes farmacoterapèutiques publicades al CIM Virtual del CedimCat, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals:
  - Evidència del suposat benefici dels suplementes de magnesi.
  - Tamoxifèn, psicofàrmacs i interacció via el CYP2D6.
  - Interacció farmacològica entre l'àcid fòlic i la lamotrigina.

Data de redacció: **Setembre 2017**

En el proper número: **Actualització en el tractament de la infecció per *Helicobacter pylori* de l'adult**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

