Kinder(-sicher) therapieren Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie

Nachmittag der Herstellung in der Krankenhausapotheke
8.2.2023

Dr. Julia Haering-Zahn
Kinder- und Jugendklinik
Zentrale für klinische Studien in der Pädiatrie

Friedrich-Alexander-Universität
Medizinische Fakultät

Universitätsklinikum
Erlangen

Disclaimer/Interessenkonflikt

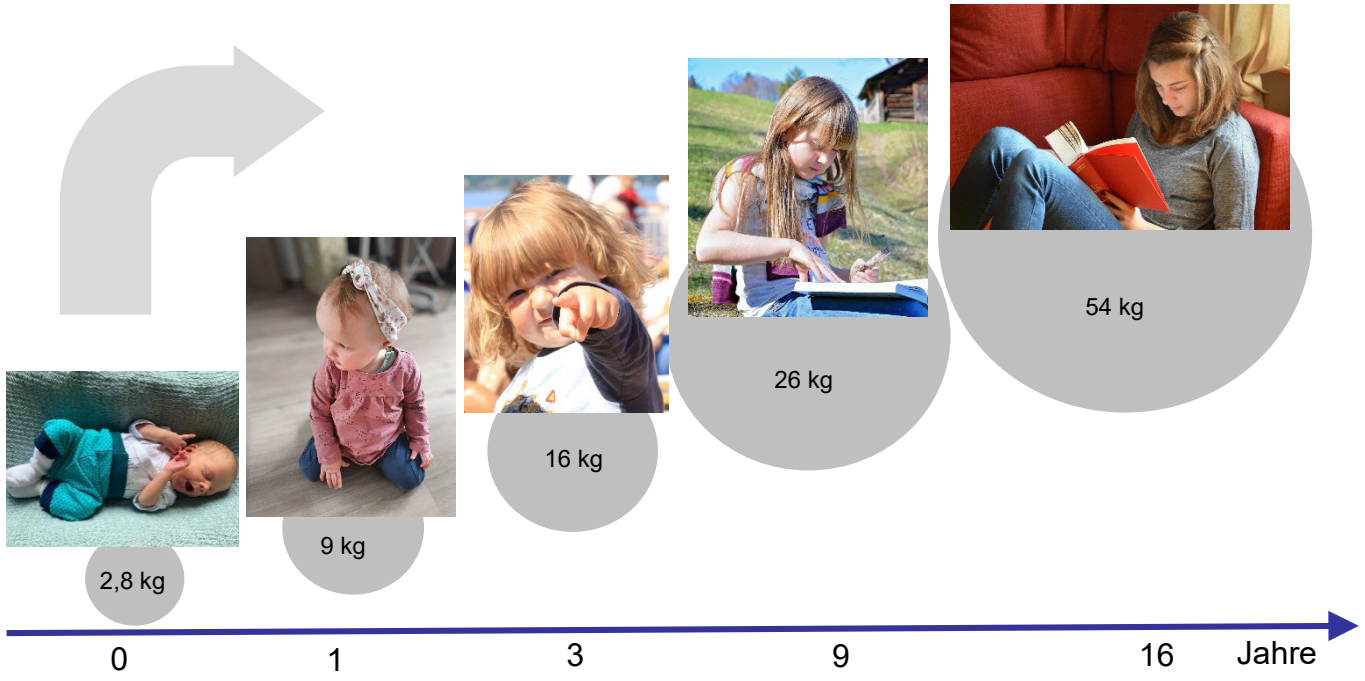
- Disclaimer: Ich bin im Projektteam des Kinderformularium.DE.
  Die Entwicklung und Etablierung der Datenbank wird durch öffentliche Mittel vom Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen des Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland gefördert.*
- Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

*Förderkennzeichen: PaedDos1: 2516ATS002; PaedDos2: 2519ATS006; PaedDos3: 2522ATS002.

Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen.

- Heterogene Patientenpopulation
- Kontinuierliche Änderungen der Pharmakokinetik (PK), Pharmako-dynamik (PD), Eigenschaften, etc.
- Altersabhängige Anforderungen an die Arzneimittelherapie



Bildnachweis: Privat und Pixabay

Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie

Dosis

Studien für **richtige Dosis** in den Altersgruppen notwendig

	Neu-geborene (bis 28 Tage)	Säuglinge, Kleinkinder (1 Monat bis 2 Jahre)	Vorschul-kinder (3 bis 7 Jahre)	Kinder (8 bis 11 Jahre)	Jugendliche (12 bis 16 Jahre)	Erwachsene
Theophyllin (mg / kg / Tag)	2	24	24	20	18	12
Piperacillin (mg / kg / Tag)	100 bzw. 200					

Darreichungsform

Müssen altersgerecht sein

Bestmögliche Darreichungsform wählen (Beispiele)

TK-Report. Vortrag Antje Neubert. 2022.

Inhalte

1. Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie
   - Beispiele aus der Pharmakokinetik
   - Off-Label-Use
   - EU-Kinderarzneimittelverordnung
   - Manipulationen von Arzneimitteln
2. Hilfestellungen für den Alltag
   - Kinderformularium.DE
   - ADKA PÄD i.v.
   - Gemeinsames Projekt Pädiatrieausschuss/Kinderformularium
   - Weitere Datenbanken

© Pixabay

Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie

Pharmakokinetik

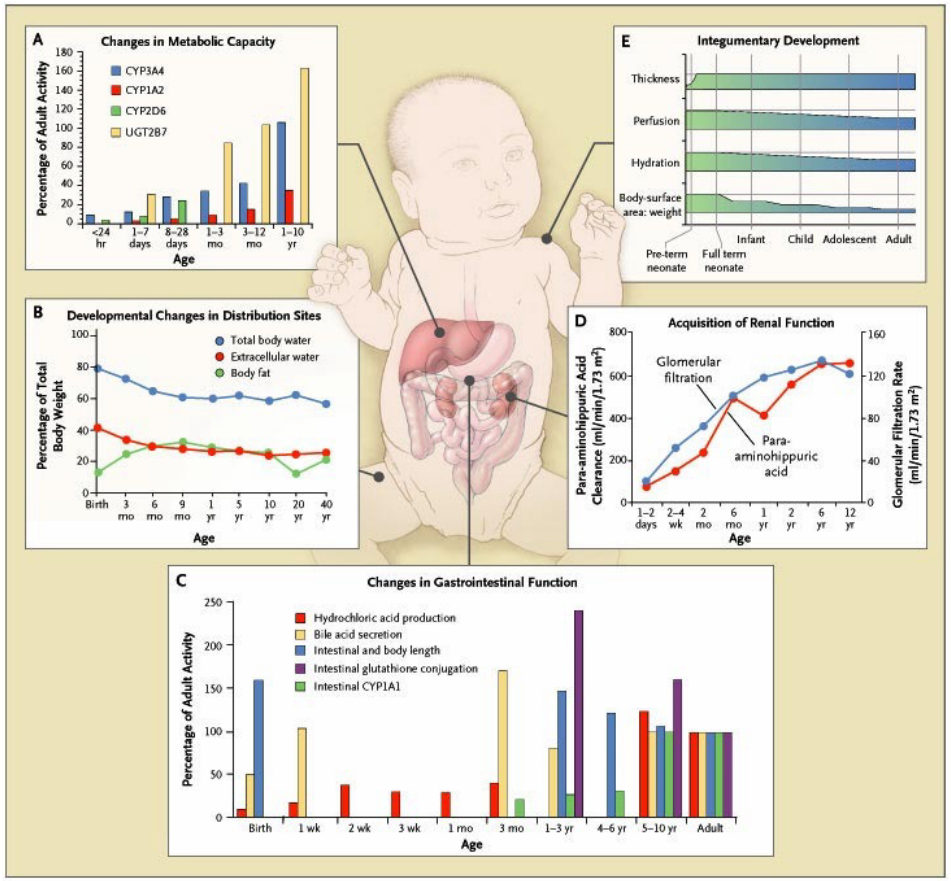
L IBERATION

A BSORPTION

D ISTRIBUTION

M ETABOLISM

E XCRETION



Kearns, Gregory L et al. The New England journal of medicine vol. 349,12 (2003): 1157-67.

Pharmakodynamik

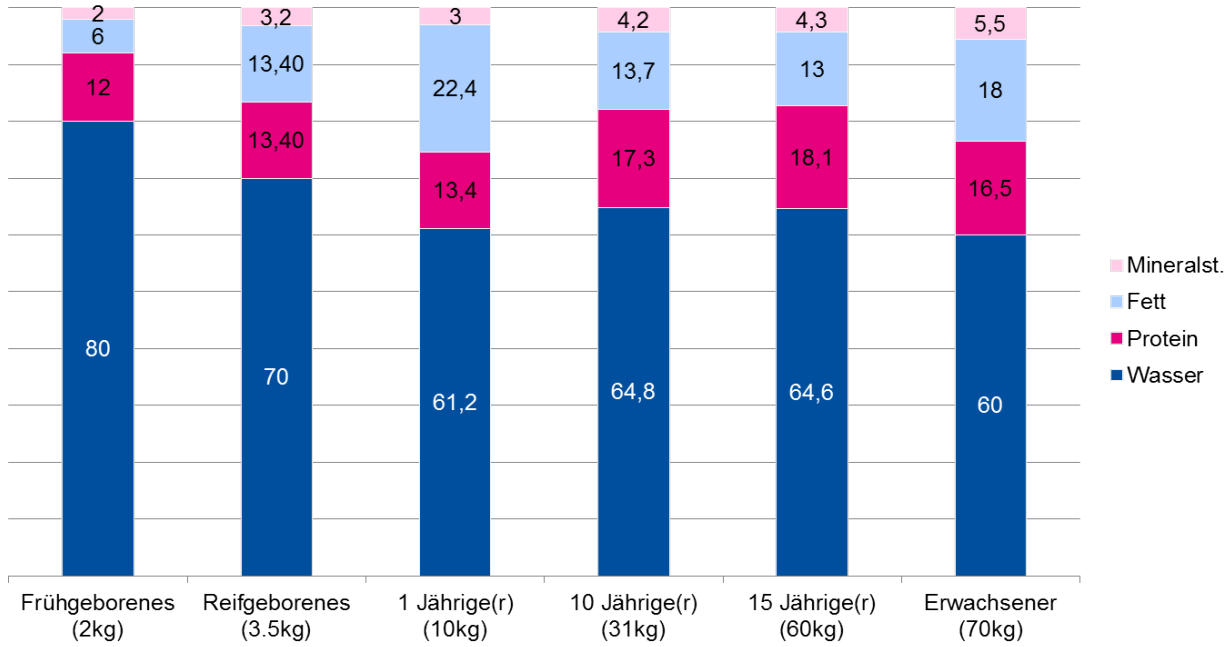
„PD-Orphans“

Verteilungsräume

- Unterschiedliche Verteilungsvolumina je nach Altersgruppe
  - Früh- und Neugeborene: proportional höherer Anteil an Gesamtkörperwasser pro kgKG
  - Größeres Verteilungsvolumen (Vd) für hydrophile Arzneistoffe
  - Niedrigrigere Plasmakonzentrationen hydrophyiler Arzneistoffe bei gewichtsbasierter Verabreichung

➢ Einfluss auf Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Körperzusammensetzungen im Laufe der kindlichen Entwicklung

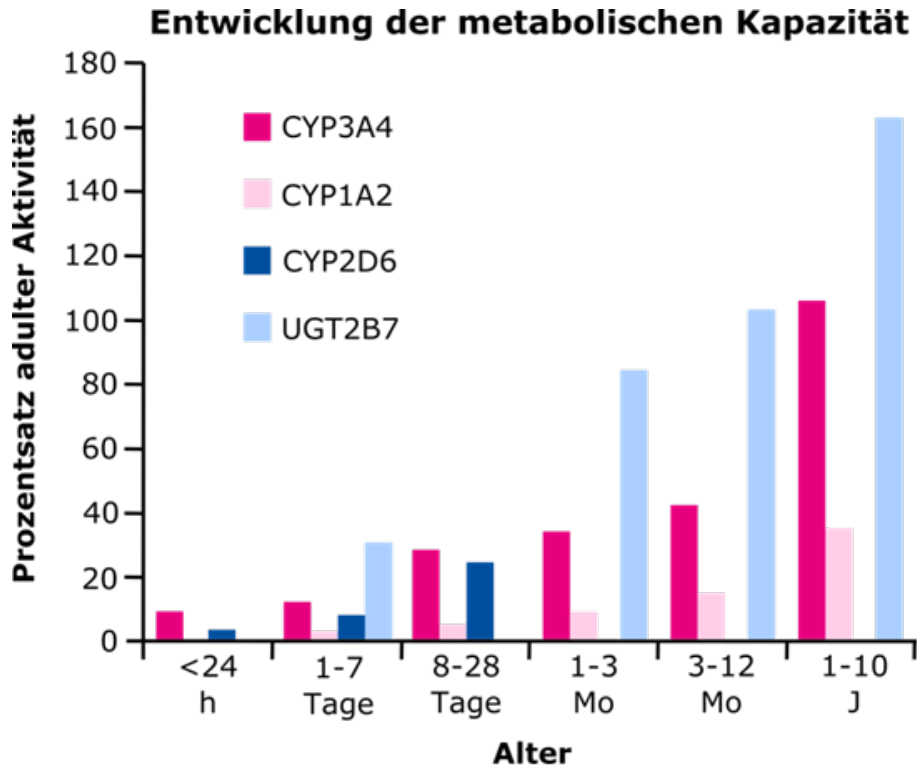


Nach Puig M *Nutrition in Pediatrics ed. 2* 1996

van den Anker, John et al Journal of clinical pharmacology vol. 58 Suppl 10 (2018)

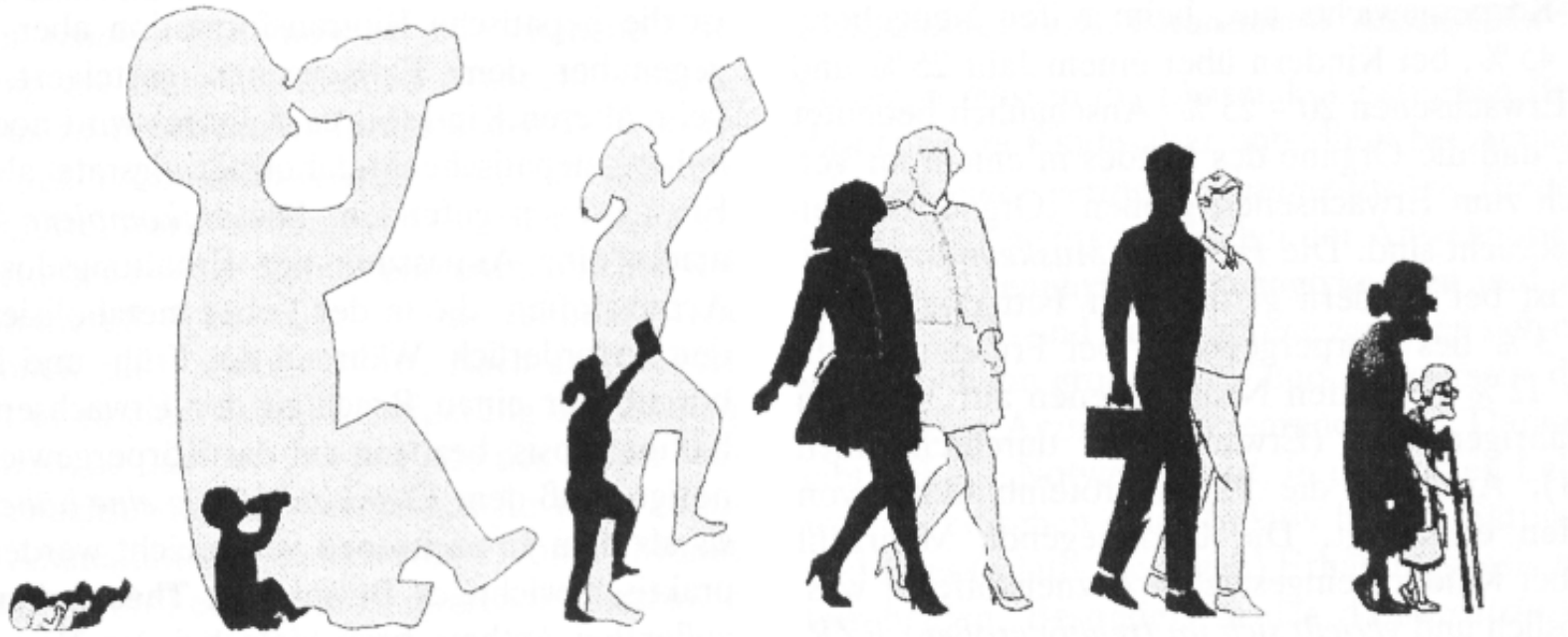
Metabolisierung

- Hepatische Durchblutung ↓
- **Phase-I-Reaktionen** (Funktionalisierungsreaktionen)
  - Leberenzymkapazität ↓
    - CYP 450-Aktivität ca. 50% beim Neugeborenen
      - CYP3A4: betrifft 50–60% aller Arzneistoffe
      - Keine/wenig Expression beim Fötus, Erhöhung nach Geburt
      - Erwachsenenlevel ab ca. >1 Jahr
- **Phase-II–Reaktionen** (Konjugationsreaktionen)
  - Hydroxylierungs- und Glucuronidierungsschwäche
- Gesteigerte Biotransformation nach 1. Monat



Nach Kearns, G.L. et al. The New England journal of medicine vol. 349,12 (2003): 1157-67.

Gesamtkörperclearance: renale und hepatische Elimination



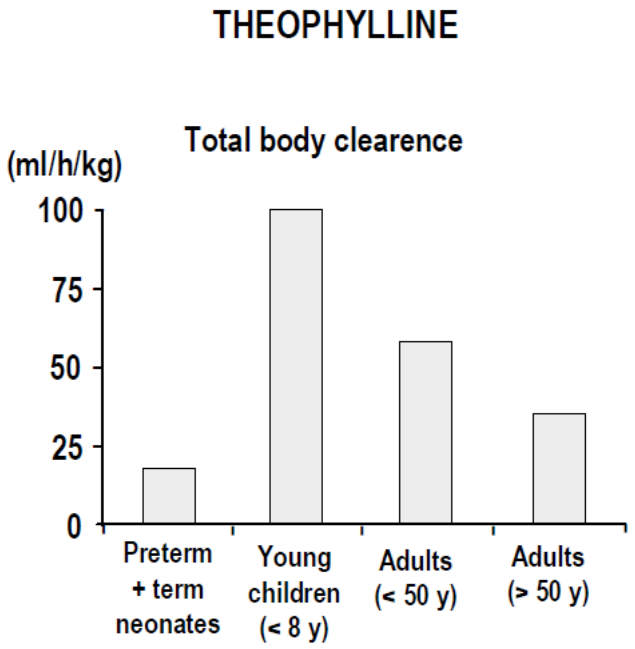
Gesamtkörperclearance

Gesamtkörpervolumen

Neugeborenes	Säugling/ Kleinkind	Kind	Jugendliche	Erwachsener	Seniorin
0-28 Tage	1-24 Monate	2-11 Jahre	12-17 Jahre	18-65 Jahre	66-95 Jahre

Lemmer, Brune: Pharmakotherapie, 13.Auflage, Springer Verlag, 2007
https://www.lzg.nrw.de/_php/login/dl.php?u=/_media/pdf/service/Pub/2015_df/lzg-nrw_arzneitherapie_kinder_jugendliche.pdf

Therapeutische Konsequenzen
Beispiel Theophyllin



Empfohlene Tagesdosen:

Früh– und Neugeborenen	2 mg/kg
Kleinkinder	24 mg/kg
Erwachsene	12 mg/kg

< 6 Monate: off-label

Die Clearance folgt keiner linearen Entwicklung → keine lineare Dosisadaption.

https://www.lzg.nrw.de/_php/login/dl.php?u=/_media/pdf/service/Pub/2015_df/lzg-nrw_arzneitherapie_kinder_jugendliche.pdf

Was bedeutet off-label?

- Zulassung: Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit
- Off-label: Medikament wird außerhalb der Zulassung eingesetzt
  - Indikation
  - Alter
  - Dosierung
  - Darreichungsform
  - Applikationsweg

Off-label Prävalenzen in der Pädiatrie

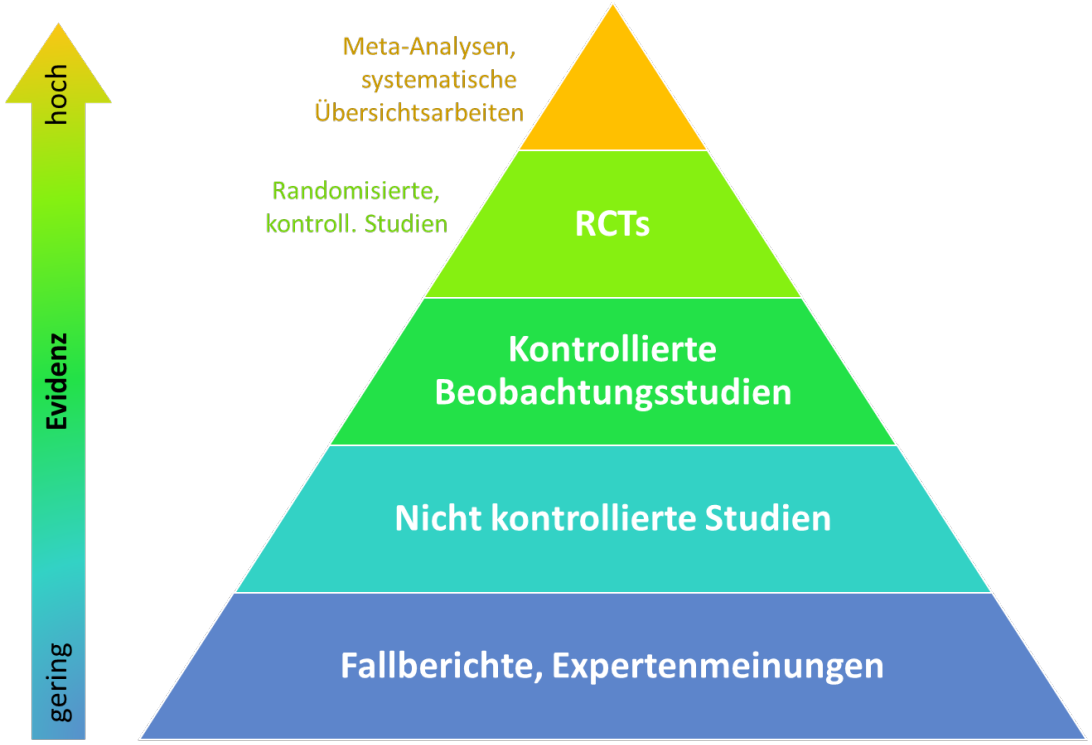
Stationär: bis 90%
Ambulant: bis 64%

Kimland & Odlind, 2012; Magalhaes et al., 2015

Off-label = off-evidence ?

- Fallberichte/Studien vorhanden → Evidenz ? (z.B. für Dosisfindung)
- Nutzen-Risiko-Verhältnis muss nach aktuellem Stand der Wissenschaft individuell abgewogen werden
- CAVE: bei Off-label-Einsatz ist Arzneimittel nicht für diese Population erforscht und entwickelt worden
  - Keine altersentsprechenden Darreichungsformen
  - Ungeeignete Hilfsstoffe
  - Fehlende systematische Pharmakovigilanz

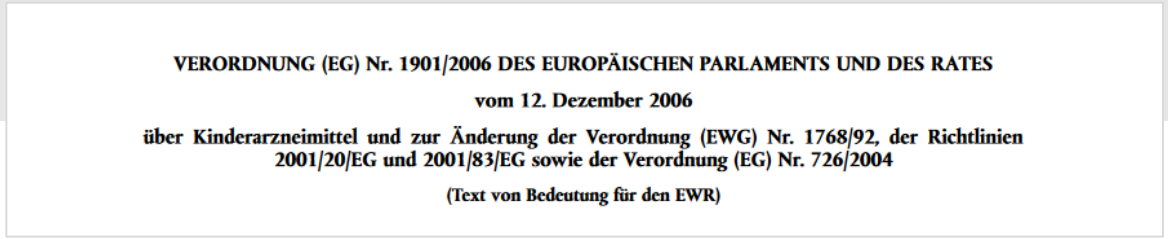
➢ **Risiko für UAW und Medikationsfehler ↑**



© J. Haering-Zahn

Fortescue, E.B., et al. Pediatrics, 2003. 111(4 Pt 1): p. 722-9; Standing, J.F. and Tuleu C. Int J Pharm, 2005. 300(1-2): 56-66. Kaushal R, et al. JAMA. 2001;285(16):2114-20.

EU-Kinderarzneimittel Verordnung



VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 12. Dezember 2006

über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

(Text von Bedeutung für den EWR)

Ziele der Paediatric Regulation

- Optimierung der medizinischen Versorgung der Kinder und Jugendlichen durch
  - **Entwicklung und Zugänglichkeit** von pädiatrischen Arzneimitteln / Informationen in Europa
  - Umsetzung mittels **Anreizen und Verpflichtungen** für Hersteller
    - PIP (Paediatric Investigation Plan)
    - PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization)
  - **Sicherheit von Arzneimitteln** ↑

Metzner D. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Fortbildung/Vortraege/TS/2019/Kinderarzneimittel.pdf. AkdÄ Mitgliederversammlung.2 1.11.2019

PUMA = Paediatric Use Marketing Authorisation

Zulassung eines für Erwachsene bereits auf dem Markt befindlichen Produktes für die Anwendung bei Kindern u. Jugendlichen

- Erst 6 PUMA-Zulassungen seit 2007
- Entwicklungskosten ↑
- Kosten für PUMA-Arzneimittel im Vgl. zu Generikum ↑
- Bewertung G-BA: häufig „Zusatznutzen nicht belegt“

Tabelle 1. Präparate, die über das PUMA-Verfahren in Deutschland seit 2007 zugelassen wurden.

Wirkstoff (Handelsname)	Darreichungsform	Indikation, Altersangabe
Midazolam (Buccolam®)	Oromukosale Lösung	Akute Krampfanfälle, ab 3 Monaten bis 18 Jahre
Propranololhydrochlorid (Hemangiol®)	Lösung zum Einnehmen	Hämangiom (proliferativ), ab 5 Wochen bis 5 Monate
Glycopyrroniumbromid (Sialanar®)	Lösung zum Einnehmen	Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss), ab 3 Jahren
Hydrocortison (Alkindi®)	Granulat in Kapsel	Nebenniereninsuffizienz, ab Geburt
Melatonin (Slenyto®)	Retardtablette	Schlafstörungen bei Autismus-Spektrum-Störungen, ab 2 Jahren
Vigabatrin (Kigabeq®)	Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen	West-Syndrom, resistent fokale Epilepsie, ab 1 Monat bis 7 Jahre

Neuraxpharm. Fachinformation BUCCOLAM Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle. 03/2021; Pierre Fabre Dermo-Kosmetik. Fachinformation HEMANGIOL 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 11/2019; Proveca Pharma Limited. Fachinformation Sialanar® 320 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen. 07/2020; Diurnal Europe B.V. Fachinformation Alkindi 0,5 mg/-, 1 mg/-, 2 mg/-, 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln. 10/2019; Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH. Fachinformation Slenyto 5 mg/10 mg Retardtabletten. 05/202; Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Kigabeq 100mg/500mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. 08/2020

Off-label wenn zugelassene Alternative verfügbar

1 von 3 Neonatologen nutzt off-label, obwohl zugelassene Präparate vorhanden sind

Indication	Product Approved in the Indication/Price in €	Alternative Product, Not Approved in the Indication/Price in €	Price Increase Not Approved to Approved in the Indication
PDA	Pedea® 16.22 €/mg	Caldolor® 0.04 €/mg	×405
apnea of prematurity	Peyona® 0.86 €/mg	caffeine citrate 0.0005 €/mg	×1720
hemangioma	Hemangiol® 0.56 €/mg	propanolol 0.015 €/mg	×37

PUMA

PDA: persistent ductus arteriosus.

Veldmann et al. Pharmacy, 2022

Was ist ein altersgerechtes Arzneimittel?

„Ein Arzneimittel, das aufgrund seiner pharmazeutischen Konzeption für die Verwendung in der/den Zielaltersgruppe(n) geeignet ist."

EMA. Guidelines on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.

- Formulierungsentwicklung umfasst Aspekte wie
  - **Dosisflexibilität**
    - z.B. an Körpergewicht, -oberfläche
  - **Sicherheit** der Hilfsstoffe
  - **Fähigkeiten** des Patienten
    - z.B. Schluckbarkeit
  - **Akzeptanz** durch den Patienten
    - z.B. Geschmack, Volumen

Orubu ESF, Duncan J, Tuleu C, et al. Arch Dis Child 2022;107:317–322.

Verfügbarkeit altersgerechter Arzneimittel

- Für Kinder < 6 Jahren liegen die meisten Wirkstoffe der *Essential Medicines List* der WHO **nicht** als altersgerechte Darreichungsform (DRF) vor
- Je jünger das Kind, desto weniger altersgerechte DRF liegen vor:
  - Neugeborene (0 bis 27 Tage): 15%
  - Schulkinder (6 bis 11 Jahre): 77%

Original research

WHO essential medicines for children 2011–2019: age-appropriateness of enteral formulations

Ebiowei Samuel F Orubu [1], Jennifer Duncan,[2] Catherine Tuleu,[3] Mark A Turner [4,5] Anthony Nunn[6,7]

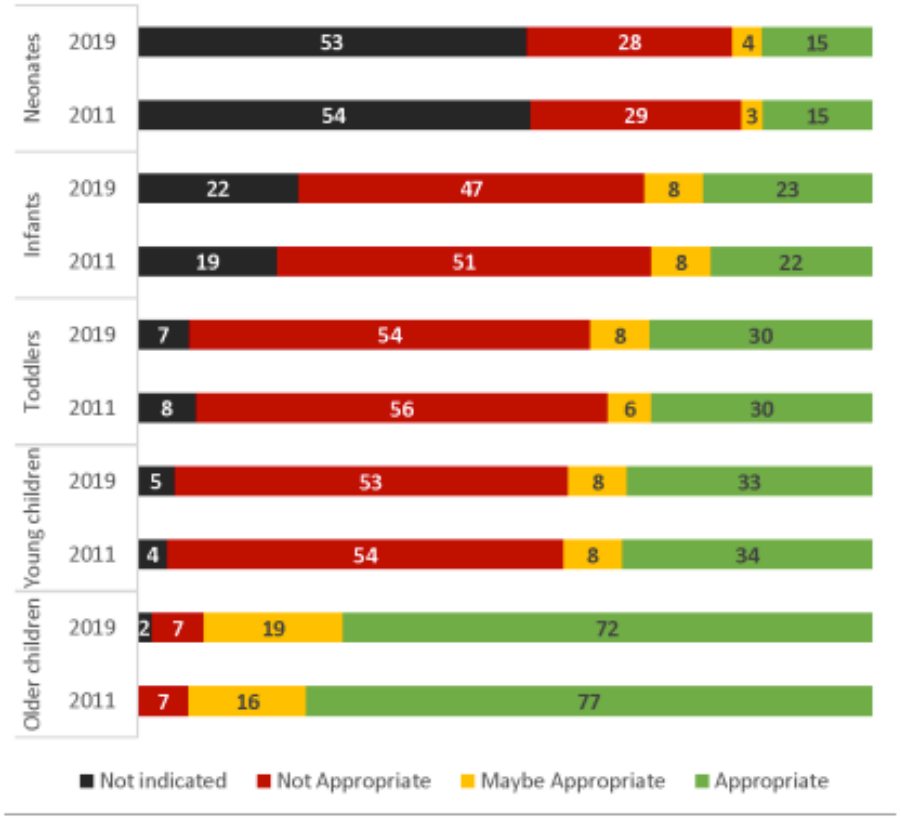


Figure 1 The age-appropriateness (%) of enteric medicines included in the Essential Medicine List for children, 2011 and 2019 for each of five age groups in children <12 years old (figure created by the authors/ ESFO. Permission to reuse this image is affirmed by the authors).

Orubu ESF, Duncan J, Tuleu C, et al. Arch Dis Child 2022;107:317–322.

Was ist ein altersgerechtes Arzneimittel?

„Ein Arzneimittel, das aufgrund seiner pharmazeutischen Konzeption für die Verwendung in der/den Zielaltersgruppe(n) geeignet ist."

EMA. Guidelines on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.

- Formulierungsentwicklung umfasst Aspekte wie
  - **Dosisflexibilität**
    - z.B. an Körpergewicht, -oberfläche
  - **Sicherheit** der Hilfsstoffe
  - **Fähigkeiten** des Patienten
    - z.B. Schluckbarkeit
  - **Akzeptanz** durch den Patienten
    - z.B. Geschmack, Volumen

X

Kein altersgerechtes Fertigarzneimittel verfügbar

- ➢ Adhoc Manipulation (z.B. Teilen, Mörsern *at bedside*)
- ➢ Individuelle Rezepturherstellung

Orubu ESF, Duncan J, Tuleu C, et al. Arch Dis Child 2022;107:317–322.

Arzneimittel-Manipulationen
Status Quo in einer Universitätskinderklinik

Definition

Physikalische Veränderung eines Fertigarzneimittels vor der Verabreichung

- zum Extrahieren eines Anteils der Gesamtdosis
- zur Modifizierung der Darreichungsform

European Medicines Agency. EMA/CHMP/QWP/805880/2012, Rev. 2. London, UK, 2014

Off-label-Manipulation: Mindestens einer der durchgeführten Schritte entspricht nicht den Angaben in der Fachinformation.

Gefährdung der Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierungsexaktheit

Zahn, J., et al. Pharmaceutics, 2020. 12(6). Bilder privat,

Arzneimittel-Manipulationen
Methodik

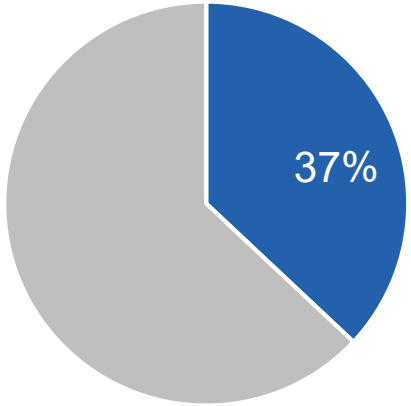
Studiendesign	Prospektive Beobachtungsstudie auf 2 pädiatrischen Allgemeinstationen
Studienpopulation	Patienten von 0 – 17 Jahre mit oraler Medikation
Studienzeitraum	5 Monate (Januar bis Mai 2019)
Methodik	• Direkte Beobachtung der arzneimittelbezogenen Handlungen der Pflegekräfte auf Station • Charakterisierung der Manipulationen, u.a. nach Häufigkeit, Zulassung, Vermeidbarkeit

Zahn, J., et al. Pharmaceutics, 2020. 12(6).

Arzneimittel-Manipulationen
Ergebnisse - Deskriptiv

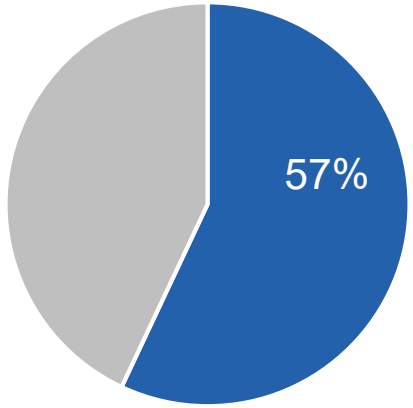
Manipulationen/ Stellprozesse

(237/640)



Patienten mit Manipulation/ Patienten gesamt

(110/193)

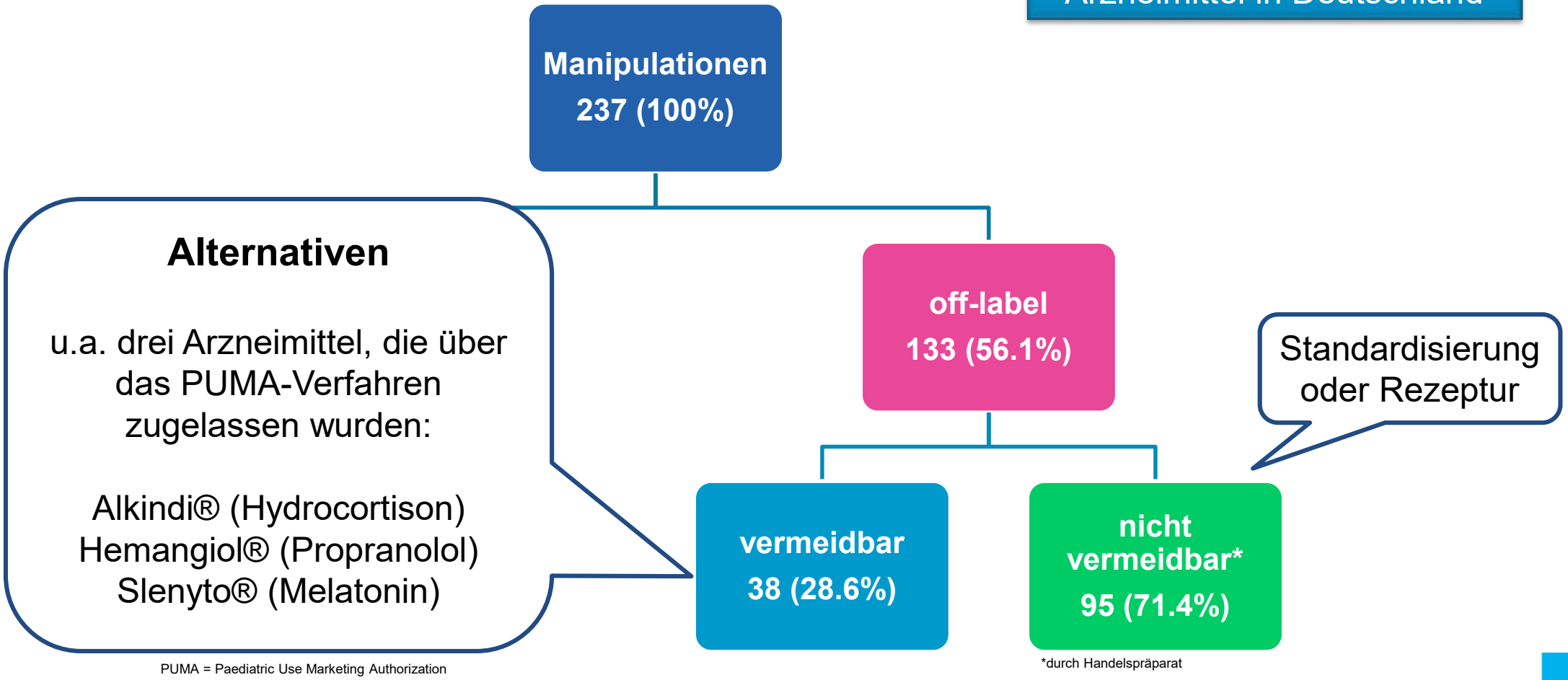


- Jüngeres Alter (p<0.022)
- Längerer stationärer Aufenthalt (p<0.005)

Modifiziert nach Zahn, J., et al. Pharmaceutics, 2020. 12(6).

Arzneimittel-Manipulationen
Zulassung vs. Vermeidbarkeit

Bestätigung des Mangels zugelassener, kindgerechter Arzneimittel in Deutschland



PUMA = Paediatric Use Marketing Authorization

*durch Handelspräparat

Modifiziert nach Zahn, J., et al. Pharmaceutics, 2020. 12(6).

Inhalte

1. Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakotherapie
   - Beispiele aus der Pharmakokinetik
   - Off-Label-Use
   - EU-Kinderarzneimittelverordnung
   - Manipulationen von Arzneimitteln
2. **Hilfestellungen für den Alltag**
   - Kinderformularium.DE
   - ADKA PÄD i.v.
   - Gemeinsames Projekt Pädiatrieausschuss/Kinderformularium
   - Weitere Datenbanken

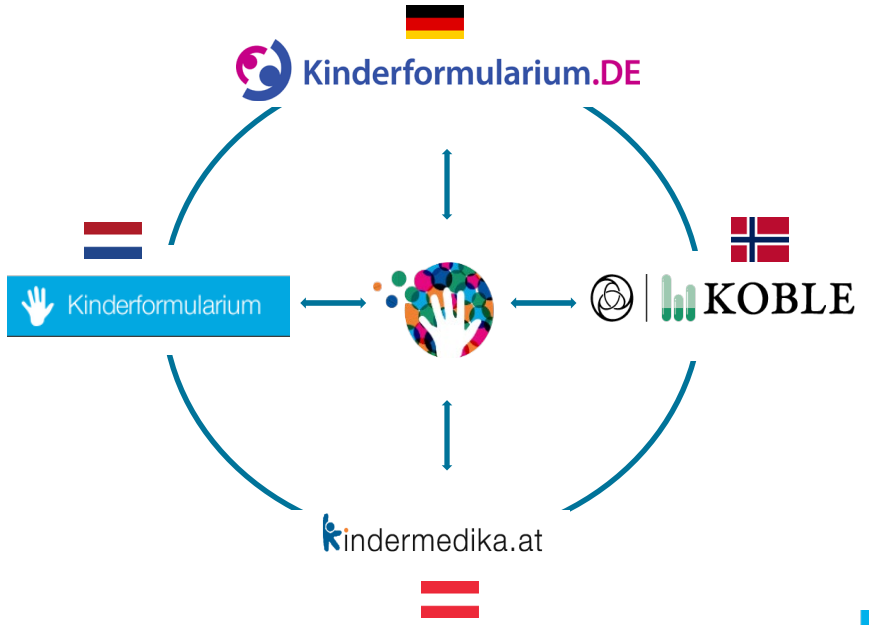
© Pixabay

Evidenzbasierte Dosisdatenbank für Arzneimittel in der Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland

Kinderformularium.DE

- Evidenzbasierte Arzneimittelinformationen (n=548)
- Kostenfreier Zugang
- Für medizinisches und pharm. Fachpersonal
- Entwicklung von BMG gefördert (2016 – 2022)
- Entwicklung und Betrieb durch Team am Universitätsklinikum Erlangen
- Nationaler Expertenbeirat
- Internationale Zusammenarbeit/Editorial Board

Gefördert durch:
Bundesministerium für Gesundheit
aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages
AKTIONSPLAN ZUR VERBESSERUNG DER ARZNEIMITTEL THERAPIESICHERHEIT IN DEUTSCHLAND



Rechercheprozess der Dosierungen

Off-label = Off-Evidence ?

Literaturbewertung

- Daten zur Wirkung/Sicherheit?
- Pharmakokinetische Daten?
- „Richtige“ Dosis?

Dokumentation der Nutzen-/ Risikobewertung

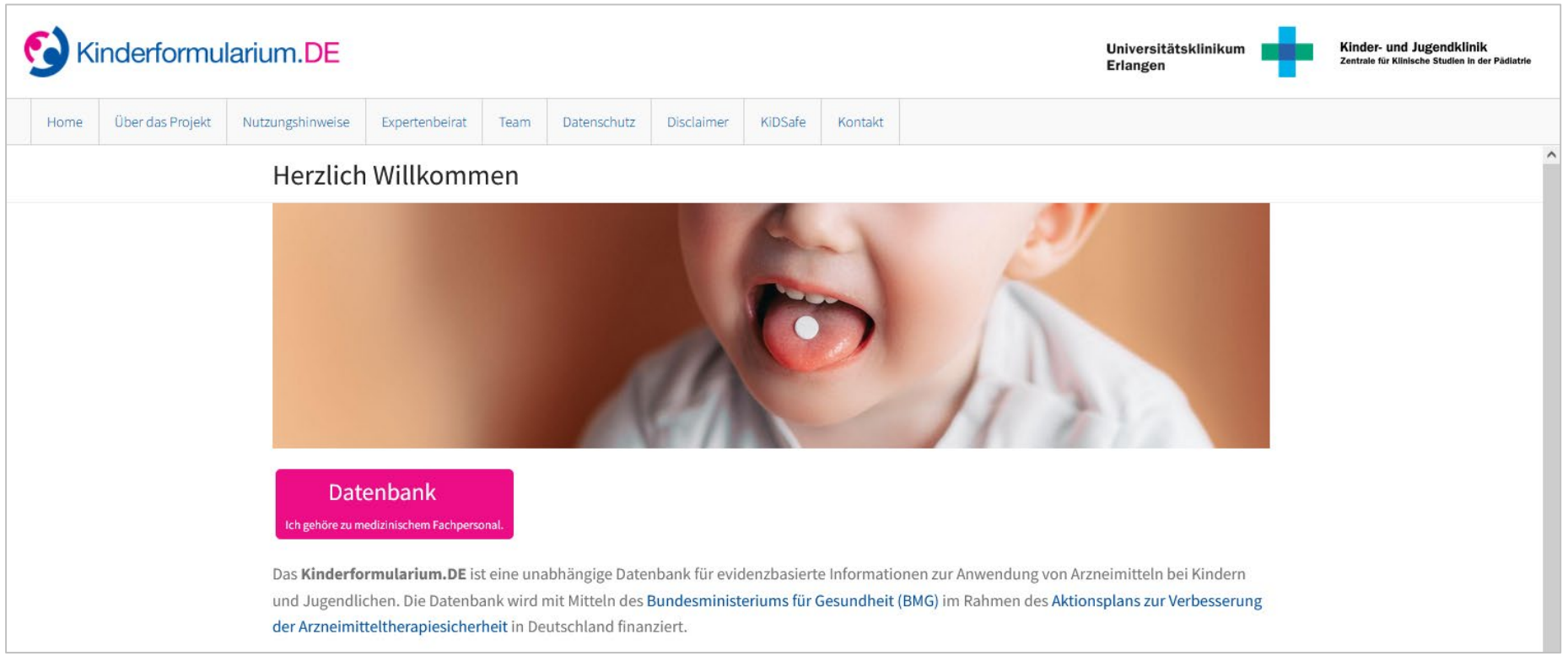
- Zusammenfassung relevanter Studienergebnisse
- Fachliche Diskussion
- Dosierungsvorschlag
- Peer-Review-Prozess

Bewertung durch Editorial Board

- Ergänzung der wissenschaftlichen Dokumentation durch klinische Expertise

Kinderformularium.DE

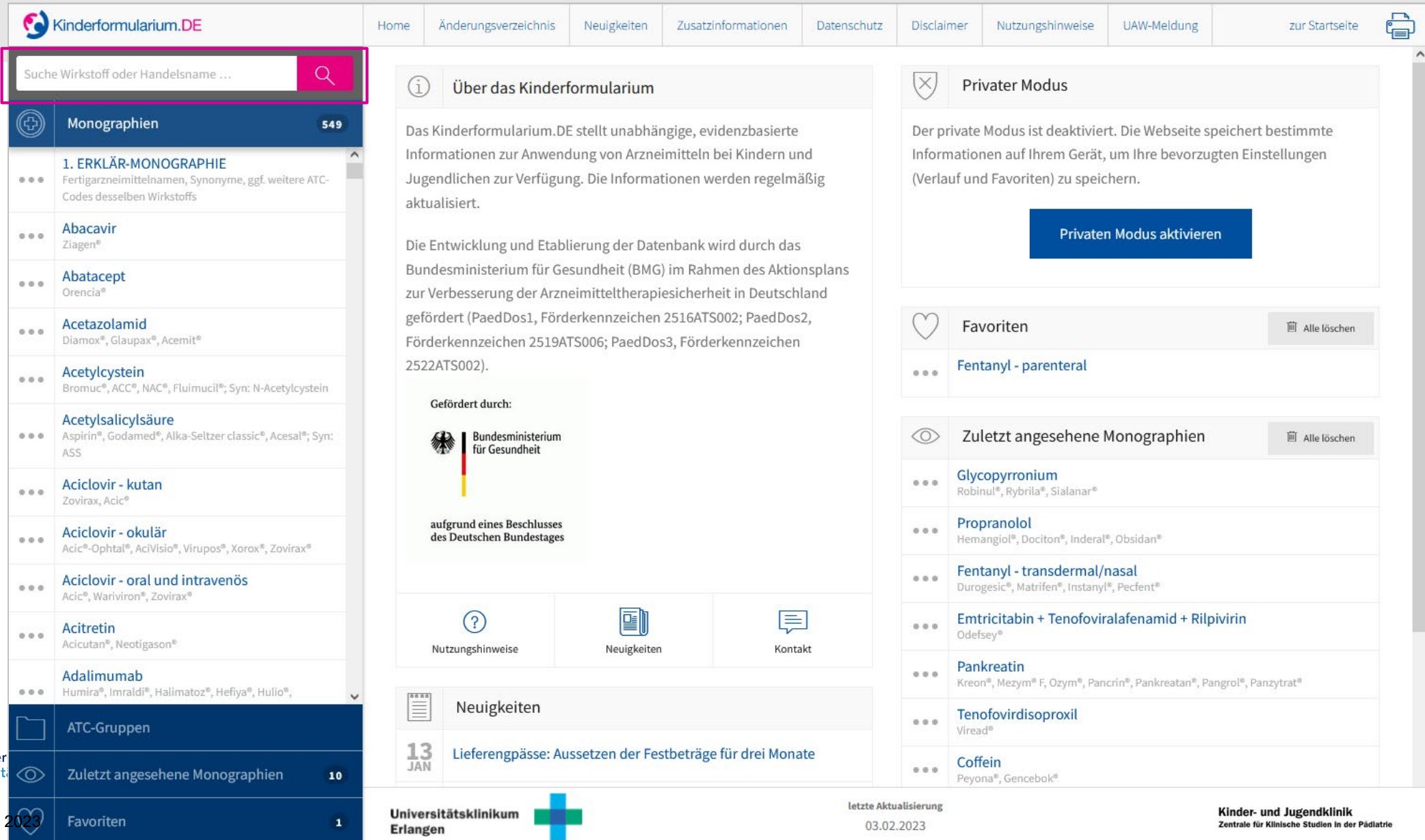
- seit Januar 2021: Freier Zugang für medizinisches/pharmazeutisches Fachpersonal



www.kinderformularium.de

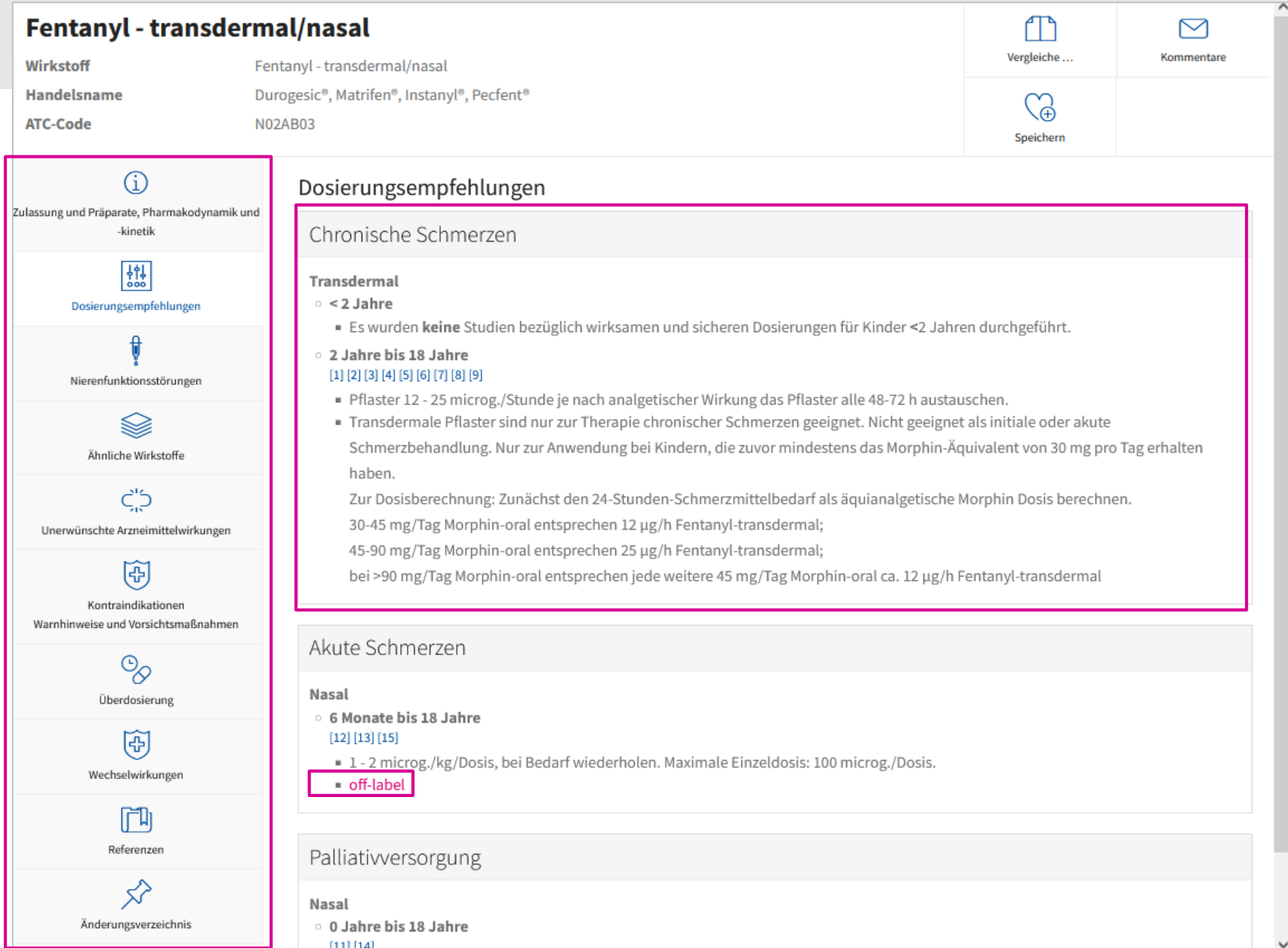
Datenbank

- Suche nach Wirkstoff, Handelsname, Synonym



Wirkstoffmonographie

- Dosierungsempfehlungen nach Indikation, Applikationsweg und Altersgruppe
- Spezifische Cave-Information
- Weitere Menüpunkte, z.B. Zulassung, ähnliche Wirkstoffe, UAW, KI, WW
- Off-label Hinweis
- Referenzangaben



Präparate-Abschnitt

- Kurzübersicht DRF und Stärken im Handel
- Umrechnungsfaktoren
- Tabelle mit Auswahl an Handelspräparaten
  - Problematische Hilfsstoffe
  - Sondengängigkeit/Teilbarkeit
  - Aroma
  - Schulungsmaterial
  - Anwendungshinweise
  - Altersangabe

Glycopyrronium

Präparate im Handel

Lösung zum Einnehmen (Glycopyrroniumbromid) 200 µg/mL, 400 µg/mL *(Cave: Auf den Verpackungen von Sialanar und Rybrila bezieht sich die Wirkstärke jeweils auf Glycopyrronium als Reinstoff (320 µg/mL bzw. 160 µg/mL).)*
Injektionslösung (Glycopyrroniumbromid) 200 µg/mL

320 µg (0,32 mg) Glycopyrronium ≙ 400 µg (0,4 mg) Glycopyrroniumbromid ≙ 1 ml (Sialanar®)
Umrechnungsfaktor: Glycopyrronium x 1,25 = Glycopyrroniumbromid

Präparate im Handel:

Präparat	Darreichungsform	Stärke (Glycopyrroniumbromid)	Applikationsweg	Problematische Hilfsstoffe	Aroma	Anwendungshinweis	Schulungsmaterial	Altersangabe
Sialanar® 320 µg/ml	Lösung zum Einnehmen	400 µg/mL[Sp]	oral	Natriumbenzoat (2,3 mg/mL) Propylenglykol (Aroma)	Himbeere	Einnahme mind. 1 h vor oder max. 2 h nach einer Mahlzeit. In gleichbleibenden Zeitabständen zu den Mahlzeiten einnehmen. Fettreiche Nahrungsmittel vermeiden. Ist aufgrund der speziellen Bedürfnisse des Kindes eine gleichzeitige Einnahme mit Nahrung erforderlich, sollte die Einnahme des Arzneimittels immer während der Mahlzeiten erfolgen. Verabreichung gemäß Fachinformation.	Checkliste Merkblatt	ab 3 Jahren
Rybrila 160 Mikrogramm/ml	Lösung zum Einnehmen	200 µg/mL	oral	Sorbitol (250 mg/mL)	Erdbeere		Checkliste Merkblatt	ab 3 Jahren

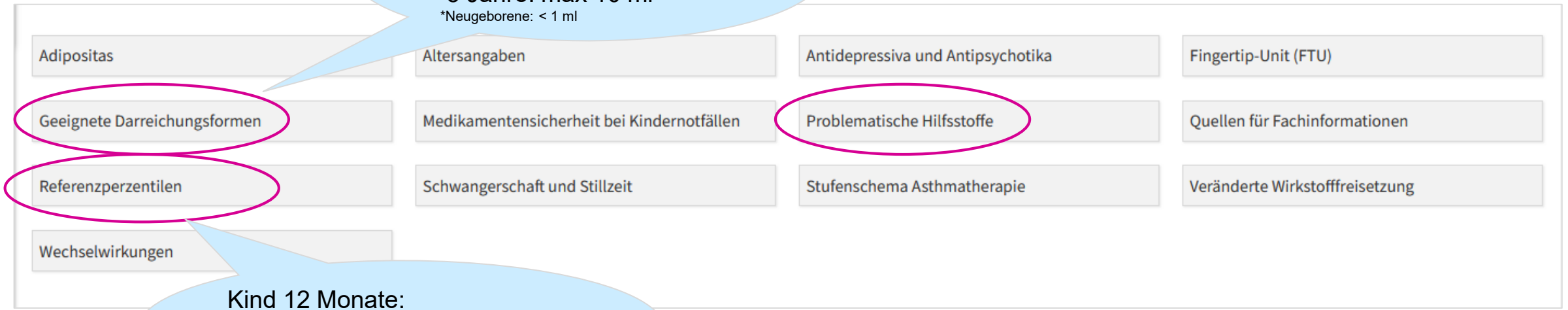
Wie kann das Kinderformularium in Bezug auf die Rezeptur helfen?

- Plausibilitätsprüfung
  - Indikation/Altersgruppe/Dosierung
  - Verweis auf NRF-Rezepturen
  - Eignung Hilfsstoffe/Darreichungsform/ Applikationsvolumen
  - Referenzperzentilen

→ Wirkstoffmonographien

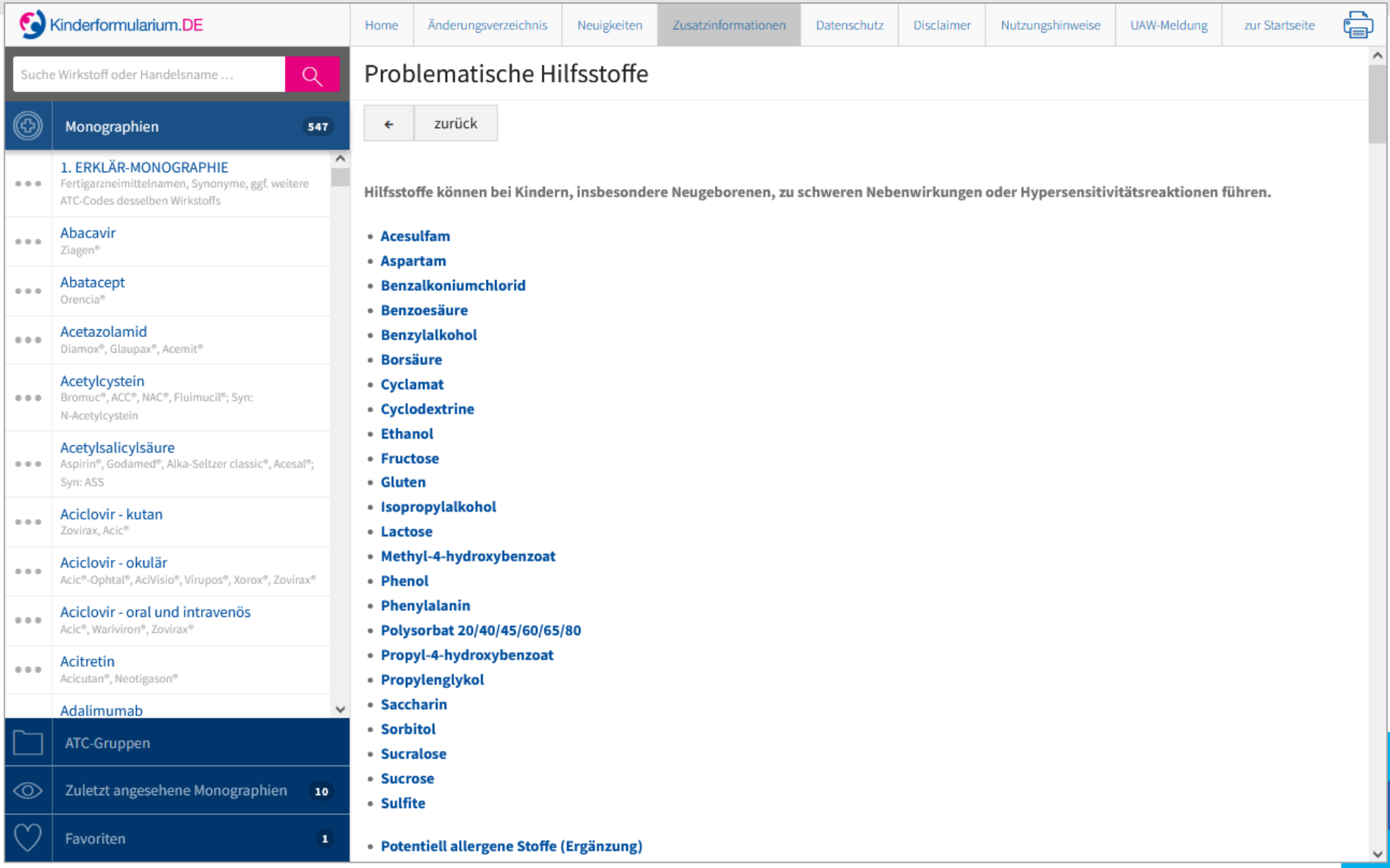
→ Zusatzinformationen

Volumina p.o.-Verabreichung
<5 Jahre*: max 5 ml
>5 Jahre: max 10 ml
*Neugeborene: < 1 ml



Kind 12 Monate:
Größe (cm): ♂: 76,63 ♀: 75,09
Gewicht (kg): ♂: 10,03 ♀: 9,34

Wie kann das Kinderformularium in Bezug auf die Rezeptur helfen?
Problematische Hilfsstoffe



Wie kann das Kinderformularium in Bezug auf die Rezeptur helfen?
Problematische Hilfsstoffe

Propylenglykol

zurück

Stand der Information: 26.10.2022

Synonyme: $C_3H_8O_2$, Propylenglycolum PhEur, Propylenglycol, E1520, Propan-1,2-diol, 1,2-Propylenglycol

Hintergrund:
Propylenglykol ist eine klare, farblose, viskose Flüssigkeit, hygroskopisch und mischbar mit Wasser [1]. Propylenglykol wird als Lösungsmittel in oralen, topischen und parenteralen Arzneimitteln verwendet, häufig für Stoffe, die in Wasser nicht gut löslich sind, z. B. Phenobarbital und Diazepam und/oder als Konservierungsstoff. Es wird auch häufig in injizierbaren Multivitamin-Konzentraten verwendet [2].

Propylenglykol wird teilweise unverändert über die Nieren ausgeschieden und teilweise in der Leber metabolisiert. In der Leber wird Propylenglykol über die Alkohol-Dehydrogenase zu Laktat, Pyruvat und letztendlich zu CO_2 und Wasser verstoffwechselt [1].

Problematik:
Kinder <5 Jahre verfügen über einen unausgereiften Metabolismus (Alkoholdehydrogenase) und Kinder <1 Jahr über eine unausgereifte Nierenfunktion, sodass es zu einer Akkumulation von Propylenglykol im Körper kommen kann [2,3].

Für Neugeborene wurde eine deutlich längere Halbwertszeit im Vergleich zu Erwachsenen ermittelt (16,9 h vs. 5 h) [2]. Die renale Clearance von Propylenglykol bei Früh- und Neugeborenen ist geringer als bei Erwachsenen (15 % vs. 45 %) [3].

Bei *peroraler, parenteraler, kutanter* Anwendung:
Die wichtigste toxische Wirkung ist die Depression des zentralen Nervensystems [2].

Empfehlungen:
Bei *oraler, parenteraler und kutaner* Anwendung:
Produkte, die hohe Mengen an Propylenglykol enthalten, sollten Kinder <4 Jahren nicht verabreicht werden [2].

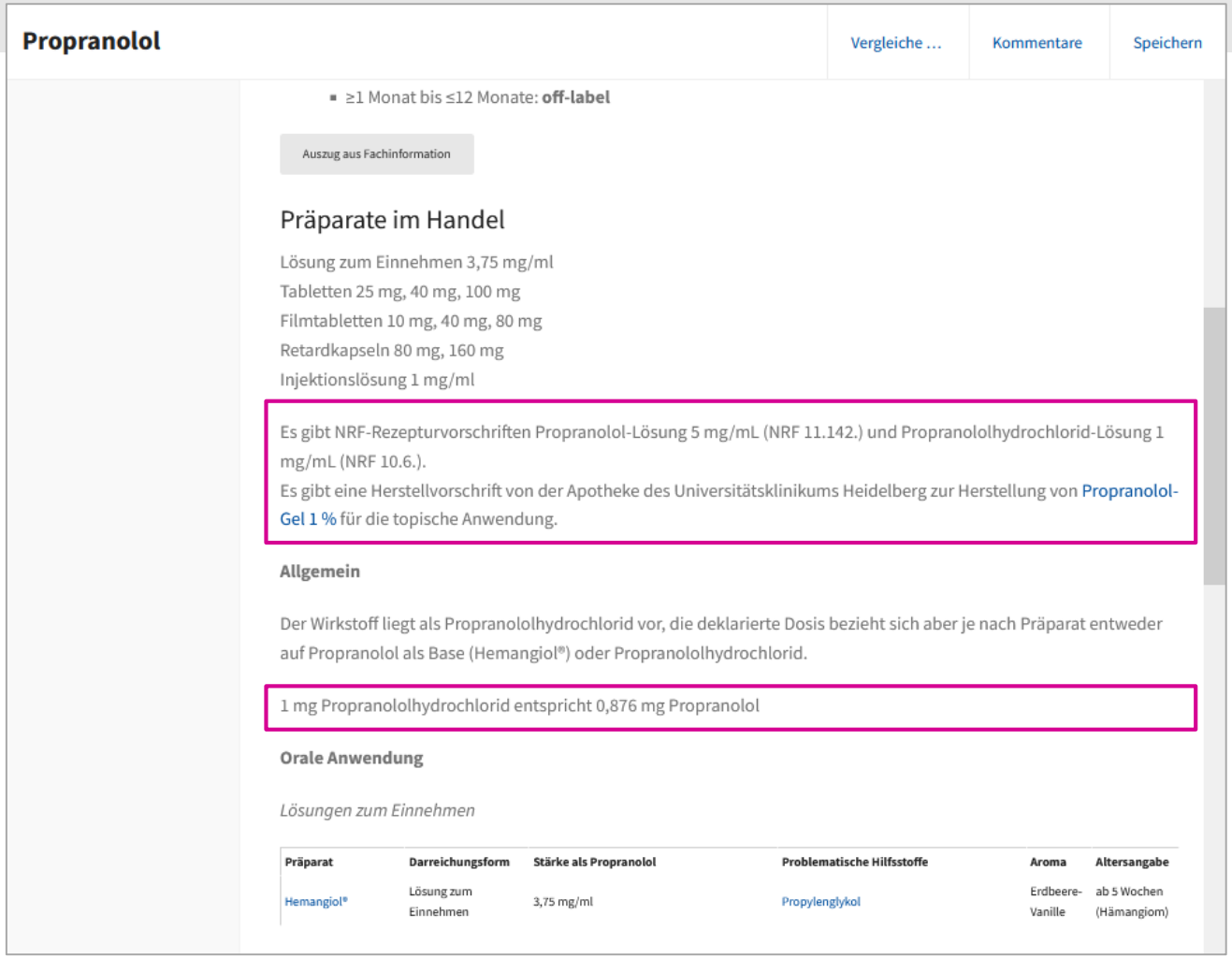
Die folgenden Grenzwerte gelten unabhängig von der Dauer und der Art der Verabreichung als sicher [3]:

Früh- und Neugeborene (<4 Wochen)	<1 mg/kg/Tag
≥1 Monat bis <4 Jahre	<50 mg/kg/Tag
≥5 Jahre	<500 mg/kg/Tag

Auszug aus Kinderformularium.DE. Zusatzinformationen. Aufgerufen am 23.01.2023

Wie kann das Kinderformularium in Bezug auf die Rezeptur helfen?

- Verlinkung zu NRF-Rezepturen (Ziffer) im Präparate-Abschnitt
- Umrechnungsfaktor Salz/Base



Propranolol Vergleiche … Kommentare Speichern

- ≥1 Monat bis ≤12 Monate: **off-label**

Auszug aus Fachinformation

Präparate im Handel

Lösung zum Einnehmen 3,75 mg/ml
Tabletten 25 mg, 40 mg, 100 mg
Filmtabletten 10 mg, 40 mg, 80 mg
Retardkapseln 80 mg, 160 mg
Injektionslösung 1 mg/ml

Es gibt NRF-Rezepturvorschriften Propranolol-Lösung 5 mg/mL (NRF 11.142.) und Propranololhydrochlorid-Lösung 1 mg/mL (NRF 10.6.).
Es gibt eine Herstellvorschrift von der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg zur Herstellung von Propranolol-Gel 1 % für die topische Anwendung.

Allgemein

Der Wirkstoff liegt als Propranololhydrochlorid vor, die deklarierte Dosis bezieht sich aber je nach Präparat entweder auf Propranolol als Base (Hemangiol®) oder Propranololhydrochlorid.

1 mg Propranololhydrochlorid entspricht 0,876 mg Propranolol

Orale Anwendung

Lösungen zum Einnehmen

Präparat	Darreichungsform	Stärke als Propranolol	Problematische Hilfsstoffe	Aroma	Altersangabe
Hemangiol®	Lösung zum Einnehmen	3,75 mg/ml	Propylenglykol	Erdbeere-Vanille	ab 5 Wochen (Hämangiom)

News im Kinderformularium

- Links zu weiterführenden Quellen bei pädiatrisch relevanten Neuigkeiten

Lieferschwierigkeiten von Paracetamol-Suppositorien

12 Dezember 2022

Wirkstoff: Paracetamol

Paracetamolhaltige kindgerechte Darreichungsformen sind weiterhin von erheblichen Lieferschwierigkeiten betroffen. Neben den Fiebersäften sind auch Paracetamol-Zäpfchen für Kinder teilweise Mangelware.

Als Fertigarzneimittel im Handel sind die Wirkstärken 75, 125, 250, 500 und 1000 mg als Suppositorien, die für folgende Altersgruppen zugelassen sind:
75 mg: ab 0 Monaten, ≥3 kg
125 mg: ab 6 Monaten, ≥7 kg
250 mg: ab 2 Jahren, ≥13 kg
500 mg: ab 8 Jahren, ≥26 kg
1000 mg: ab 12 Jahren, ≥43 kg

Falls pädiatrische Wirkstärken nicht beschaffbar sind, können als vorübergehende Maßnahme Zäpfchen als Rezeptur durch die Apotheke hergestellt werden.

Dafür stellt das DAC/NRF folgende Rezepturhinweise zur Verfügung:

- Niedrig dosierte Zäpfchen für die Pädiatrie aus Rezeptursubstanz
- "Verdünnung" höher dosierter Erwachsenen-Zäpfchen (500 mg oder 1000 mg) mit Hartfett

Im stationären Setting werden für Früh- und Neugeborene meist Paracetamol-Zäpfchen in Stärken von 40 mg und 60 mg als Dosis benötigt, im ambulanten Bereich meist 75 mg, 125 mg und 250 mg.

Referenzen:

DAC/NRF (Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium): Rezepturhinweise: Paracetamol, 3.2. Rektale Anwendung: Zäpfchen, aufgerufen am 08.12.2022

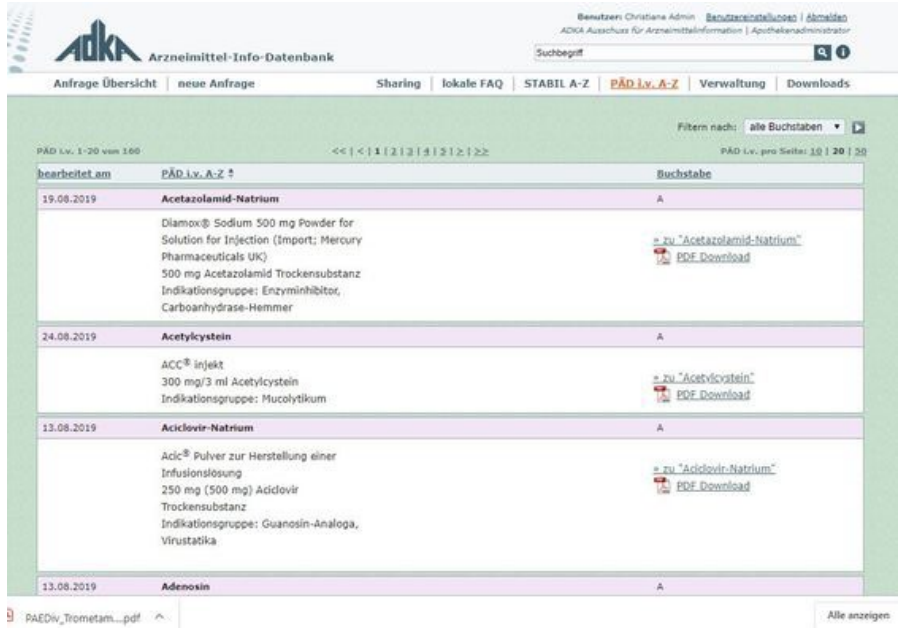
ADKA PÄD i.v.

Die ADKA PÄD i.v.-Datenbank

PÄD i.v. in der AM-Info-DB

Hilfestellung für Arzneimittel zur intravenösen Anwendung

- Zusatzmodul zur ADKA AM-Info-DB (kostenpflichtig)
- > 180 Monographien
  - allgemeine Angaben (wie z. B. enthaltene Hilfsstoffe, pH-Wert, Osmolarität bzw. Osmolalität)
  - Applikation und Stabilität (Zubereitung, maximale Konzentration, chemisch-physikalische Stabilität, Injektion bzw. Infusionsdauer)
  - Angaben aus Fachinformationen oder med.-wiss. Abteilungen der Hersteller, englischsprachige Literatur als Ergänzung



https://aminfo.adka.de/adka-datenbanken/adka-paed-iv-datenbank/

Zusammenarbeit ADKA Pädiatrieausschuss & Kinderformularium
Bezugsgrößenkennzeichnung

Problemhintergrund

Tabelle 1. Dosierungstabelle für Kinder und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion

Gewicht	Dosisstufe 1	Dosisstufe 2	Dosisstufe 3	Dosisstufe 4	Dosisstufe 5
kg	(~ 12,8 µg/kg)[1]	(~ 25,6 µg/kg)[1]	(~ 38,4 µg/kg)[1]	(~ 51,2 µg/kg)[1]	(~ 64 µg/kg)[1]
	ml	ml	ml	ml	ml
13–17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
18–22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
23–27	1	2	3	4	5*
28–32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33–37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
38–42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43–47	1,8	3,6	5,4	6*	6
≥ 48	2	4	6*	6	6

[1] bezieht sich auf µg/kg Glycopyrronium
* Höchste Einzeldosis in diesem Gewichtsbereich

Dosisbezug: Glycopyrroniumbromid

Glycopyrronium als Base

PUMA-Zulassung 2016

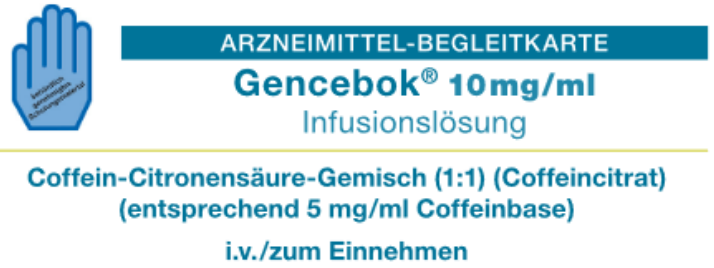
Fachinformation: Proveca. Sialanar ® 320 Mikrogramm/ml Lösung zum Einnehmen. 09/22.
Bildnachweis: https://www.proveca.com/products/sialanar/. https://www.esteve.com/de/produkte/robinul.

Zusammenarbeit ADKA Pädiatrieausschuss & Kinderformularium

Bezugsgrößenkennzeichnung

Problemhintergrund

- Bezugsgrößen der Wirkstoffe können sich je nach Handelspräparat/Rezeptursubstanz unterscheiden
- Beispiele:
  - Sildenafil: Revatio®: -citrat; Dosisbezug: Sildenafil (als Base) (1,4:1)
  - Coffein: Peyona®: -citrat; Gencebok®: Coffein-Citronensäure-Gemisch
  - Glycopyrronium: Robinul®: -bromid; Sialanar®: Glycopyrronium (als Base) (1,25:1)



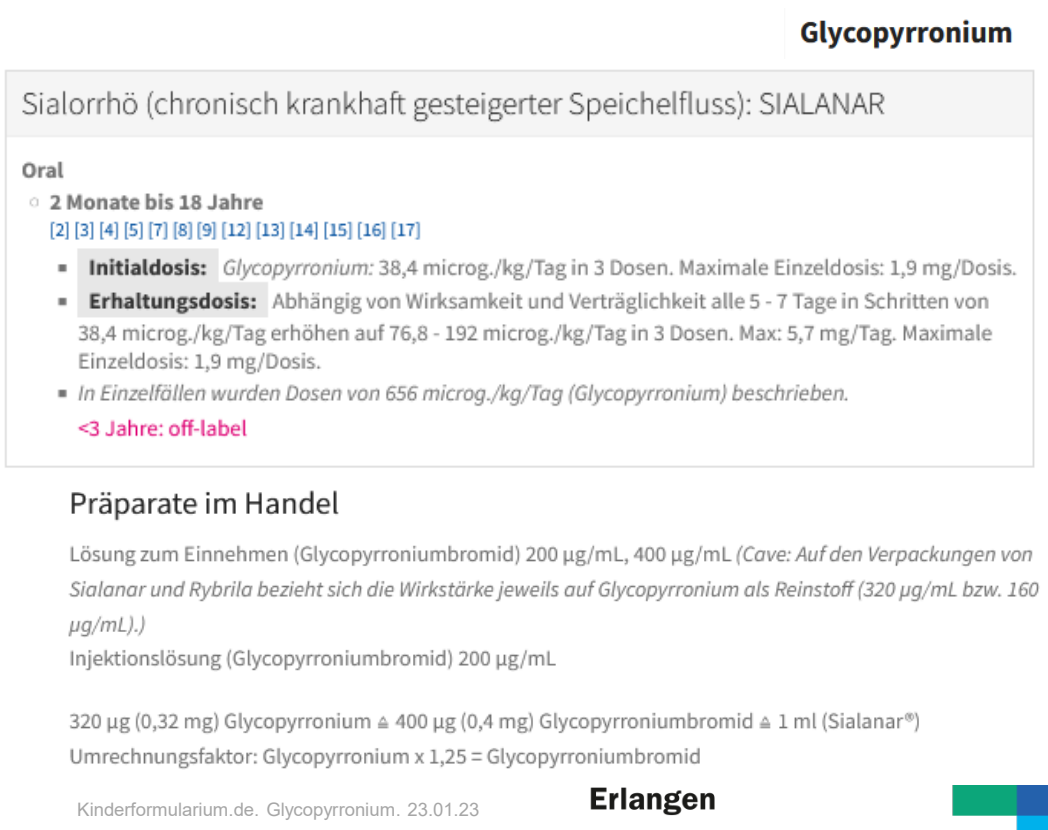
➢ Problematisch bei Dosisverordnung und Rezepturherstellung

➢ **CAVE: Über- oder Unterdosierung möglich!**

Zusammenarbeit ADKA Pädiatrieausschuss & Kinderformularium
Bezugsgrößenkennzeichnung

- Gemeinsames Ziel

1. **Erstellung einer Prioritätsliste** für relevante Wirkstoffe (z.B. anhand Häufigkeit der Rezepturherstellung, Umrechnungsfaktoren, Vorhandensein verschiedener Salze)
2. **Kennzeichnung** aller relevanten Wirkstoffe im Kinderformularium
   - Auf Dosierungsebene
   - Im Präparate-Abschnitt (mit Umrechnungsfaktor, Bezug Fertigarzneimittel)
   - ➢ Bewusstsein für Problematik stärken
   - ➢ *ongoing*



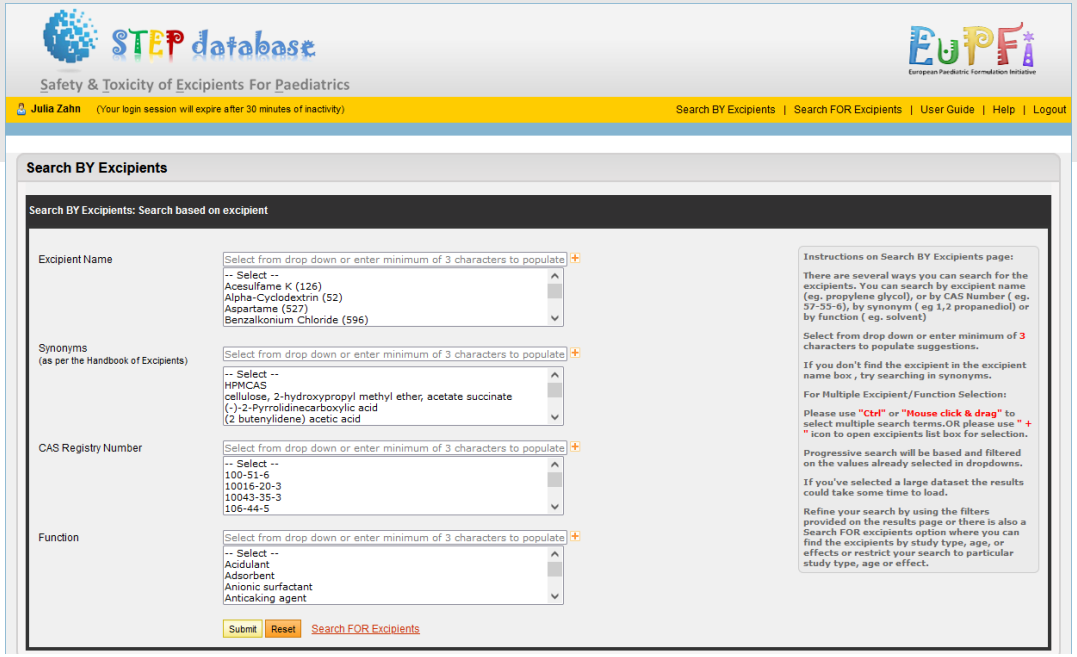
Weitere Datenbanken

- Rezepturen: **PaedForm** (European Paediatrc Formulary)
  - Frei verfügbare Sammlung von Magistralrezepturen
  - Bereitstellung qualitativ hochwertiger Rezepturen, wenn keine zugelassene Alternative verfügbar ist
  - Aktuelle Rezepturen
    - HCT 0,5 mg/ml oral solution
    - Sotalol HCl 20 mg/mL oral solution
    - Phosphat 60 mg/mL oral solution
    - Simple syrup (preservative-free)
    - Chloralhydrat 100 mg/ml oral solution *(draft)*

https://paedform.edqm.eu/home

Weitere Datenbanken

- Hilfsstoffe: **STEP Database**
  (Safety & Toxicity of Excipients For Paediatrics)
  - Kostenlose Informationen zur Sicherheit und Toxizität von Hilfsstoffen
  - Basierend auf Daten aus klinischen Studien
  - Beispiel Propylenglykol:



Clinical Data (165) | Non Clinical Data (250) | Invitro Data (173) | Regulatory & other information (51) | Reviews (94)

Different colors indicates Unique References

Show/Hide Clinical Columns | Clear All Filters on Clinical Data | Export Filtered Clinical Data

Ref ID	Excipient Name	Study Type	Age Category	Age	Age Units	Gender	Route of Exposure or A
--Select--	--Select--	--Select--	--Select--	--Select--	--Select--	--Select--	--Select--
255	Propylene Glycol	Case Study	Infants and toddlers (28 days (...More)	49	Days	Female	Oral
262	Propylene Glycol	Survey	Adolescents (12 to 16-18 years(...More)	15 to 17	Years	Male and Female	Topical
285	Propylene Glycol	Clinical Study	Term newborn infants (0 to 27 (...More)	8	Days	Male and Female	Parenteral
285	Propylene Glycol	Clinical Study	Infants and toddlers (28 days (...More)	10	Months	Male and Female	Parenteral

https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi/

Zusammenfassung

- Hohe Komplexität pädiatrischer Dosierung und Arzneimittelanwendung
  - Spezielle Anforderungen an Darreichungsform, Applikationsart/-volumen und Hilfsstoffe für jeweilige Altersgruppe
- Trotz regulatorischer Maßnahmen besteht immer noch Mangel an kindgerechten, zugelassenen Arzneimitteln
- Off-label-Therapie und individuelle Rezepturanfertigungen unverzichtbar
- Therapie nach Stand der Wissenschaft (wenn vorhanden, zugelassene Alternative einsetzen)
- Hilfestellungen durch Datenbanken

Kinderformularium.DE

Die ADKA PÄD i.v.-Datenbank
PÄD i.v. in der AM-Info-DB

EUROPEAN PAEDIATRIC FORMULARY

STEP database

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Kontakt: julia.haering-zahn@uk-erlangen.de