

# Securing the reduction of the dosage, case of the preparatory pharmacy of CHU Blida.

## Sécurisation de la réduction du dosage, cas du préparatoire de la pharmacie du CHU Blida.

S. Djermoune<sup>1</sup>, O. Benaziz<sup>1</sup>, N. Ayachi<sup>2</sup>, K. Zabari<sup>3</sup>, N. Hariti<sup>3</sup>, Y. Ayoune<sup>3</sup>, F.Z. Ghanassi<sup>4</sup>, L. Kedji<sup>5</sup>

1: Pharmacie galénique CHU Blida

2 : CHU Blida

3 : Pharmacie galénique Blida

4 : Service pharmacie galénique CHU Mustapha Bacha

5 : Service pédiatrie CHU Blida

### ABSTRACT

The prescription of unregistered or used drugs outside of official recommendations remains a vital gesture to pediatric practice and is not considered inappropriate, incorrect or inappropriate use of medication. However, the percentage of non-official prescriptions and unregistered drugs with adverse effects is between 23% and 60%. Therefore, a feasibility study of the grinding or opening of the capsule should be undertaken before each compounding of capsules at reduced dosage from prescribed medicinal products in the form of tablets or capsules. The objective of our study is to apply the methods of securing master preparations in the form of capsules in the preparatory pharmacy of CHU Blida. In fact, it must be verified that the medicinal product does not contain PAs with a narrow therapeutic threshold that the dry dosage form is authorized for grinding or opening, that grinding does not risk altering the stability of the medicinal product because of sensitivity, from his PA to climatic conditions. In addition, it should be checked with the attending physician that the patient does not have an intolerance to the known effectors not recommended in children. Finally, we have obtained a non-exhaustive list of medicines in the form of tablets or capsules currently available on the Algerian market that can be ground or opened in order to dilute them to obtain a reduced dosage (Tab.1). These specialties for which an adjustment of the dosage is prescribed belong to the following therapeutic classes: Cardiology and angiology (31.82%), steroidal anti-inflammatory drugs (AIS) (18.19%) and nonsteroidal drugs (NSAIDs) (4.54%), antimicrobials (18.19%), Gastro-Entero-Hépatologie (9.09%), neurology-psychiatry (9.09%), anti-psoriatic (4.54%) and hypo-uricemic (4.54%).

### KEYWORDS:

Tablets, capsules, dosage reduction, preventable medication errors, off-label

### RÉSUMÉ

La prescription de médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles reste un geste vital à la pratique des pédiatres et n'est pas considérée comme une utilisation inappropriée, incorrecte ou impropre des médicaments. Cependant le pourcentage de prescriptions hors recommandations officielles et de médicaments non enregistrés impliquant des effets indésirables sont entre 23% et 60%. Par conséquent, une étude de faisabilité du broyage ou de l'ouverture de la gélule doit être entreprise avant chaque préparation magistrale de gélules au dosage réduit à partir de spécialités médicamenteuses prescrites sous forme de comprimés ou de gélules. L'objectif de notre étude est d'appliquer les modalités de sécurisation des préparations magistrales sous forme de gélules au préparatoire de la pharmacie du CHU Blida. En effet, il faut vérifier que le médicament ne renferme pas de PA à seuil thérapeutique étroit que la forme galénique sèche est autorisée au broyage ou à l'ouverture, que le broyage ne risque pas d'altérer la stabilité du médicament pour cause de sensibilité de son PA aux conditions climatiques. En outre, il faut vérifier avec le médecin traitant que le patient ne présente pas une intolérance aux excipients à effet notoire déconseillés chez l'enfant. Enfin, nous avons obtenu une liste non exhaustive des médicaments sous forme de comprimés ou de gélules actuellement disponibles sur le marché algérien pouvant être broyés ou ouverts dans le but de les diluer pour obtenir un dosage réduit (Tab.1). Ces spécialités pour lesquelles un ajustement du dosage est prescrit appartiennent aux classes thérapeutiques suivantes : Cardiologie et angéiologie (31.82%), anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (18.19%) et non stéroïdiens (AINS) (4.54%), antimicrobiens (18.19%), Gastro-Entéro-Hépatologie (9.09%), neurologie- psychiatrie (9.09%), anti-psoriasique (4.54%) et hypo-uricémiant (4.54%).

### MOTS CLÉS:

comprimés, gélules, réduction de dosage, erreurs médicamenteuses évitables, hors AMM

### INTRODUCTION

La majorité des médicaments utilisés notamment, chez l'enfant, n'est pas disponible sous une présentation adaptée en termes de posologie et/ou de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques, les préparations magistrales et hospitalières sont un recours permettant l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant. Ainsi, des études ont montré qu'en pratique, des médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles sont administrés aux enfants, en grande proportion, quel que soit le pays<sup>[1-3]</sup>. En outre, des revues systématiques et méta-analyses ont rapporté des incidences des effets indésirables avec les médicaments hors recommandations officielles de 1.46% chez les enfants hors de l'hôpital et de 9.53% chez les enfants hospitalisés<sup>[1-3]</sup>. Le pourcentage de prescriptions hors recommandations officielles et de médicaments non enregistrés impliquant des effets indésirables sont entre 23% et 60%.<sup>[3],[4]</sup> La prescription de médicaments non enregistrés ou utilisés hors recommandations officielles reste un geste vital à la pratique des pédiatres et n'est pas considérée comme une utilisation inappropriée, incorrecte ou impropre des médicaments. Cependant, il y a une augmentation du risque d'erreurs médicamenteuses et d'effets indésirables médicamenteux inattendus.<sup>[5-8]</sup> De ce fait, l'objectif de notre étude est de mettre en place une vérification systématique de la faisabilité du broyage de comprimés ou de l'ouverture de gélules. Afin de sécuriser la préparation magistrale de gélules pédiatriques à partir de comprimés ou de gélules aux dosages adultes pour cause d'absence du dosage pédiatrique adéquat sur le marché algérien du médicament ou pour une utilisation en hors AMM.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous conduisons notre étude de faisabilité de la réduction du dosage des formes galéniques sèches, au dosage pédiatrique, depuis la mise en place de la **préparation magistrale** en 2017 à la pharmacie de la clinique Hassiba Benbouali relevant du CHU Frantz Fanon Blida en Algérie. La méthode que nous suivons est une étude systématique de la faisabilité de l'opération de broyage des comprimés ou de l'ouverture de gélules dosés pour adultes pour leur dilution et la préparation de gélules aux dosages pédiatriques. Les spécialités étudiées sont celles prescrites par le service de pédiatrie donc celles mises sur le marché algérien.

#### La démarche suivie à la pharmacie de la clinique Hassiba Benbouali

À chaque réception d'une ordonnance pour une préparation magistrale de gélules au dosage pédiatrique à partir d'une forme sèche (comprimé ou gélule) au dosage adulte, nous effectuons les vérifications suivantes :

- Le seuil thérapeutique du PA, tout PA à seuil thérapeutique étroit est écarté du broyage et de la dilution<sup>[9]</sup>, en raison du risque élevé d'erreur de dosage pour cause d'hétérogénéité du mélange lors de la dilution.
- La forme galénique sèche à traiter, toute formule à effet gastro-résistant ou à libération modifiée<sup>[10]</sup> est exclue de l'opération de broyage et de la dilution de la concentration du PA.
- La sensibilité aux conditions climatiques du PA<sup>[11]</sup>
- Avec le médecin prescripteur, nous vérifions que le malade ne présente pas des intolérances avec les excipients à effet notoire contre indiqués chez les enfants<sup>[12]</sup>. Ce travail de sécurisation nous a permis d'établir une liste non exhaustive (Tab.1) valable uniquement pour les noms de marques citées et pas pour les autres spécialités de la même famille thérapeutique. Elle est également sujette à modification en cas de mise sur le marché de nouvelles formes galéniques sèches:

**TABLEAU1** Donne les spécialités mises sur le marché algérien pouvant être broyées ou ouvertes préparées sous forme de gélules à dosage réduit

N° SPÉCIALITÉS	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	FABRICANTS ÉVENTUELS	FORME GALÉNIQUE	PHOTO SENSIBILITÉ	SENSIBILITÉ À O2	HYGROSCOPICITÉ	SENSIBILITÉ À T°	FAISABILITÉ AU BROYAGE
<b>1-Captopril®</b> <b>Lopril</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion)	Mylan	Comprimé, comprimé enrobé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>2- Aldactone®</b> <b>(Spironolactone)</b>	Diurétiques	Pfizer France	Comprimé, comprimé enrobé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>3- Lasilix®</b> <b>(Furosémide)</b>	Diurétiques	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Oui	Non	Non	<22°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>4- Précorlyl®</b> <b>(Prednisone)</b>	Glucocorticoïdes	Saidal	Comprimé	Oui	Non	Non	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>5- Isoniazide®</b> <b>(Isonicotinyl ydrazine)</b>	Antituberculeux	Sanofi-Aventis	Comprimé, comprimé enrobé	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>6- Dilacard®</b> <b>(Carvédilol)</b>	Alpha et bêtabloquants	Arrow Génériques	Comprimé	Oui	Non	Non	<26°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>7- Solupred®</b> <b>(Prednisolone)</b>	Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	Sanofi-Aventis France	Comprimé	Non	Non	Non	<24°C	Oui
<b>8- Soriatane®</b> <b>(Acitréline)</b>	Antipsoriasique	Arrow Génériques	Gélule	Oui	Oui	Oui	2°C à 8°C.	Oui, à l'abri de la lumière
<b>9- OMED-20®</b> <b>(Oméprazole)</b>	Inhibiteurs de la pompe à protons	CPCM.Pharma	Gélules	Oui	Non	Non	<4°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>10- Fluconazole®</b>	Antifongique	Sandoz	Gélules	Non	Non	Oui	Non	Oui
<b>11- Allopurinol®</b> <b>(Allopurinol)</b>	Hypo-uricémiant	Sandoz	Comprimés	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>12- Plaquénil®(Hydroxy-chloroquinone)</b>	Anti-inflammatoires et Antipaludiques	Sanofi-Aventis France	Comprimés	Non	Non	Non	15°C à 30°C	Oui
<b>13- Viagra®</b> <b>(Sildénafil)</b>	Antihypertenseur (Cardiologie et angiologie)	Pfizer	Comprimés	Oui	Non	Peu hygroscopique	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>14- Hydrocortisone®</b> <b>(Hydrocortisone)</b>	Glucocorticoïdes	Sanofi-Aventis France	Comprimés	Oui	Non	Non	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>15- Malocide®</b> <b>(Pyriméthamine)</b>	Antiparasitaire systémique	Sanofi-Aventis France	Comprimés	Oui	Non	Non	Non	Oui, à l'abri de la lumière
<b>16- Aténor®</b> <b>(Aténolol)</b>	Antihypertenseur (Cardiologie et angiologie)	Pharmalliance	Comprimés	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>17- Furadantine®</b> <b>(Nitrofurantoïne)</b>	Antibiotique	Merck Serono SAS	Gélules	Oui	Non	Non	<25°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>18- Aspégic®(Acétyl salicylate de la L. lysine)</b>	Antalgique et antipyrétique	Sanofi-Aventis France	Comprimés, poudre	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>19- Rivotril®</b> <b>(Clonazépam)</b>	Antiépileptique	Roche	Comprimés	Oui	Non	Non	<8°C	Oui, à l'abri de la lumière
<b>20- Mestinon®</b> <b>(Pyridostigmine)</b>	Antimyasénique	Meda Pharma	Comprimés	Non	Oui	Oui	Non	Oui, à l'abri de la lumière
<b>21- Dilacard®</b> <b>(Carvédilol)</b>	Cardiologie et angiologie	El Kendi Algérie	Comprimés	Non	Non	Non	Non	Oui
<b>22- Ursolvan®( Acide ursodésoxycholique)</b>	Gastro-Entéro-Hépatologie	FAMAR HEALTH	Gélules	Oui	Non	Non	Non	Oui, à l'abri de la lumière

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le tableau 1 donne les spécialités mises sur le marché algérien pouvant être broyées ou ouvertes préparées sous forme de gélules à dosage réduit

### DISCUSSION

Dans notre contexte, les spécialités médicamenteuses sous forme de comprimés ou de gélules aux dosages adultes, prescrites pour des préparations magistrales, de gélules aux dosages réduits et notamment pédiatriques sont données dans le tableau.1. Ces spécialités appartiennent aux classes thérapeutiques suivantes : Cardiologie et angiologie (31.82%), anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) (18.19%) et non stéroïdiens (AINS) (4.54%), antimicrobiens (18.19%), Gastro-Entéro-Hépatologie (9.09%), neurologie-psychiatrie (9.09%), anti-psoriasique (4.54%) et hypo-uricémiant (4.54%). Ces résultats confirment que les professionnels de la santé sont souvent amenés à prescrire des comprimés ayant un dosage différent de ce qui existe sur le marché. Les cas les plus communs retrouvés dans la littérature sont les prescriptions pour les enfants (pédiatrie), les personnes âgées (gériatrie)<sup>[13]</sup><sup>[14]</sup><sup>[15]</sup><sup>[16]</sup> et les patients souffrant d'insuffisances rénale et/ou hépatique ou encore les patients ayant un métabolisme altéré (polymorphisme génétique). Les posologies doivent donc être ajustées et cette adaptation peut se traduire par une diminution de la dose de moitié ou d'un quart.

L'exclusion de la préparation magistrale de gélules à doses réduites, dans notre préparatoire concerne notamment et d'abord les médicaments à seuil thérapeutique étroit. En effet, une petite variation de la dose dans les gélules préparées peut entraîner une grande fluctuation de concentration plasmatique pouvant induire des complications plus ou moins graves chez le patient. Les études<sup>[13]</sup><sup>[14]</sup><sup>[17]</sup> confirment la nécessité de prendre cette précaution.

D'autre part, nous ne broyons pas les comprimés ni n'ouvrons les gélules à libération ralentie ou retardée ou contrôlée et/ou prolongée, les comprimés matriciels, les comprimés à réservoir et les comprimés à libération séquentielle. Car leur galénique ne permet pas d'assurer l'ajustement thérapeutique prescrit comme cela est confirmé dans les études suivantes<sup>[18]</sup><sup>[19]</sup>,<sup>[20]</sup>

### CONCLUSION

La plupart des médicaments mis récemment sur le marché sont constitués de formes galéniques complexes dont le maniement est limité. Cependant, la décision de couper, de pulvériser un comprimé ou d'ouvrir une capsule ne doit pourtant pas être prise à la légère étant donné les risques potentiels associés. En effet, le choix des fabricants d'une forme galénique (Tab.1) repose sur les critères suivants : critères physico-chimiques (stabilité du principe actif, incompatibilités), critères pharmacocinétiques (libération du principe actif, biodisponibilité), critères pharmacodynamiques (dose initiale,

durée de l'effet), critères confort et marketing (goût, confort de la prise, couleur). Les risques potentiels associés avec une mauvaise manipulation sont erreurs de dosage, toxicité locale avec irritation ou ulcération des muqueuses, modification des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques engendrant une toxicité systémique ou au contraire une perte d'effet

En particulier, on devrait s'abstenir de couper, écraser ou ouvrir :

- Les comprimés ou capsules contenant des substances à marge thérapeutique étroite (anticonvulsivants, digoxine, théophylline) ;
- Les comprimés ou capsules enrobés, gastro-résistants ou à libération modifiée (comprimés retard, OROS, CR, ZOK, MUPS) ;
- Les comprimés ou capsules contenant des principes actifs instables à l'air ou à la lumière (vitamines A, B, C) ;
- Les comprimés ou capsules à base de substances irritantes (fer, chlorure de potassium, alendronate) ;
- Les comprimés ou capsules contenant des produits toxiques (cytostatiques, immunosuppresseurs) ; en cas de nécessité, utiliser des mesures de protection adéquates.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(5):703-18
2. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):77-83
3. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002; 110:254-7
4. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005; 28(5):453-64
5. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004; 27(13):1059-67
6. Conroy S. Unlicensed and Off-Label Drug Use: Issues and Recommendations. *Paediatr Drugs* 2002; 4(6):353-359
7. Anonyme. How best to serve children. *Lancet*. 2000; 356(9242):1619
8. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002; 25(1):1-5
9. <https://www.fda.gov/http://onlinestore.ismp.org/shop/item.aspx?itemid=129> consulté 20/10/2019
10. <http://pharmacie.hug-ge.ch/consulté le 20/10/2019>
11. Handbook of excipient
12. Liste des Excipients à Effet Notoire, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Deuxième révision du 3 mars 2009
13. Steen KC van der, Frijlink HW, Schipper CMA, Barends DM. Prediction of the Ease of Subdivision of Scored Tablets from Their Physical Parameters. *Aaps PharmSciTech*. 1 mars 2010;11(1):126-132.
14. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* déc 2006;62(12):1065-1073.
15. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik Ev.* mars 2002;53(2):139-145.
16. Quinzler R, Haefeli WE. [Tablet splitting]. *Ther. Umsch. Rev. Thérapeutique.* juin 2006;63(6):441-447.
17. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer MG, Morreale AP, Plowman BK. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 15 juill 2004;61(14):1482-1483.
18. Vergnaud J-M. Controlled drug release of oral dosage forms. Ellis Horwood. England; 1993.
19. Buri P, Piusieux F, Doelker E, Benoit J. Formes pharmaceutiques nouvelles, aspects technologique, biopharmaceutique & médical. Lavoisier Tec & doc. Paris; 1985.
20. Elhilali MM. Alfuzosin: an alpha1-receptor blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin. Pharmacother.* avr 2006;7(5):583-596.