

EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA

CIRCULAR N° 16/98

(Esta circular sustituye a la Circular N° 7/98)

La reglamentación actualmente vigente sobre la declaración obligatoria de determinados excipientes en el embalaje de los medicamentos y sobre las advertencias a incluir en el prospecto, que se resumió en el Anexo III de la Circular de la DGFP 29/94 de 15 de diciembre de 1994, queda modificada según el listado adjunto.

De esta forma se adapta la expresión de los excipientes en el material de acondicionamiento de los medicamentos comercializados en España a la Línea Directriz de la Comisión de la UE sobre excipientes en el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano.

Excipientes en el prospecto:

Tal como queda establecido en el punto I.b) del Anexo III al Real Decreto 2236/93 de 17 de diciembre, en el epígrafe Composición del prospecto de todos los medicamentos deberán expresarse cualitativamente todos los excipientes, y cuantitativamente cuando expresamente se indique en el Anexo a la presente Circular.

Además, deberán declararse en el epígrafe "Composición" del prospecto aquellos componentes del medicamento aunque estén presentes en muy pequeña cantidad, tales como:

- Los componentes de las cápsulas para administración oral.
- Los componentes de los excipientes empleados, por ejemplo para compresión directa, en recubrimiento de comprimidos pelliculares o en los agentes empleados para el abrillantado de formas farmacéuticas sólidas para administración oral.
- Los componentes de las tintas de impresión empleadas en la identificación de las formas farmacéuticas para administración oral.
- Ajustadores de pH en los medicamentos parenterales (en este caso deberán de aparecer también en el etiquetado).
- Diluyentes presentes, por ejemplo, en extractos vegetales o concentrados vitamínicos.
- Los componentes de mezclas de compuestos químicamente relacionados (p. ej. polioles o conservantes)

Las Advertencias mencionadas en el Anexo a esta Circular se incluirán en el Epígrafe "Advertencias", bajo el sub-epígrafe: "*Advertencia sobre excipientes*".

Excipientes en el etiquetado:

Tal como queda establecido en el punto 5. del Anexo I al real decreto 2236/93 de 17 de diciembre, para productos parenterales, tópicos y oftalmológicos, independientemente de lo que se establece en el Anexo a la presente Circular, deberán aparecer cualitativamente en el etiquetado todos los excipientes. Se incluyen como productos tópicos los medicamentos que se administren por inhalación.

Para el resto de los medicamentos, solamente deberán declararse cualitativamente en el etiquetado aquellos excipientes con acción o efecto conocido, y que son los que figuran en el Anexo de la presente Circular. Sí además existen en la composición otros excipientes que no deban de ser declarados, por no figurar en el citado Anexo, se añadirá en el epígrafe Composición la frase "... y otros excipientes"

Además, si un medicamento contiene alguno de los excipientes que requiera la inclusión de una advertencia en el prospecto, según se recoge en el Anexo a esta Circular, se deberá de incluir en el embalaje exterior la leyenda: *"para mayor información consultar el prospecto"*.

No obstante, tal y como figura en la tercera columna del citado Anexo, ciertos excipientes solamente deben declararse en el etiquetado en determinadas circunstancias, según la forma farmacéutica y/o la cantidad presente en la formulación.

El excipiente podrá expresarse solamente con el número E en el etiquetado. Sin embargo, en el prospecto la denominación del excipiente se expresará empleando la denominación completa con la DCI (si la tuviera) o, en su defecto, el nombre común, usual o científico, de acuerdo con la Real Farmacopea Española, incluyendo el número E, si lo posee, de manera que el usuario del medicamento pueda reconocer la equivalencia entre ambas notaciones.

Los excipientes que figuren en la relación adjunta pero que hayan sido químicamente modificados para suprimir su posible acción, se incluirán también en el embalaje exterior con la mención correspondiente. (p. ej. *"almidón de trigo exento de gluten"*).

El material de acondicionamiento de los medicamentos afectados por esta Circular se adecuará a ella a medida que se vaya necesitando la impresión de nuevos ejemplares debiendo de comunicar a la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos la fecha y el número de lote a partir del cual se hace el cambio.

Madrid a23.....de ...julio.....de mil novecientos noventa y ocho.

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS
Fdo: Federico Plaza Piñol.

ANEXO A LA CIRCULAR /98

NOMBRE	E número	DECLARACIÓN EN EL CARTONAJE EXTERIOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO CUANDO:	ADVERTENCIA EN EL PROSPECTO
Aceite de cacahuete		Siempre, cualitativamente	
Aceite de ricino polietoxilado, aceite de castor, cremophor EL		Siempre, cualitativamente	Advertencia en parenterales: Este medicamento por contener ... como excipiente, puede dar reacciones de hipersensibilidad pudiendo ocasionar descenso de la tensión arterial, problemas circulatorios, dificultad respiratoria (disnea) o sofocos. Advertencia en formas orales: Este medicamento por contener ... como excipiente puede producir náuseas, vómitos, cólico y, a altas dosis, purgación severa. No administrar en caso de obstrucción intestinal.
Aceite de soja		Siempre, cualitativamente	
Ácido benzoico y benzoatos	E 210 a E 213	Siempre, cualitativamente	Por contener... como Excipiente puede irritar ligeramente los ojos, la piel y las mucosas. Puede aumentar el riesgo de coloración amarillenta de la piel (ictericia) en recién nacidos.
Ácido bórico, sus sales y ésteres	Ácido bórico: E 284	Siempre, cualitativamente	Por contener ... como excipiente está contraindicado en niños menores de tres años.
Ácido salicílico		Siempre, cualitativamente	Por contener ácido salicílico como excipiente, que en uso tópico es un irritante moderado, puede causar dermatitis.
Ácido sórbico y sus sales	E 200 a E 203	Siempre, cualitativamente	Por contener ... como excipiente, en uso tópico puede causar dermatitis.
Alcohol bencílico		Siempre, cualitativamente	En medicamentos de uso parenteral se incluirá la siguiente advertencia: "Por contener alcohol bencílico como excipiente, este medicamento está contraindicado en niños menores de tres años."
Aprotinina bovina		Siempre, cualitativamente	
Aspartamo	E 951	Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene como excipiente Aspartamo. Las personas afectadas de fenilcetonuria tendrán en cuenta que cada ... (unidad de dosificación)* del mismo contiene X mg de fenilalanina.
Azúcar invertido		Cualitativamente cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g.	Cuando la cantidad de la dosis máxima diaria exceda de 5 g. se incluirá la siguiente advertencia: "Este medicamento contiene.. g de fructosa y ... g de glucosa por (unidad de dosificación)* lo que deberá ser tenido en cuenta por los pacientes diabéticos y los afectados de intolerancia hereditaria a la fructosa.
Bronopol		Siempre, cualitativamente	
Butilhidroxianisol	E 320	Siempre, cualitativamente	Por contener butilhidroxianisol como excipiente <u>puede ser irritante de ojos, piel y mucosas.</u>
Butilhidroxitolueno	E 321	Siempre, cualitativamente	Por contener butilhidroxitolueno como excipiente puede ser irritante de ojos, piel y mucosas.
Clorobutanol		Siempre, cualitativamente	
Cloruro de benzalconio		Siempre, cualitativamente	En productos oftálmicos se añadirá esta advertencia: "Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como excipiente puede decolorar las lentes de contacto blandas."

* (Ej. Expresar por comprimido, por cápsula, por dosis de 5 ml, etc.)

Compuestos mercuriales orgánicos		Siempre, cualitativamente	Este medicamento, por contener... como excipiente puede causar daño renal.
Dimetilsulfóxido		Siempre, cualitativamente	Este medicamento, por contener dimetilsulfóxido como excipiente puede causar molestias en el estómago, diarrea, somnolencia y dolor de cabeza
Etanol		En el cartón exterior y acondicionamiento primario se indicará siempre el % v/v final de etanol en el medicamento	USO INTERNO <u>Dosis máxima diaria entre 0,05- 3 g.</u> Este medicamento contiene % de etanol en volumen final. Cada (unidad de dosificación)* contiene X g de etanol lo que puede ser causa de riesgo en niños, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, daños o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos, <u>Dosis máxima diaria mayor de 3 g.</u> Este medicamento contiene % de etanol en volumen final. Cada (unidad de dosificación)* contiene X g de etanol. PRECAUCIÓN: No debe administrarse a niños, embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, epilepsia, alcoholismo o daños o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos. Puede disminuir la capacidad de reacción por lo que se aconseja precaución al conducir y manejar maquinaria peligrosa. USO TÓPICO Las aplicaciones frecuentes pueden producir irritación y sequedad de piel.
Fenilalanina		Siempre, cualitativamente	Por contener fenilalanina como excipiente puede ser perjudicial en pacientes con fenilcetonuria.
Formaldehído	E 240	Cualitativamente cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento exceda de 0,05 % p/p.	Cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento exceda de 0'05% p/p se incluirán las advertencias siguientes: USO INTERNO: Por contener formaldehído como excipiente puede provocar molestias de estómago y diarrea. El vapor es irritante para los ojos y la nariz. USO TÓPICO: Por contener formaldehído como excipiente puede producir alergia.
Fructosa		Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene X g de fructosa por (unidad de dosificación)* lo que debe ser tenido en cuenta por pacientes que presenten intolerancia hereditaria a este compuesto. En niños, ante la posibilidad de no haberse diagnosticado todavía esta intolerancia, no administrar sin consultar al médico.
Galactosa		Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene X g de galactosa por ... (unidad de dosificación)*, equivalente a Y g de glucosa, lo que debe ser tenido en cuenta por pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa, o galactosemia o pacientes diabéticos.
Glicerol	E 422	Siempre, cualitativamente	En formas orales añadir la siguiente advertencia: "Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza molestias de estómago y diarrea.
Glucosa		Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene X g. de glucosa por (unidad de dosificación)*, lo que debe ser tenido en cuenta por los pacientes diabéticos.
Gluten, almidón harinas y otros derivados del trigo, triticale, avena cebada o centeno		Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene como excipiente, (se indicará el componente correspondiente). Los enfermos celíacos deben consultar con su médico antes de utilizarlo.

* (Ej. Expresar por comprimido, por cápsula, por dosis de 5 ml, etc.)

Lactosa		Cualitativamente, cuando la dosis máxima diaria exceda de 5 g.	Cuando la dosis máxima diaria exceda de 5 g se incluirá la siguiente advertencia "Este medicamento contiene X g de lactosa por (unidad de dosificación)" lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa, galactosemia o insuficiencia de lactasa.
Lanolina		Siempre, cualitativamente	
Manitol		Siempre, cualitativamente	
Paraformaldehído		Cualitativamente cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento exceda de 0,5 % p/p.	Cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento exceda de 0,5 % p/p se incluirán las advertencias: Uso interno: Este medicamento por contener paraformaldehído como excipiente puede causar molestias de estómago y diarrea. El vapor es irritante para la nariz y los ojos. Uso tópico: Puede producir alergia.
Parahidroxibenzoatos y sus ésteres	E 214 a E 219	Cualitativamente cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento exceda de 0,5 % p/p.	Cuando el contenido de la sustancia libre en el medicamento por (unidad de dosificación)* excede de 0,5% p/p se incluirá la advertencia: " Por contener... como excipiente este medicamento puede causar urticaria. Generalmente puede producir reacciones retardadas como dermatitis de contacto. En raras ocasiones pueden darse reacciones inmediatas con urticaria y broncoespasmo.
Poliolés		Cualitativamente en formas orales cuando el contenido exceda de 10%	Cuando el contenido en formas orales exceda del 10% se incluirá la advertencia: Por contener como excipiente este medicamento puede causar diarrea.
Potasio		Siempre, cualitativamente expresado como sales de potasio	Por contener... como excipiente es perjudicial para pacientes con dietas pobres en potasio. El exceso de potasio puede producir, después de la administración oral, molestias de estómago y diarrea. Si la administración es por vía intravenosa puede producir flebitis, dolor en el lugar de la inyección.
Propilenglicol, sus sales y sus ésteres		Siempre, cualitativamente	
Sacarosa		Cualitativamente cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g.	Cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g se incluirá la advertencia: "Este medicamento contiene X g. de sacarosa por (unidad de dosificación)* lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa/isomaltasa y pacientes diabéticos "
Sales fenilmercúricas (acetatos, boratos, nitratos)		Siempre, cualitativamente	Este medicamento por contener... como excipiente puede ser irritante para la piel. Se ha asociado la aplicación en los ojos con alteraciones oculares (mercurialentis y queratopatía en banda atípica).
Sodio		Cualitativamente expresado en sales de sodio, cuando sumado el contenido de sales la dosis máxima diaria exceda de 200 mg de sodio	Cuando sumado el contenido de sales de sodio la dosis máxima diaria exceda de 200 mg de sodio se incluirá la advertencia: "Este medicamento por contener ...mg de sodio por (unidad de dosificación)* puede ser perjudicial en pacientes con dietas pobres en sodio."
Sorbitol		Cualitativamente cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 2 g.	Cuando la cantidad de sorbitol en la dosis máxima diaria exceda de 2 g. de sorbitol se incluirá la advertencia: "Este medicamento contiene X g. de sorbitol como excipiente por ... (unidad de dosificación)*. Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa."

* (Ej. Expresar por comprimido, por cápsula, por dosis de 5 ml, etc.)

Sulfitos y metabisulfitos	E 220 a E 228	Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene ... como excipiente por lo que puede causar reacciones de tipo alérgico incluyendo reacciones anafilácticas y broncoespasmo en pacientes susceptibles, especialmente en aquellos con historial asmático o alérgico.
Tartrazina y colorantes azoicos	E 102, E110 E 122 a E 124 y E 151	Siempre, cualitativamente	Este medicamento contiene ... como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.
Urea		Siempre, cualitativamente	Advertencia en preparados intravenosos : Este medicamento contiene urea como excipiente, lo que puede ocasionar trombosis venosa o flebitis. En medicamentos para uso tópico dirá: Este medicamento contiene urea como excipiente por lo que puede producir irritación en la piel.

* (Ej. Expresar por comprimido, por cápsula, por dosis de 5 ml, etc.)