

A.Li.Sa.
AZIENDA LIGURE SANITARIA DELLA REGIONE LIGURIA
C.F. / P. IVA 02421770997

DELIBERAZIONE N. 17 DEL 22.01.2020

OGGETTO: Adozione e diffusione del documento del Ministero della Salute: Raccomandazione n. 19: "Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide".

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Su conforme proposta del Direttore della SC Gestione dei processi ospedalieri e dell'assistenza specialistica, ricerca, innovazione e HTA

PREMESSO che con Legge Regionale 29 luglio 2016, n. 17 e ss.mm.ii. è stata istituita, con decorrenza 1 ottobre 2016, l'Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.);

VISTO in particolare il disposto dell'art. 3, che attribuisce alla stessa funzioni di programmazione sanitaria e sociosanitaria, coordinamento, indirizzo e "governance" delle Aziende Sanitarie, Enti/Istituti del SSR;

VISTA l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano del 20 marzo 2008, concernente la gestione del rischio clinico e la sicurezza dei pazienti e delle cure;

VISTE altresì:

- la D.G.R. n. 1308/2006, con la quale la Regione Liguria ha configurato il sistema di gestione del rischio clinico, attraverso l'istituzione:
 - ✓ a livello regionale: della Commissione Regionale di Coordinamento per il Rischio Clinico;
 - ✓ a livello aziendale: delle Unità di Gestione del Rischio (UGR);
- la D.G.R. n. 621/2008, con la quale è stato definito un programma di interventi comuni da adottarsi a livello delle Aziende Sanitarie su indicazione della Commissione Regionale di Coordinamento;
- la Deliberazione del Consiglio Regionale n. 21 del 5/12/2017: "Piano Socio Sanitario Regionale per il triennio 2017/2019", che ha delineato al paragrafo 3.5.1, in generale, la vision di sistema del rischio

clinico quale *” pilastro fondamentale per il governo clinico inteso come strategia mediante la quale le organizzazioni si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dei servizi e del raggiungimento-mantenimento di elevati standard assistenziali , stimolando la creazione di un ambiente che favorisca l’eccellenza professionale”*. Il Piano socio sanitario ha, quindi, declinato nei due successivi paragrafi, le politiche e le strategie per la “Gestione del rischio clinico” e la “Gestione diretta delle richieste risarcitorie per ipotesi di responsabilità civile sanitaria”;

- La D.G.R. n. 619 del 25/7/2018 “Gestione del rischio sanitario. Disposizioni attuative: nomina referente; attribuzione di funzioni ad A.Li.Sa. e costituzione del Comitato integrato per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente”;

CONSIDERATO che Il Ministero della Salute ha sviluppato un sistema di allerta per quelle condizioni cliniche ed assistenziali ad elevato rischio di errore, con l’obiettivo di mettere in guardia gli operatori sanitari riguardo alcune procedure potenzialmente pericolose, fornire strumenti efficaci per mettere in atto azioni che siano in grado di ridurre i rischi e promuovere l’assunzione di responsabilità da parte degli operatori per favorire il cambiamento di sistema;

ATTESO che il Ministero della Salute – Direzione Generale della Programmazione Sanitaria – Ufficio III, in collaborazione con esperti di Regioni e Province Autonome ha provveduto, fin dal 2005, alla stesura e diffusione di "Raccomandazioni" per offrire agli operatori sanitari informazioni su condizioni particolarmente pericolose, che possono causare gravi e fatali conseguenze ai pazienti. Esse si propongono di aumentare la consapevolezza del potenziale pericolo di alcuni eventi, indicando le azioni da intraprendere per prevenire gli eventi avversi;

RAVVISATA pertanto la necessità di adottare la seguente Raccomandazione, allegata al presente provvedimento che ne costituisce parte integrante e sostanziale, quale guida per gli operatori delle Aziende Sanitarie, Enti/Istituti del SSR, con l’obiettivo di uniformare i comportamenti e garantire adeguati livelli di sicurezza:

Raccomandazione n. 19: “Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide”;

STABILITO di conferire mandato alle AA.SS.LL. ed Enti/Istituti del SSR ai fini del recepimento, implementazione e contestuale diffusione della suddetta Raccomandazione presso tutti gli operatori sanitari coinvolti, assicurando l’adozione delle indicazioni in essa contenute;

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Amministrativo e del Direttore Socio Sanitario formulato ai sensi del D.Lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e ss.mm.ii.

DELIBERA

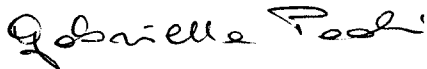
Per le motivazioni indicate in premessa, qui integralmente richiamate, di:

1. adottare il seguente documento, predisposto dal Ministero della Salute, allegato al presente provvedimento che ne costituisce parte integrante e sostanziale: **Raccomandazione n. 19:** "Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide";
2. trasmettere il presente atto alle AA.SS.LL. ed Enti/Istituti del SSR per gli opportuni adempimenti di competenza;
3. conferire mandato alle AA.SS.LL. ed Enti/Istituti del SSR ai fini del recepimento, implementazione e contestuale diffusione della suddetta Raccomandazione presso tutti gli operatori sanitari coinvolti, assicurando l'adozione delle indicazioni in essa contenute;
4. dare atto che il presente provvedimento non comporta oneri a carico di A.Li.Sa.;
5. disporre la pubblicazione del presente provvedimento nel proprio albo pretorio on line;
6. dare atto che il presente provvedimento è composto di n. 3 pagine e di n. 1 allegato di complessive n. 20 pagine.

IL PROPONENTE

SC Gestione dei processi ospedalieri e dell'assistenza specialistica, ricerca, innovazione e HTA

(Ing. Gabriella Paoli)



Parere favorevole formulato ai sensi del D.Lgs. n. 502/92 e ss.mm.ii.

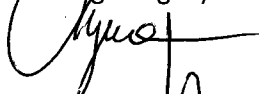
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

(Dott.ssa Laura Lassalaz)



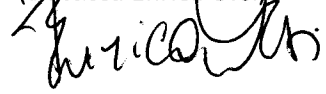
IL DIRETTORE SANITARIO

(Dott. Sergio Vigna)



IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO

(Dott.ssa Enrica Orsi)



II COMMISSARIO STRAORDINARIO

(Dott. G. Walter Locatelli)





Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA
UFFICIO 3

RACCOMANDAZIONE

**PER LA MANIPOLAZIONE DELLE FORME FARMACEUTICHE
ORALI SOLIDE**

La *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide, qualora si renda necessaria, causa errori in terapia se non correttamente gestita

Raccomandazione n. 19

La corretta somministrazione della terapia farmacologica costituisce requisito indispensabile per l'efficacia e la sicurezza delle cure anche quando si verificano situazioni nelle quali risulta impossibile utilizzare la formulazione integra delle forme farmaceutiche orali solide ed è necessario ricorrere alla loro *manipolazione*.

Occorre, pertanto, fornire indicazioni sull'argomento al fine di garantire qualità e sicurezza delle cure.

Ottobre 2019

INDICE

1. Premessa 3

2. Obiettivo..... 4

3. Ambiti di applicazione..... 4

4. Azioni 6

 4.1. Valutazione della *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide 8

 4.1.2 Rischi legati alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide 9

 4.1.3. Ulteriori valutazioni 10

 4.2. Utilizzo di dispositivi..... 11

5. Informazione, formazione, comunicazione 11

**6. Implementazione della Raccomandazione e monitoraggio della sua
applicazione 11**

7. Segnalazione dell’evento sentinella 12

8. Aggiornamento della Raccomandazione 12

ALLEGATO “Tipologie di forme farmaceutiche orali solide”..... 13

Bibliografia e sitografia 15

ACRONIMI UTILIZZATI..... 17

GLOSSARIO..... 17

Ringraziamenti..... 19

1. Premessa

La corretta somministrazione dei farmaci costituisce requisito indispensabile per l'efficacia e la sicurezza della terapia. La via orale risulta essere molto diffusa in Ospedale e ancor più nelle Strutture Sanitarie del territorio e a domicilio del paziente. Si possono verificare, tuttavia, particolari situazioni nelle quali non è possibile somministrare forme farmaceutiche orali solide integre, come nel caso di:

- pazienti disfagici adulti e pediatrici;
- pazienti pediatrici;
- pazienti anziani, pazienti prebisfagici, pazienti *fragili*, pazienti politrattati;
- pazienti in nutrizione enterale (ad esempio, tramite Sondino Naso Gastrico - SNG o Gastrostomia Endoscopica Percutanea - PEG o Digiunostomia Endoscopica Percutanea – PEJ);
- pazienti con ridotta *compliance*;
- necessità di avere un dosaggio non disponibile in commercio.

In tali circostanze, qualora non sia possibile utilizzare un medicinale di origine industriale oppure allestire un preparato magistrale, può rendersi necessario ricorrere alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide.

Ai fini della presente Raccomandazione, per *manipolazione* si intende:

- la divisione di compresse;
- la triturazione/frantumazione/polverizzazione di compresse;
- l'apertura di capsule.

La *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide, se non correttamente gestita, può causare instabilità del medicinale, effetti irritanti locali, errori in terapia compromettendo la sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari.

Sull'argomento Società scientifiche e Agenzie internazionali hanno pubblicato articoli evidenziando i rischi che la *manipolazione* di una forma farmaceutica orale solida comporta.

L'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) ha compilato la lista "Do not crush list" dei farmaci (commercializzati negli USA) da non sottoporre a frantumazione, contenente indicazioni per soluzioni alternative ed eventuali avvertenze.

La Food and Drug Administration (FDA) ha elaborato il documento “Best Practices for Tablet Splitting” per sottolineare i rischi connessi alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali ed evidenziare la necessità che la divisione delle compresse venga effettuata solo sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Il National Health Service (NHS) ha pubblicato il documento, destinato ai pazienti, “Swallowing pills” riguardo a come comportarsi qualora si incontrassero difficoltà di assunzione e deglutizione della forma farmaceutica prescritta; inoltre, ha elaborato la linea guida sulla rottura/frantumazione delle compresse “Guidelines for breaking or crushing tablets” contenente le informazioni sulle valutazioni da effettuare prima della *manipolazione* di una forma farmaceutica.

In letteratura sono disponibili sia elenchi di farmaci che non possono essere sottoposti a *manipolazione* sia elenchi di farmaci che possono essere *manipolati* (ad esempio, le “Guidelines for tablet crushing and administration via enteral feeding tubes” del Colchester Hospital University sulla dispersione delle compresse frantumate e sulla scelta del veicolo appropriato per la somministrazione tramite sondino).

Recenti studi condotti nel nostro Paese hanno evidenziato come nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) sia prassi consueta, non scevra da errori, *manipolare* compresse, spesso in aggiunta di cibo caldo o freddo, senza provvedere, tra l’altro, alla pulizia dei *tritapastiglie* o dei *mortai* utilizzati.

E’ doveroso, pertanto, al fine di prevenire gli errori in terapia e garantire la qualità e la sicurezza delle cure, dare corrette informazioni sulla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide quando non sia possibile somministrarle integre e quando le attività di allestimento non siano effettuate dalla Farmacia.

2. Obiettivo

La Raccomandazione fornisce indicazioni per la *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide (e quindi per la corretta gestione della terapia farmacologica orale) nei casi in cui non sia possibile somministrarle integre e quando le attività di allestimento non siano effettuate dalla Farmacia.

Sono esclusi dal campo di applicazione della presente Raccomandazione i farmaci antineoplastici.

La Raccomandazione considera alcuni aspetti tecnici della gestione delle preparazioni magistrali pediatriche e della *manipolazione* dei farmaci a domicilio del paziente,

argomenti che saranno approfonditi in altri documenti in tema di sicurezza delle cure, così come lo *sconfezionamento* primario dei medicinali al fine di utilizzare le relative dosi unitarie.

3. Ambiti di applicazione

La presente Raccomandazione:

A CHI	E' rivolta alle Regioni e Province Autonome, alle Direzioni aziendali e agli operatori sanitari, coinvolti nel processo di cura del paziente e nella gestione dei farmaci, delle Aziende Sanitarie Locali (ASL), delle Aziende Ospedaliere (AO), degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), delle Strutture Sanitarie private accreditate, delle Case Residenze per Anziani non autosufficienti (CRA), delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), delle Case di riposo nonché ai Responsabili della funzione aziendale dedicata alla gestione del Rischio clinico. E' rivolta altresì ai Medici di Medicina Generale (MMG) e ai Pediatri di Libera Scelta (PLS), agli operatori sanitari del Servizio di emergenza/urgenza territoriale 118, ai Medici del servizio di continuità assistenziale, ai Farmacisti di comunità, ai pazienti e ai <i>caregiver</i>.
DOVE	Si applica nelle Strutture Sanitarie pubbliche e private (accreditate e non), nelle Case Residenze Anziani non autosufficienti (CRA), nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), nelle Case di riposo, negli Istituti Penitenziari nonché in altri <i>setting assistenziali</i> nei quali viene somministrata e assunta la terapia farmacologica. Per alcuni aspetti sono interessate le Farmacie di comunità, gli studi/ambulatori dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) e il domicilio del paziente.
PER CHI	E' a tutela dei pazienti che devono seguire una terapia farmacologica in ambito ospedaliero e territoriale nei casi in cui non sia possibile somministrare una forma farmaceutica orale solida integra e non sia possibile allestire un preparato magistrale da parte del Farmacista. Tutela altresì gli operatori e i <i>caregiver</i> rispetto a condizioni di rischio che si possono verificare durante la <i>manipolazione</i>.

4. Azioni

La presente Raccomandazione ha come oggetto la *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide nei casi in cui si renda necessaria, tenuto conto delle precipue attività professionali riservate alla Farmacia (ospedaliera o territoriale).

Per garantire qualità, efficacia e sicurezza delle cure deve essere somministrato in ordine preferenziale:

1. un farmaco industriale con AIC non *manipolato*
2. un farmaco la cui *divisibilità* è prevista dal titolare AIC;
3. un preparato magistrale allestito secondo NBP in Farmacia.

Se non è possibile alcuna delle opzioni indicate, si può procedere alla *manipolazione* del farmaco, accertandosi, nel contempo, che non ne venga modificata la composizione e che siano garantite efficacia e sicurezza della terapia.

Pertanto, l'Azienda Sanitaria, qualora si debba ricorrere alla *manipolazione* al di fuori della Farmacia (ospedaliera o territoriale), provvede a elaborare, sotto la supervisione di un Farmacista di riferimento (il cui ruolo è indispensabile in tutte le fasi di gestione dei farmaci compreso l'eventuale *sconfezionamento* primario per realizzare dosi unitarie) una procedura basandosi sui contenuti della presente Raccomandazione e in accordo con le indicazioni fornite dalla Regione/Provincia Autonoma.

La **procedura** deve riportare chiaramente:

- l'accertamento della indisponibilità di una forma farmaceutica orale alternativa che non richieda *manipolazione* (ad esempio, gocce orali, sciroppo, compressa effervescente, compressa oro-dispersibile, granulato per sospensione orale);
- le indicazioni da seguire nel corso della *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide;
- le modalità per effettuare una preliminare valutazione dei rischi che tale intervento può comportare;
- gli operatori sanitari coinvolti e i livelli di responsabilità.

La procedura dovrà fornire anche ogni informazione utile a garantire la sicurezza delle cure a domicilio del paziente quando non possono essere utilizzate le forme farmaceutiche integre.

In particolare:

- porre in evidenza, tramite apposita lista e all'interno del Prontuario terapeutico (laddove presente), le forme farmaceutiche orali solide, che possono essere *manipolate*, con le informazioni scaturite dalle valutazioni effettuate dal Farmacista;
- ricorrere ad una preparazione magistrale allestita dalla Farmacia o ad un farmaco a dosaggio corrispondente a quello prescritto, prima di utilizzare un medicinale per il quale si renda necessaria la *manipolazione*;
- contattare il Farmacista se la *manipolazione* di forme farmaceutiche orali solide non sia stata precedentemente “validata”;
- procedere alla *manipolazione* subito prima della somministrazione di ogni singola dose;
- spezzare le compresse divisibili lungo la linea di divisione (dove presente) e prestare attenzione nei casi di compresse senza linea di divisione in quanto il taglio può determinare angoli vivi o facce ruvide. Al riguardo, controllare visivamente che le porzioni siano delle stesse dimensioni;
- non dividere le compresse in meno di $\frac{1}{4}$ (un quarto), se non specificato dal *produttore*;
- garantire l'igiene delle mani durante la *manipolazione* (e somministrazione della terapia) nonché l'igienizzazione degli ambienti e delle attrezzature;
- disporre di uno spazio adeguato ed isolato dove effettuare la *manipolazione* al fine di prevenire la contaminazione conseguente allo spargimento di polvere;
- prestare attenzione alla inalazione e/o al contatto con i principi attivi (aerosolizzazione);
- rendere disponibile un *dispositivo* per la *manipolazione* dedicato ad ogni paziente e provvedere alla sua igienizzazione dopo ogni utilizzo al fine di rimuovere eventuali tracce residue;
- riportare, nella documentazione sanitaria, l'avvenuta somministrazione del farmaco sottoposto a *manipolazione* annotando la data e l'ora; allegare, anche, la richiesta del Medico prescrittore;
- effettuare (secondo normativa) lo smaltimento delle compresse divise e non somministrate a meno che non vi siano specifiche indicazioni nella procedura

aziendale che ne consentano la conservazione e l'utilizzo in sicurezza (aspetti igienici, corretta identificazione e conservazione).

4.1. Valutazione della *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide

Prima di procedere alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide occorre conoscere i rischi che tale intervento può comportare e accertarsi che non venga modificata la composizione del farmaco al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza per i pazienti e per gli operatori sanitari (inclusi i *caregiver* individuati dalla procedura).

Nel caso vi sia incertezza nelle informazioni disponibili a supporto della *manipolazione* dovrà essere adottato un *criterio cautelativo* evitando di procedere.

La valutazione si deve basare:

- sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP);
- sulla letteratura "accreditata" in materia;
- sulle caratteristiche del principio attivo e degli eccipienti in grado di modificare e influenzare l'assorbimento e la biodisponibilità (Allegato. Tipologia di forme farmaceutiche orali solide).

La valutazione deve riguardare:

- la terapia del singolo paziente e le eventuali terapie concomitanti;
- la condizione clinica del paziente (compresa la difficoltà di deglutizione);
- l'eventuale nutrizione artificiale in corso.

La valutazione è mirata a far sì che il principio attivo manipolato:

- mantenga la sua stabilità;
- mantenga la farmacocinetica originaria;
- non comporti alcuna tossicità né per il paziente, né per l'operatore sanitario;
- non interagisca con cibo e bevande in modo che il farmaco venga assorbito in modo efficace;
- non interagisca con addensanti o acque gelificate;
- non ostruisca la sonda gastroenterica e/o non provochi disturbi.

Per tale valutazione è necessario avvalersi del Farmacista di riferimento individuato dalla procedura aziendale.

Sulla scorta degli elementi risultanti dalla valutazione preliminare, e anche in rapporto all'aderenza terapeutica del paziente, il medico prescrittore può ridefinire l'opportunità del prosieguo/modifica della terapia.

4.1.2 Rischi legati alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide

Le possibili conseguenze derivanti dalla *manipolazione* di una forma farmaceutica orale solida sono riconducibili a due condizioni:

A. Rischio per la sicurezza del paziente, dell'operatore sanitario (e del caregiver).

La *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide contenenti sostanze cancerogene, teratogene, mutagene, allergeniche o principi attivi pericolosi può esporre gli operatori sanitari e/o il paziente a rischi per la salute correlati al contatto/inalazione della polvere ottenuta. La *manipolazione* di queste sostanze va pertanto effettuata in ambienti controllati (cappe dedicate) nel rispetto della normativa vigente. Non devono essere *manipolati*, in assenza delle dovute cautele, perché potrebbero comportare rischi per gli operatori sanitari, farmaci irritanti per cute, occhi, tessuto connettivo e mucose.

B. Rischio di modificare l'efficacia del farmaco a causa di:

B1. Alterata stabilità. Manipolare una compressa o aprire una capsula potrebbe avere un impatto negativo sulla stabilità. Nel caso di una compressa dotata di un rivestimento, si può avere:

- una maggiore degradazione *in vivo* del medicinale per cui sarà disponibile una minore quantità di principio attivo per ottenere l'effetto terapeutico (ad esempio, nelle compresse o capsule gastroresistenti);
- una degradazione del principio attivo per l'esposizione a fattori fisici quali l'umidità o la luce (ad esempio, Nifedipina è altamente fotosensibile).

B2. Variazioni della farmacocinetica.

La *manipolazione* può produrre variazioni nella farmacocinetica del farmaco e, quindi, principi attivi destinati ad essere assorbiti in un particolare distretto del corpo potrebbero essere assorbiti in altra sede.

La *manipolazione*, inoltre, potrebbe rendere disponibile il principio attivo nella sua intera dose dando origine ad un picco plasmatico potenzialmente tossico (un rilascio immediato invece che prolungato).

B3. Variazioni nel dosaggio somministrato come nel caso di farmaci con basso indice terapeutico (ad esempio, Fenitoina) e nel caso di dosaggi bassi (quantità dell'ordine di microgrammi) per scarsa accuratezza nella determinazione della quantità effettivamente somministrata.

Non si deve procedere alla *manipolazione* di:

- capsule molli (non è possibile un prelievo accurato e completo della dose);
- compresse/capsule con rivestimento gastroresistente (il principio attivo acido labile viene inattivato dall'acidità gastrica e non è più efficace);
- compresse e capsule a rilascio prolungato/modificato (il principio attivo non viene rilasciato gradualmente, per assicurare un effetto terapeutico costante nel tempo, ma viene rilasciato tutto immediatamente con potenziale comparsa di effetti tossici per sovradosaggio);
- in ogni altro caso in cui sia specificatamente vietato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

4.1.3. Ulteriori valutazioni

Prima della *manipolazione* bisogna considerare che:

- la divisione e la triturazione/frantumazione/polverizzazione delle compresse sono due operazioni tecnicamente diverse che devono essere esplicitate entrambi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e attentamente valutate;
- la divisione di una compressa è un'operazione che può esporre il paziente ad un rischio di sovra o sottodosaggio e difficoltà di gestione, soprattutto nel caso di compresse di dimensioni ridotte, compresse sprovviste di linea di divisione e nel caso di ulteriori divisioni.

Inoltre, occorre valutare:

- la compatibilità del prodotto con la via di somministrazione e attenersi alle indicazioni relative all'utilizzo dei dispositivi per nutrizione enterale (se la

triturazione è necessaria per la somministrazione attraverso sonda per nutrizione enterale);

- l'eventuale ricorso a facilitatori di assunzione come addensanti, acqua gelificata, omogeneizzati, sempre se compatibili con lo specifico farmaco;
- nel caso di transitorietà del problema di deglutizione la possibilità di sospendere, su indicazione del Medico, la somministrazione del farmaco.

Bisogna evitare la contemporanea *triturazione* di più principi attivi.

4.2. Utilizzo di dispositivi

I dispositivi e le apparecchiature utilizzati per *manipolare* le forme farmaceutiche orali solide non sono considerati generalmente dispositivi medici e pertanto non sono soggetti alla normativa sui dispositivi medici.

Per tali motivazioni occorre prestare attenzione alla scelta dell'*apparecchiatura* e alla scrupolosa attività di controllo circa il prodotto *manipolato* in quanto la stessa *manipolazione*, se non ben condotta, potrebbe avere conseguenze sulla sicurezza del prodotto e sulla corretta quantità somministrata al paziente.

5. Informazione, formazione, comunicazione

Le Aziende Sanitarie devono informare gli operatori sanitari sui possibili errori in terapia associati alla non corretta *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide e prevedere un'attività di formazione sull'argomento.

In caso di passaggio tra *setting* assistenziali, oltre alla necessaria Riconciliazione farmacologica, occorre fornire indicazioni scritte, chiare ed esaustive, sulla gestione delle forme farmaceutiche orali solide.

6. Implementazione della Raccomandazione e monitoraggio della sua applicazione

Le Direzioni Aziendali implementano la Raccomandazione tenendo conto di eventuali indicazioni regionali e di procedure aziendali già operative.

L'implementazione sarà oggetto di monitoraggio a livello regionale e a livello nazionale.

Le Regioni e le Province Autonome includono nella valutazione dei Direttori Generali l'implementazione della presente Raccomandazione.

Le Aziende Sanitarie promuovono la corretta adozione dei contenuti della presente Raccomandazione anche presso le strutture socio-assistenziali e residenziali e garantiscono l'informazione a tutti gli operatori sanitari.

7. Segnalazione dell'evento avverso

Devono essere favorite la segnalazione e l'analisi degli eventi collegati ad errori in terapia relativi alla *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide.

Nel caso di evento sentinella si dovrà procedere, applicando le specifiche procedure aziendali, alla segnalazione dell'evento *Morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica* secondo quanto previsto dal *Protocollo di monitoraggio degli eventi sentinella* del Ministero della Salute.

8. Aggiornamento della Raccomandazione

La presente Raccomandazione sarà oggetto di revisione periodica da parte del Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria e sarà aggiornata in base alle evidenze emerse ed ai risultati della sua implementazione.

ALLEGATO “Tipologie di forme farmaceutiche orali solide”

Le modalità di rilascio del principio attivo di una forma farmaceutica orale solida sono estremamente importanti, dato che diverse forme farmaceutiche di uno stesso principio attivo possono rilasciarlo con tempi e modalità differenti.

Nella valutazione della *manipolazione* delle forme farmaceutiche orali solide dovranno, pertanto, essere presi in considerazione sia il tipo di principio attivo sia gli eccipienti che possono modificarne l'assorbimento e la biodisponibilità.

Sulla base degli eccipienti o del processo produttivo utilizzati, le forme farmaceutiche orali solide si possono classificare in “*convenzionali*” e “*a rilascio modificato*”.

Nelle forme farmaceutiche *convenzionali o a rilascio immediato (non modificato)* l'assorbimento e la biodisponibilità dipendono dalle caratteristiche chimico/fisiche del principio attivo e non sono influenzate dagli eccipienti usati. Pertanto, la dissoluzione e l'assorbimento del principio attivo di una forma solida dipendono essenzialmente dalle proprietà intrinseche; in questo caso l'eventuale rivestimento non è utilizzato per modificare la cinetica di rilascio del farmaco ma per mascherare ad esempio, il sapore sgradevole del principio attivo o per proteggere principi attivi sensibili agli agenti atmosferici.

Nelle forme farmaceutiche *a rilascio modificato*, invece, gli eccipienti hanno la funzione di modulare il rilascio del principio attivo. Vengono utilizzati vari metodi per modificare velocità, tempo e sito di rilascio del principio attivo da una forma farmaceutica orale solida.

Tra le forme farmaceutiche orali solide *a rilascio modificato* si annoverano quelle a rilascio prolungato, a rilascio ritardato, a rilascio ripetuto e quelle gastroresistenti.

Le formulazioni gastroresistenti sono caratterizzate da rivestimenti costituiti da polimeri che rimangono intatti nello stomaco ma si dissolvono e rilasciano il principio attivo a livello dell'intestino tenue (pH più alcalino). Si ricorre a queste formulazioni per:

- evitare irritazioni a livello gastrico (ad esempio, FANS);
- veicolare il principio attivo in un sito specifico del tratto gastrointestinale (ad esempio, Mesalazina nel trattamento della malattia di Crohn);
- proteggere principi attivi che possono essere inattivati a pH gastrico.

Infine, bisogna ricordare le compresse sublinguali che sono studiate per consentire un assorbimento diretto attraverso la mucosa orale portando un aumento rapido di concentrazione del principio attivo nel sangue ed evitando così il metabolismo di primo passaggio nel fegato.

Bibliografia e sitografia

1. Medications that should not be crushed S.L. Gracia-Vásquez, P. González-Barranco, I.A. Camacho-Mora, O. González-Santiago, S.A. Vázquez-Rodríguez *Medicina Universitaria*. 2017;19(75):50-63
<https://doi.org/10.1016/j.rmu.2017.03.001>
2. ISMP. Oral dosage form that should not be crushed.
<https://www.ismp.org/recommendations/do-not-crush> (ultimo accesso aprile 2018).
3. FDA Best Practices for Tablet Splitting.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/ucm184666.htm> (ultimo accesso aprile 2018).
4. NHS Swallowing pills
<http://www.nhs.uk/conditions/swallowing-pills/Pages/swallowing-pills.aspx> (ultimo accesso aprile 2018).
5. Humber NHS GUIDELINES FOR BREAKING OR CRUSHING TABLETS.
<http://www.humber.nhs.uk/Downloads/Services/Pharmacy/Guidelines/Breaking%20or%20crushing%20tablets.pdf> (ultimo accesso aprile 2018).
6. Colechester Hospital University NHS - NEEMMC GUIDELINES FOR TABLET CRUSHING AND ADMINISTRATION VIA ENTERAL FEEDING TUBES.
<https://www.neessexccg.nhs.uk/uploads/files/Tablet%20Crushing%20In%20Patients%20With%20Swallowing%20Difficulties.docx%20guidelines.pdf> (ultimo accesso aprile 2018).
7. “Corretta gestione delle forme farmaceutiche orali”. Gruppo Regionale sul Rischio clinico da farmaci. Documento tecnico regionale per la Sicurezza nella terapia farmacologica n.4, Regione Emilia-Romagna, Agosto 2015.
8. AIFA: Campagna di comunicazione “farmaci e pediatria”,
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/campagna-di-comunicazione-aifa-farmaci-e-pediatria-anno-2014> (ultimo accesso dicembre 2015).
9. MODRIC: manipulation of drugs required in children: a guide for health professionals [Internet]. Liverpool: Alder Hey Children’s NHS.
<http://www.alderhey.nhs.uk/wp-content/uploads/MODRIC-GUIDELINES-April-2017.pdf> (ultimo accesso aprile 2018).

10. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Generale, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / Anno 20 S5, pp. S54-S57.
11. I manuali SIFO - Valutazione della divisibilità e frantumabilità di forme farmaceutiche orali solide - P Abrate, L Castellino, G Brunitto, F Leone, R Cavalli, F Cattel. Novembre 2016.
12. RAC crushing guide <http://www.saferx.co.nz/Crushing-table-RAC.pdf> (ultimo accesso aprile 2018).

I seguenti riferimenti sitografici non sono esplicitamente citati nel testo ma sono utili per la ricerca delle informazioni sui farmaci:

<https://www.drugs.com>

<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>

www.sigg.it

ACRONIMI UTILIZZATI

AIC Autorizzazione all'Immissione in Commercio

RCP Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

NBP Norme di Buona Preparazione

GLOSSARIO

Azienda Sanitaria. Ai fini del presente documento si intendono le Aziende Sanitarie locali ASL, le Aziende Sociosanitarie, le Aziende Ospedaliere, le Aziende Ospedaliere Universitarie, gli IRCSS, i Policlinici Universitari.

Capsule. Preparazioni solide, costituite da un involucro di consistenza dura o molle, di forma e capacità diverse, contenente una dose di principio attivo che, generalmente, viene somministrata in una sola volta. Gli involucri sono a base di gelatina o di altre sostanze la cui consistenza può essere modificata per aggiunta, ad esempio, di glicerolo o di sorbitolo.

Capsule/Compresse gastroresistenti. Preparazioni solide formulate per attraversare lo stomaco prima di iniziare a dissolversi. Il rivestimento gastroresistente può essere utilizzato per proteggere lo stomaco contro la tossicità locale o per veicolare il rilascio del principio attivo fino al sito corretto per l'assorbimento.

Capsule/Compresse a rilascio modificato. Preparazioni solide progettate per rilasciare il loro contenuto in un protratto periodo di tempo.

Compresse/film orodispersibili. Preparazioni solide progettate per dissolvere/disaggregare nel cavo orale.

Compresse sublinguali. Preparazioni solide progettate per consentire la somministrazione sotto la lingua.

Errore in terapia. Qualsiasi errore che si verifica nel processo di gestione del farmaco.

Manipolazione. Per *manipolazione* (quando non rientra nell'attività di allestimento di preparazioni magistrali o officinali) si intende una semplice operazione manuale effettuata in concomitanza alla somministrazione del medicinale al paziente, per garantire la somministrazione stessa nella corretta applicazione della prescrizione medica, senza modificare né la composizione, né l'efficacia, né la sicurezza del medicinale.

Preparati magistrali. Sono i medicinali preparati in Farmacia, secondo le Norme di Buona Preparazione, in base ad una prescrizione medica destinata ad un particolare paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica.

Principio attivo. Componente essenziale di un medicinale, dotata di attività farmacologica.

Ringraziamenti

La presente Raccomandazione è stata elaborata dal Gruppo di lavoro istituito con Decreto del Direttore Generale della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria (prot. 3712 del 5 febbraio 2018) formato da: Dott. Andrea Piccioli, (Direttore dell'Ufficio 3 - Qualità, Rischio clinico e Programmazione ospedaliera Ufficio, ora Direttore Generale dell'ISS); Prof. Silvio Brusaferro (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, ASUI-UD, ora Presidente dell'ISS); Dott.ssa Susanna Ciampalini, Dott.ssa Lucia Guidotti (Ufficio 3 – DGPROGS); Dott.ssa Maria Grazia Cattaneo (SIFO); Dott. Francesco Cattel (Azienda Ospedaliero – Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino); Dott. Primiano Iannone (Istituto Superiore di sanità, ISS); Prof.ssa Paola Minghetti (Presidente Società Italiana Farmacisti Preparatori SIFAP); Dott. Ottavio Nicastro (Regione Emilia Romagna, Sub Area Rischio Clinico); Dott. Alfredo Perulli (Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, ASUI-TS); Dott. Davide Zanon (IRCCS Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Burlo Garofalo di Trieste).

Hanno collaborato alla stesura della Raccomandazione: Dott.ssa Angela De Feo (Ufficio 3 - DGPROGS); Dott. Paolo Abrate (ASL TO4 Ivrea); Dott.ssa Ester Sapigni (Regione Emilia Romagna).

La Raccomandazione è stata inviata all'attenzione della Sub Area Rischio Clinico. Si ringraziano:

Dott.ssa Luigia Calcalario (Regione Abruzzo); Dott.ssa Maria Addolorata Vantaggiato (Regione Calabria); Dott. Marcello Pezzella (Regione Campania); Prof. Silvio Brusaferro (Regione Friuli Venezia Giulia); Dott. Ottavio Nicastro (Regione Emilia-Romagna); Dott.ssa Alessandra Moisello (Regione Liguria); Dott. Davide Mozzanica (Regione Lombardia); Dott. Claudio Martini (Regione Marche); Dott.ssa Mirella Angaramo (Regione Piemonte); Dott. Giuseppe Murolo (Regione Siciliana); Dott.ssa Sara Albolino, Dott. Riccardo Tartaglia (Regione Toscana); Dott.ssa Camilla Mattiuzzi (Provincia Autonoma di Trento); Dott.ssa Paola Casucci (Regione Umbria); Dott.ssa Marina Tumiatti (Regione Valle d'Aosta); Dott. Matteo Corradin (Regione Veneto).

La Raccomandazione è stata successivamente sottoposta ad un primo processo di consultazione con le seguenti Associazioni, Società Scientifiche, Federazioni, Aziende Sanitarie ed Esperti di Regioni e Province Autonome, che si ringraziano:

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); Associazione Nazionale Medici delle Direzioni Ospedaliere (ANMDO); Associazione delle Aziende e dei Servizi Socio-Farmaceutici (ASSOFARM); Cittadinanzattiva; Federazione Nazionale Unitaria Titolari di Farmacia (FEDERFARMA); Federazione Italiana Aziende Sanitarie Ospedaliere (FIASO); Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG); Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI); Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO); Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni sanitarie (FNOPI); Istituto Superiore di Sanità (ISS); Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFACT); Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici Territoriali (SIFO); Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG); Unione Tecnica Italiana Farmacisti (UTIFAR).

Inoltre si ringrazia per i suggerimenti:

Dott. Andrea Mandelli (Presidente FOFI); Avv. Dott. Antonio Mastroianni, Avv. Dott.ssa Maria Rosa Tedesco (FOFI); Dott.ssa Beatrice Travalca Cupillo (GISD, Gruppo Italiano Studi Disfagia); Dott.ssa Silvia Adami (Azienda ULSS 9 Scaligera di Verona); Dott. Rocco Carbone (UTIFAR); Dott. Pierandrea Cicconetti (SIPAP); Dott. Marco Cossolo (FEDERFARMA); Dott.ssa Annamaria Donato (Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico); Dott.ssa Susanna Motta (SIFAP); Dott.ssa Martina Minguzzi (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRST); Dott.ssa Gabriella Negrini (Regione Emilia Romagna); Dott.ssa Piera Poletti (CEREF); Elisabetta Stella (Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico).

Editing: Dott.ssa Roberta Cappelluti