PROCEDURA PER LA MANIPOLAZIONE DELLE FORME FARMACEUTICHE ORALI SOLIDI – Implementazione della Raccomandazione Ministeriale N°19

Sommario

Premessa
1. Scopo/Obiettivo
2. Campo di applicazione
3. Descrizione delle attività
4. Informazione, formazione, comunicazione
5. Implementazione della Raccomandazione e monitoraggio della sua applicazione
6. Segnalazione dell'evento avverso
7. Aggiornamento della Raccomandazione

Tipologie di forme farmaceutiche orali solide
Bibliografia e Sitografia

	Nome	Funzione
Redatta da	Dott.ssa Emma Montella	Referente Rischio Clinico per la Direzione Sanitaria
	Dott.ssa Elide Matano	Dirigente Medico Oncologia
	Dott.ssa Antonia Sacco	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva
	Dott. Carlo Bernardo	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva
	Dott.ssa Mariapia Del Core	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva
	Dott.ssa Viviana Sutera Sardo	Medico in formazione specialistica Igiene e Medicina Preventiva
Verificata da	Dott.ssa Anna Emilia Vozzella	Direttore Sanitario
Deliberata da	Avv. Anna Iervolino	Direttore Generale

La presente procedura va ad integrarsi con le seguenti procedure aziendali già deliberate e presenti sul sito internet aziendale:

- PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CONSEGUENTI ALL'USO DI ABBREVIAZIONI, ACRONIMI, SIGLE E SIMBOLI – IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE N° 18. Delibera del Direttore Generale N° del
- PROCEDURA AZIENDALE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA – IMPLEMENTAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI N. 7 E N. 12 E UTILIZZO DELLA SCHEDA UNICA DI TERAPIA (S.U.T.). Delibera del Direttore Generale N° 930 del 27 dicembre 2017.
- PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI – IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.14 – REVISIONE 1_2018. Delibera del Direttore Generale N° 402 del 11 giugno 2018.
- PROCEDURA PER LA RICONCILIAZIONE FARMACOLOGICA – IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.17. Delibera del Direttore Generale N° 540 del 11 luglio 2017.
- PROCEDURA PER IL CORRETTO UTILIZZO DELLE SOLUZIONI CONCENTRATE DI CLORURO DI POTASSIO – KCL – ED ALTRE SOLUZIONI CONCENTRATE CONTENENTI POTASSIO. Delibera del Direttore Generale N° 792 del 21 dicembre 2015.
- PROCEDURA AZIENDALE PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI. Del. 510del 19/07/2018.
- PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI. Delibera 402 del 11/06/2018.
- PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DI MORTE O GRAVE DANNO CONSEGUENTI AD UN MALFUNZIONAMENTO DEL SISTEMA DI TRASPORTO (INTRAOSPEDALIERO,EXTRAOSPEDALIERO). Delibera 775 del 31/10/2017
- PROCEDURA AZIENDALE PER LA SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI, DEI QUASI-EVENTI E DEGLI EVENTI SENTINELLA. Delibera 729 del 10/102017.
- PROCEDURA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DELLA CADUTA DEL PAZIENTE IN OSPEDALE. Delibera 646 del 31/08/2017.
- PROCEDURA PER LA RICONCILIAZIONE FARMACOLOGICA. Delibera 540 del 11/07/2017.

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.

1. Scopo/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.

2. Campo di applicazione

La presente procedura si applica a tutte le Articolazioni Organizzative dell'AOU Federico II (unità operative, blocchi operatori, servizi, ambulatori) che utilizzano medicinali, per finalità di prevenzione, diagnosi e terapia.

2.1 Chi

La procedura è indirizzata a:

- Tutti gli operatori sanitari dell'azienda (medici, infermieri, farmacisti od altro professionista coinvolto nella gestione dei farmaci)
- Referenti di Reparto per il Rischio Clinico (facilitatori)
- Direttori di UU.OO. e Direttori DAI
- Direzione Sanitaria e Referente Aziendale Rischio Clinico
- Commissione Rischio Clinico

2.2 Dove

La presente procedura si applica in tutte le UU.OO dell'A.O.U. Federico II in cui venga prescritta una terapia farmacologica.

2.3 Per Chi

La procedura è 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 *caregiver* rispetto a condizioni di rischio che si possono verificare durante la *manipolazione.*

3. Descrizione delle attività

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

3.1. 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.

3.1.1 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).

3.1.2 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 11 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.

3.2. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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) Raccomandazione Ministeriale N° 18 – Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia conseguenti all'uso di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli.
2) Raccomandazione Ministeriale N° 19 – Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide.
3) PROCEDURA AZIENDALE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA – IMPLEMENTAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI MINISTERIALI N. 7 E N. 12 E UTILIZZO DELLA SCHEDA UNICA DI TERAPIA (S.U.T.). Delibera del Direttore Generale N° 930 del 27 dicembre 2017.
4) PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI – IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.14 – REVISIONE 1_2018. Delibera del Direttore Generale N° 402 del 11 giugno 2018.
5) PROCEDURA PER LA RICONCILIAZIONE FARMACOLOGICA – IMPLEMENTAZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE N.17. Delibera del Direttore Generale N° 540 del 11 luglio 2017.
6) PROCEDURA PER IL CORRETTO UTILIZZO DELLE SOLUZIONI CONCENTRATE DI CLORURO DI POTASSIO – KCL – ED ALTRE SOLUZIONI CONCENTRATE CONTENENTI POTASSIO. Delibera del Direttore Generale N° 792 del 21 dicembre 2015.
7) Medications that should not be crushed S.L. Gracia-Vásquez, P. GonzálezBarranco, I.A. Camacho-Mora, O. González-Santiago, S.A. VázquezRodríguez Medicina Universitaria. 2017;19(75):50-63 https://doi.org/10.1016/j.rmu.2017.03.001
8) ISMP. Oral dosage form that should not be crushed. https://www.ismp.org/recommendations/do-not-crush (ultimo accesso aprile 2018).
9) FDA Best Practices for Tablet Splitting. http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedici neSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/ucm184666.htm (ultimo accesso aprile 2018).
10) NHS Swallowing pills http://www.nhs.uk/conditions/swallowing-pills/Pages/swallowing-pills.aspx (ultimo accesso aprile 2018).
11) Humber NHS GUIDELINES FOR BREAKING OR CRUSHING TABLETS. http://www.humber.nhs.uk/Downloads/Services/Pharmacy/Guidelines/Breaki ng%20or%20crushing%20tablets.pdf (ultimo accesso aprile 2018).
12) 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%20P atients%20With%20Swallowing%20Difficulties.docx%20guidelines.pdf (ulti mo accesso aprile 2018).
13) "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.

14) AIFA: Campagna di comunicazione "farmaci e pediatria", http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/campagna-di-comunicazioneaifa-farmaci-e-pediatria-anno-2014 (ultimo accesso dicembre 2015).

15) 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-GUIDELINESApril-2017.pdf (ultimo accesso aprile 2018).

16) Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Generale, Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / Anno 20 S5, pp. S54-S57.

17) 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.

18) 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