



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

Istruzione Operativa

per l'allestimento di preparati magistrali a base di antiretrovirali da somministrare a pazienti non in grado di deglutire forme solide intere

SIFO e SIFAP, in previsione di un aumento della necessità di **provvedere alla somministrazione di** compresse a pazienti non cooperanti e **in vista** della mancanza sul mercato di altre forme farmaceutiche idonee alla **utilizzo** attraverso sondino **naso gastrico**, ritengono possa essere utile condividere alcune informazioni elaborate sulla base della **più recente** letteratura.

Campo di applicazione:

Da chi: l'allestimento deve avvenire presso il laboratorio di farmacia, si tratta di **una formulazione** galenico magistrale.

A chi: il preparato è destinato a quei pazienti che non sono in grado di **deglutire** le compresse e necessitano di una forma liquida.

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®, lopinavir +ritonavir Mylan).

Il prodotto industriale a base di lopinavir e ritonavir è disponibile in compresse e **in forma di** sciroppo. **Qualora si renda necessario somministrare questi principi attivi si può quindi utilizzare** la soluzione per uso orale **già in commercio**, tenendo conto che contiene **tra gli** eccipienti alcool etilico (42,4% v/v) e propilenglicole (15,3% p/v).

In **mancanza** di questa formulazione liquida, qualora si debbano tritare le compresse, **va tenuto presente che uno studio ha evidenziato** una perdita di biodisponibilità del 45% per lopinavir e **del 47%** per ritonavir¹.

L'allestimento di una sospensione, in assenza di dati di stabilità, dovrebbe essere effettuato estemporaneamente secondo la metodica riportata di seguito e dovrebbe, se possibile, prevedere un monitoraggio dei valori ematici **dopo l'inizio della** terapia. **In** accordo con il clinico **si dovrebbe considerare la possibilità di somministrare** una dose più elevata rispetto alla compressa intera.

Darunavir (Prezista®)

Il prodotto industriale a base di darunavir è disponibile come sospensione orale 100 mg/ml. Il medicinale viene normalmente associato ad altri antiretrovirali a base di ritonavir in forma di granulato (la polverizzazione di quest'ultimo può ricondurre ad una riduzione dell'AUC come descritto per il **lopinavir/ritonavir**).

Darunavir/Cobicistat (Rezolsta®)

Prodotto industriale a base di darunavir e cobicistat. La letteratura riporta che la frantumazione delle compresse non sembra inficiare la biodisponibilità del farmaco.²

L'allestimento di una sospensione, in assenza di dati di stabilità, dovrebbe essere effettuato estemporaneamente secondo la metodica riportata di seguito.

Metodo di allestimento 1

Per l'allestimento della siringa (A) è necessario operare sotto cappa (**cappa chimica come da UNI EN 14175 o cappa biologia a flusso laminare verticale**) utilizzando i corretti dispositivi di protezione individuale (**DPI**).

A. Siringa **Luer-Lock (LL)** da 50 ml contenente la dose di farmaco da somministrare:

1. Triturare a fine polvere le compresse in mortaio

¹ J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Dec 1; 58(4): 385–391. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. Brookie M. Best, Pharm.D., M.A.S.,^{1,2} Edmund V. Capparelli, Pharm.D.,^{1,2} Huy Diep, B.S.,¹ Steven S. Rossi, Ph.D.,² Michael J. Farrell, R.N.,² Elaine Williams, R.N., M.S.N.,^{3,4} Grace Lee, B.S.,³ John N. van den Anker, M.D., Ph.D.,^{3,4} and Natella Rakhmanina, M.D., Ph.D.

² Clinical Pharmacology in Drug Development 2019, 8(4) 541–548 C 2018, The American College of Clinical Pharmacology. DOI: 10.1002/cpdd.632 Impact of Splitting or Crushing on the Relative Bioavailability of the Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen. Kimberley Brown¹, David Thomas², Kevin McKenney², Michael Reeder³, Richard Bruce Simonson¹, Ceyhun Bicer⁴, Richard E. Nettles¹, and Herta Crauwels⁵

2. Pesare la quantità esatta di dose da somministrare
3. Versare la polvere nella siringa dal fondo dopo aver tolto lo stantuffo
4. Reinscrivere lo stantuffo e portarlo a fine corsa senza compattare la polvere
5. Tappare la siringa con un tappo LL
6. Etichettare **la preparazione in base alle Nome di Buona Preparazione (NBP)**

B. Siringa **Luer-Lock** da 50 ml contenente 20 ml di soluzione per la dispersione della polvere. Soluzione costituita da una **soluzione** acquosa viscosizzata con carbossimetilcellulosa 1% o equivalente.

Istruzioni per utilizzo Kit di allestimento sospensione estemporanea di Kaletra® o Rezolsta®:

Il Kit è composto da:

- A.** Siringa **Luer-Lock** da 50 ml contenente la quantità di farmaco da somministrare
- B.** Siringa **Luer-Lock** da 50 ml contenente **la** soluzione sospendente
- C.** Connettore **Luer-Lock** femmina-femmina

Utilizzando il connettore **LL** femmina-femmina (**C**), si connette la siringa **A** alla siringa **B**.

Poi si procede svuotando il contenuto della siringa **B** nella siringa **A**. **Questa** operazione di miscelazione **si esegue ripetendola** più volte fino a quando tutta la polvere risulta essere perfettamente sospesa. **In questo modo, la formulazione è così** somministrabile al paziente **per sondino naso-gastrico**.

Dopo aver svuotato la siringa verificare che non ci siano dei residui di polvere nella siringa, nel qual caso **è necessario** lavare con glucosata da somministrare al paziente.



Metodo di allestimento 2

In alternativa alla metodica sopradescritta, sono state effettuate delle prove senza alcuna manipolazione della compressa. La compressa è stata immersa in un congruo volume d'acqua e lasciata sciogliere. I risultati seguenti sono egualmente applicabili e riproducibili.

Kaletra, Lopinavir/Ritonavir Mylan: lasciare la compressa intera in una siringa da 20 ml, aggiungere 10 ml di acqua e aspettare 4 ore, fino a completo scioglimento della compressa. Successivamente, somministrare il preparato al paziente.

Rezolsta: lasciare la compressa intera in una siringa da 20 ml, aggiungere 10 ml di acqua, attendere circa 10 minuti, a completo scioglimento si può procedere con la somministrazione al paziente.

Riferimenti normativi: FU XII ed.; L. 94/98

Test di validazione: si rimanda a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (NBP)

La sopradescritta procedura è stata elaborata dall'Area scientifico-culturale Galenica Clinica SIFO e da SIFAP - Società Italiana di Farmacisti Preparatori.

Attualmente sono in corso studi formulativi per garantire una preparazione di lopinavir/ritonavir più facilmente allestibile e di più lunga durata.