
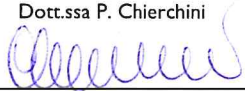


	FARMACIA CLINICA INTERAZIENDALE E DPC LABORATORIO GALENICO UFA N.R.M UOC Farmacia Galenica e DPC RESPONSABILE DOTT.SSA T. MAGNANTE		 REGIONE LAZIO	
	ALLESTIMENTO DI BEVACIZUMAB 2.5 mg/0.1 ml PER USO INTRAVITREALE IN ISOTECNIA		Rev. 2 del 21/06/2023	Pag. 1 di 17
			9 A PRO 05	

INDICE

1. Introduzione.....	2
2. Obiettivo e scopo.....	2
3. Campo di applicazione.....	2
4. Matrice delle responsabilità.....	3
5. Modalità operative.....	3
5.1 Requisiti generali.....	3
5.2 Prescrizione.....	4
5.3 Preparazione.....	4
5.3.1 istruzioni operative per il corretto frazionamento del medicinale anti vegf bevacizumab, in isotecnia (isolatore in pressione negativa iso mate cyto).....	5
5.3.2 Procedura in caso di indisponibilità isolatore.....	9
5.3.3 Operazioni preliminari in camera bianca.....	9
5.4 Allestimento.....	10
5.4.1 Frazionamento del medicinale bevacizumab.....	10
5.4.2 Foglio di lavoro.....	11
5.5 Etichettatura confezionamento primario.....	11
5.6 Validità del preparato e conservazione.....	12
5.7 Controlli di qualità.....	12
5.7.1 controlli preventivi.....	12
5.7.2 Controllo di processo: convalida della tecnica di ripartizione aseptica impiegata.....	13
5.8 Smaltimento rifiuti.....	14
5.9 Trasporto e consegna.....	14
5.10 Compilazione ed archiviazione documentazione.....	14
5.11 Tracciabilità dalla preparazione alla consegna.....	15
5.12 Formazione.....	15
6. Documenti di riferimento.....	15

REV.	DATA	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO
07/12/2022	Rev 1 PG_SQRM_21	GdL	Dott.ssa M. Quintili Direttore UOC SQRM Dott.ssa T. Magnante Direttore ff UOC Farmacia Clinica Interaziendale e DPC	Dott.ssa P. Chierchini 
21/06/2023	Rev. 2 9 A PRO 05	GdL	Dott.ssa M. Quintili Direttore UOC SQRM  Dott.ssa T. Magnante Direttore ff UOC Farmacia Clinica Interaziendale e DPC	 Area Direzione Ospedaliera Dir. Dott.ssa P. Chierchini

GdL

I. Paglia
T. Magnante
F. Stefanelli
N. Marciano

1. INTRODUZIONE

Il frazionamento dell'anticorpo anti VEGF è stato inserito nella lista dei farmaci erogabili dal SSN ai sensi della L.648/96 ed è raccomandato dall'AIFA, come da Nota 98/2020. Trattandosi di prodotto sterile, destinato alla somministrazione intravitale, secondo la Farmacopea Ufficiale, il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitale è un'operazione assimilabile all'allestimento di preparati magistrali e deve essere pertanto effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali.

2. OBIETTIVO E SCOPO

2.1 Obiettivo

La presente procedura ha l'obiettivo di:

- fornire le istruzioni operative per il corretto frazionamento, la conservazione e il trasporto in sicurezza del medicinale anti VEGF bevacizumab per la somministrazione intravitale all'interno dell'Asl Roma I e presso gli Ospedali convenzionati.
- uniformare i comportamenti degli operatori, identificando la tracciabilità delle attività svolte e dei profili di responsabilità ad esse connesse, a tutela degli operatori sanitari, dell'ambiente di lavoro e di tutti i pazienti che necessitano di tale terapia farmacologica.

2.2 Scopo

Lo scopo del presente documento è descrivere l'attività di frazionamento del medicinale bevacizumab inserito nella lista L.648/96, in più dosi per la somministrazione intravitale in campo sterile, al fine di:

- garantire il mantenimento della sterilità del preparato;
- consentire la preparazione in sicurezza per l'operatore;
- assicurare la correttezza del dosaggio richiesto per la somministrazione, a partire dal confezionamento iniziale;
- prevedere le condizioni per il trasporto sicuro del farmaco;
- garantire la tracciabilità di tutte le operazioni.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura viene applicata presso:

- il laboratorio di galenica clinica della ASL Roma I per le fasi inerenti l'allestimento del farmaco.

4. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Attività	Medico	Farmacista	Infermiere/ Coordinatore	UOC Microbiologia	Ditta Trasportatrice
Ricezione farmaco e stoccaggio	I	R	C		
Programmazione settimanale prescrizioni paziente/protocollo	R	C	I		
Conferme/disdette quotidiane prescrizioni	R	I	C		
Formulazione tramite gestionale log-80	R	R	I		
Urgenze	R	C	I		
Validazione prescrizione tramite gestionale log-80	I	R			
Compilazione Check List			R		
Allestimento		C	R		
Controllo prodotto finito		R			
Consegna farmaco allestito e test sterilità*	I	C	R		I
Verifica test sterilità*	I	I	I	R	
Trasporto	I	I	I	I	R
Terapie annullate	R	C	I		
Smaltimento rifiuti		C	R		

Legenda: R= Responsabile C= Collabora I= Informato *solo Cappa S@fe Mate Cyto I.2 Bioair,

5. MODALITÀ OPERATIVE

5.1 REQUISITI GENERALI

Il processo di produzione deve assicurare:

- la sterilità;
- la correttezza del dosaggio;
- la tracciabilità.

Il laboratorio galenico, secondo quanto previsto dalle NBP, possiede:

- Locale dedicato alla vestizione degli operatori attiguo all'ambiente a contaminazione controllata;
- Un ambiente dedicato a contaminazione controllata;
- Attrezzature idonee:
 - o Isolatore in pressione negativa Iso Mate Cyto Bioair
 - o cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale S@fe Mate Cyto I.2 Bioair (solo in caso di non disponibilità dell'isolatore)
 - o frigorifero con monitoraggio della temperatura;
- Dotazione dei dispositivi medici e di protezione individuale a norma per la prevenzione del rischio nell'operatore e della contaminazione microbiologica, necessari per l'allestimento.

Il frazionamento di bevacizumab intravitreale deve essere eseguito in modo da assicurare la qualità per il paziente e il controllo dei rischi professionali degli operatori, quindi con tecnica asettica per il controllo microbiologico e su piano

di lavoro protetto e confinato (Iso Mate Cyto Bioair o Cabina Biohazard), in presenza di due infermieri (preparatore e assistente) necessari per il mantenimento e il rispetto della tecnica asettica nonché per la verifica crociata di tutte le operazioni da eseguire. Il personale deve possedere la formazione e l'aggiornamento continuo delle competenze e operare sotto la supervisione del farmacista responsabile della qualità e della sicurezza delle preparazioni galeniche magistrali sterili.

Il farmacista valuta la prescrizione medica e dispone per la programmazione e preparazione secondo la procedura interna operativa di allestimento elaborata sulla base del presente documento.

In caso di utilizzo cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale S@fe Mate Cyto I.2 Bioair la preparazione del Bevacizumab deve essere eseguita come prima Terapia della giornata in modo da limitare il più possibile contaminazione dell'ambiente.

5.2 PRESCRIZIONE

Il medico prescrive la terapia sul sistema log 80, la prescrizione deve riportare:

- cognome e nome del paziente;
- data di nascita;
- residenza e/o codice fiscale;
- data richiesta;
- nome del medico richiedente.

Il farmacista:

- valida gli allestimenti richiesti dalla UOSD retina medica
- stampa i fogli di lavoro per l'allestimento
- stampa le etichette in triplice copia relative agli allestimenti da effettuare.

5.3 PREPARAZIONE

Materiale necessario all'esecuzione della preparazione:

- Flacone di BEVACIZUMAB 100 mg/4ml, conc. 25mg/ml. I prodotti in commercio (originatore e biosimilari) si presentano come soluzione ad uso infusionale contenenti 25 mg/ml di bevacizumab, in flaconcini monouso. Sono presenti in commercio al momento due diversi confezionamenti: da 4 ml contenente 100 mg di bevacizumab e da 16 ml contenente 400 mg di bevacizumab;
- Isolatore in pressione negativa Iso Mate Cyto Bioair
- CAPPA S@feMate CYTO I.2 BIOAIR (in caso di indisponibilità Isolatore)
- telini sterile a basso rilascio particellare;

- contenitore in acciaio sterilizzabile;
- siringhe luer lock sterili da 1 ml;
- tappi luer lock sterili;
- spike: dispositivo di sicurezza sterile per prelievo del farmaco (ago filtro);
- garze sterili orlate;
- buste sterili inserite una all'interno dell'altra, di dimensioni progressivamente decrescenti, utilizzate per confezionamento primario e secondario che garantisca la sterilità della siringa;
- guanti in bromobutile sterilizzabili con perossido di idrogeno al 35% e idonei alla manipolazione (connessi ai manicotti dell'isolatore);
- guanti non sterili monouso per manipolazione di farmaci antitumorali;
- guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antitumorali in caso di utilizzo cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale S@fe Mate Cyto 1.2 Bioair;
- sovra-scarpe;
- copricapo;
- camice sterile rinforzato per antitumorali;
- mascherina FFP3;
- contenitore di alcol etilico 70% per la pulizia della cappa e decontaminante per le superfici;
- contenitore per lo smaltimento di rifiuti - citotossici - di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione.
- VIALS di brodo di coltura TSA in caso di utilizzo cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale S@fe Mate Cyto 1.2 Bioair
- Portaprovette in acciaio per brodi sterilizzabile in caso di utilizzo cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale S@fe Mate Cyto 1.2 Bioair.

5.3.1 ISTRUZIONI OPERATIVE PER IL CORRETTO FRAZIONAMENTO DEL MEDICINALE ANTI VEGF BEVACIZUMAB, IN ISOTECNIA (ISOLATORE IN PRESSIONE NEGATIVA ISO MATE CYTO)

OPERAZIONI PRELIMINARI:

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab devono essere effettuate da due infermieri, un assistente e un preparatore, nel rispetto della tecnica asettica validata dalla somministrazione dei test di trasferimento in brodo (cd Media fill) a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti.

Le operazioni di preparazione sono effettuate dagli infermieri individuati in base al turno e alle linee di attività precedute dalle seguenti attività:

- predisposizione del fabbisogno dei dispositivi e materiali necessari da inserire nell'isolatore
- compilazione e firma della check list relativa.

GIORNO 0 – GIORNO PRIMA DELL'ALLESTIMENTO - FARMACISTA E INFERMIERE

- Il farmacista controlla l'appropriatezza prescrittiva, valida le terapie, calcola il numero di flaconi di farmaco necessari alla seduta.
- L'infermiere posiziona nell'isolatore tutto il materiale necessario inserendolo in entrambi i pass box secondo la check list predisposta (All.I)
- L'infermiere verifica l'integrità dei guanti in bromobutile provvedendo alla loro sostituzione in caso di danneggiamento verificandone contestualmente il collegamento ai manicotti dell'isolatore
- L'infermiere programma il ciclo di sterilizzazione con perossido di idrogeno al 35%

Durante il ciclo di apertura/chiusura dei portelli il LED attorno al tasto di apertura cambierà colore per indicare lo stato dello sportello secondo la tabella seguente:

COLORE LED	STATO	SCENARIO
Spento	Porta aperta o chiusa non bloccata (elettromagnete spento)	Porta sbloccata tramite pressione del tasto di sblocco. Porta aperta per inserimento/rimozione materiale. Tutte le altre porte sono rosse.
VERDE	Porta chiusa e bloccata (elettromagnete attivo) e apribile premendo il tasto di sblocco	Stato normale durante la fase di lavoro. Tutte le porte sono chiuse e sono apribili tramite il tasto se necessario. La porta è stata appena chiusa ed è iniziato il ciclo di recovery: questa porta resta apribile in caso si debba aggiungere/rimuovere altro materiale, le altre sono arancioni.
ARANCIO	Porta chiusa e bloccata (elettromagnete attivo) e NON apribile con il tasto di sblocco. Ciclo di recovery attivo	Una porta è stata recentemente aperta e chiusa, è iniziato il ciclo di attesa per la pulizia dell'aria prima di poter aprire le altre porte
ROSSO	Porta chiusa e bloccata (elettromagnete attivo) e NON apribile con il tasto di sblocco.	Porta bloccata e non apribile, un'altra porta è attualmente aperta. La macchina è in stato «LOCKED» e tutte le porte sono chiuse

GIORNO I – GIORNO DELL'ALLESTIMENTO - FARMACISTA E INFERMIERE

- Il Farmacista controlla che le terapie siano confermate
- L'infermiere di turno controlla l'avvenuto ciclo di sterilizzazione con la dicitura "CHECK, OK CICLO COMPLETATO", quindi:
 - o Verifica che tutti gli sportelli interni ed esterni siano chiusi
 - o Verifica che non ci siano danni apparenti alla macchina
 - o Verifica che il pannello di controllo sia acceso (in caso contrario controlla se la macchina è correttamente alimentata)
 - o Verifica che non ci siano indicazioni di allarmi nel pannello di controllo
- L'infermiere su indicazione del Farmacista, preleva dal frigorifero il n. di flaconi di bevacizumab commisurato al numero di parcellizzazioni validato
- L'infermiere, previa accurato lavaggio delle mani, procede alla decontaminazione del/i flacone/i prelevati, con garze imbevute di alcool al 70% per 30 minuti (vedi procedura validata n. PG_SQRM_21 (del 7/12/22)
- Gli infermieri, preparatore ed assistente, dopo avere tolto monili e accessori vari, devono eseguire un accurato lavaggio delle mani con sapone decontaminante e indossare i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), al fine di raggiungere la vestizione idonea all'allestimento.
- La vestizione va eseguita da entrambi gli infermieri secondo l'ordine dettato:
 - indossare i sopra-scarpe;
 - indossare il copricapo;
 - indossare la mascherina facciale FFP3;
 - eseguire lavaggio decontaminante delle mani;
 - indossare guanti non sterili;
 - indossare camice sterile per antiblastici.

L'infermiere preparatore:

- introduce le braccia nei manicotti;
- preleva i dispositivi necessari dai carrelli Pass-box
- preleva e distende il telino sterile sul piano di lavoro e sul carrello pass box

L'infermiere assistente:

- inserisce nel pass box la fiala decontaminata

L'infermiere preparatore:

- provvede, con una garza imbevuta di alcool, a togliere il tappo dal flacone e a decontaminare la superficie del tappino in gomma;
- collega la siringa al dispositivo per il prelievo e aspira una quantità di farmaco pari a 3.75 mg che corrisponde a 0.15 ml, in considerazione dello spazio morto dato dalla siringa e dall'ago che in sede di somministrazione verrà collegato.
- aspira il farmaco dal flacone utilizzando lo spike e la siringa luer-lock;

- al termine di questa operazione provvede a scollegare la siringa dal dispositivo di prelievo lasciandolo nel flacone per i prelievi successivi;
- applica il tappino luer-lock sulla siringa preriempita;
- introduce la siringa nella prima busta sterile (piccola) e la chiude;
- inserisce la busta chiusa nella seconda busta sterile (media) e la chiude
- passa le buste nel vano Pass-box

L'infermiere assistente:

- applica l'etichetta sulla seconda busta (media);
- inserisce le buste medie in un contenitore secondario, a cui applica la/e seconda/e etichetta/e che indicandone il contenuto;

L'infermiere preparatore:

- esegue il controllo visivo della siringa verificando il volume prelevato, l'aspetto e l'assenza di particelle visibili ad occhio nudo;
- controlla l'integrità e la tenuta del confezionamento;

Il farmacista:

- verifica la corrispondenza dell'etichetta rispetto alla prescrizione medica.

Si ricorda che il materiale non deve essere appoggiato in corrispondenza della griglia aspirante, affinché non si verifichi l'interruzione del flusso laminare.

SMALTIMENTO RIFIUTI GIORNO I

- I residui di lavorazione prodotti (flacone del medicinale, spike, telo, tutti i DPI) saranno trattati come rifiuti speciali e quindi eliminati secondo le procedure previste per tale genere di rifiuti.

TRASPORTO E CONSEGNA GIORNO I:

- Terminati i controlli finali, il farmacista convalida la consegna degli allestimenti. L'infermiere e/o il coordinatore posiziona gli stessi in un contenitore idoneo al trasporto. I contenitori con gli allestimenti vengono consegnati alla Ditta autorizzata al trasporto e consegna, che firma l'apposita distinta di ritiro in duplice copia, di cui l'originale resta in Farmacia.
- Le modalità di trasporto sono le medesime dettagliate nella Procedura n°PG_SQRM_21 (del 7/12/22 Rev. 0).

5.3.2 procedura in caso di indisponibilità isolatore

L'allestimento verrà garantito in Cappa S@fe Mate Cyto 1.2 Bioair secondo la seguente modalità:

Operazioni Preliminari in zona filtro:

Gli infermieri devono eseguire – dopo avere tolto monili e accessori vari- un accurato lavaggio delle mani con sapone decontaminante e indossare i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), al fine di raggiungere la vestizione idonea all'allestimento.

La vestizione va eseguita da entrambi gli infermieri secondo l'ordine dettato:

- indossare i sovra-scarpe;
- indossare il copricapo;
- indossare la mascherina facciale FFP3;
- eseguire lavaggio decontaminante delle mani;
- indossare guanti non sterili (solo per l'assistente);
- indossare camice sterile per antiblastici.

Il primo ad indossare il camice sterile sarà l'assistente, il quale, una volta indossato il camice sterile, aiuta il preparatore alla vestizione così da non contaminare le mani dello stesso;

5.3. 3 OPERAZIONI PRELIMINARI IN CAMERA BIANCA

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab devono essere effettuate da due infermieri, un infermiere assistente e un infermiere preparatore, nel rispetto della tecnica asettica, a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti.

Infermiere Assistente

- A inizio turno accende la cappa biologica di sicurezza 10'-15' prima dell'inizio dell'attività;
- A inizio e fine del turno di lavoro pulire il piano di lavoro della cappa utilizzando garze sterili a basso rilascio particellare imbevute di alcol etilico 70%, dall'alto verso il basso, dall'interno all'esterno, prima le pareti e per ultimo – sostituendo le garze - il piano di lavoro; tuttavia, la decontaminazione col perossido di idrogeno al 35% evita questo passaggio.
- Decontamina il flacone del medicinale inserendolo in garze imbevute di alcool 70° per 30 minuti;
- Decontamina le vials di brodi inserendoli in garze imbevute di alcool 70° per 30 minuti;
- Decontamina il contenitore di alcol al 70%
- Pone:
 - o il contenitore per aghi e taglienti, preventivamente decontaminato con alcol etilico 70%;
 - o il portaprovette in acciaio sterilizzato
- Verifica la disponibilità e validità dei dispositivi medici (DM) necessari ad ogni singolo allestimento.

Infermiere Preparatore

- Indossa il camice in TNT sul camice sterile.
- Indossare i guanti sterili.
- Si posiziona seduto davanti alla cabina, indossa i guanti sterili con l'aiuto dell'infermiere assistente e si posiziona con le mani nella parte centrale della cappa.

5.4 ALLESTIMENTO

L'infermiere assistente passa al preparatore i materiali in modalità sterile e in questa sequenza:

- telino sterile monouso a basso rilascio particellare;
- garze orlate sterili;
- dispositivo di sicurezza per il prelievo del farmaco (spike);
- siringhe (una per volta);
- tappi luer lock (uno per volta);
- buste sterili

Si ricorda che il materiale non deve essere appoggiato in corrispondenza della griglia aspirante, affinché non si verifichi l'interruzione del flusso laminare.

L'infermiere preparatore

- Dispone sul piano della cappa il telino avendo cura di non coprire le griglie presenti ai bordi del piano di lavoro;
- Esegue la preparazione nella zona centrale della cappa, tenendo le mani a non meno di 15 cm dall'apertura, muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze;

5.4.1 FRAZIONAMENTO DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB

- Il preparatore pone la fiala di bevacizumab sopra una garza sterile fuori dal telino sterile e, una volta sfilato il coperchio di protezione con garza sterile, decontamina l'elastomero del flacone di farmaco con alcol etilico 70% contenuto nel contenitore sterile, e lo perfora con il dispositivo di prelievo del farmaco (spike) asciugando l'eccesso di alcol con garza sterile;
- l'assistente passa ciascuna siringa, una per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che il preparatore possa prelevarla dallo stantuffo senza toccare l'innesto della stessa;
- il preparatore collega la siringa al dispositivo per il prelievo e aspira una quantità di farmaco pari a 3,75 mg che corrisponde a 0,15 ml, in considerazione dello spazio morto dato dalla siringa e dall'ago che verrà poi collegato;
- al termine di questa operazione, il preparatore provvede a scollegare la siringa dal dispositivo di prelievo;

- l'assistente passa il tappo luer lock, uno per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che il preparatore possa prelevarlo dal lato esterno (N.B. evitare di toccare la parte interna del tappo);
- il preparatore chiude la siringa con il tappo luer lock, verifica il contenuto (assenza di bolle e volume corretto) e la dispone sul telino sterile;
- alla fine della preparazione, l'assistente apre la busta che contiene le buste sterili di differenti dimensioni;
- il preparatore prende le buste sterile autosigillanti per il confezionamento delle siringhe.
- il preparatore inserisce ogni siringa nella prima busta piccola. Poi inserisce la busta piccola contenente la siringa nella busta media. Con questa sequenza procede all'imbustamento di tutte le siringhe preparate;
- a questo punto il preparatore avvicina una alla volta le buste all'assistente il quale provvederà, senza toccare le buste, ad apporre le etichette sulle stesse. Una volta etichettate tutte le buste verranno inserite dal preparatore in un'unica busta grande sulla quale l'assistente apporrà le seconde etichette.

Tali procedure operative vengono eseguite secondo Il foglio di lavoro che deve essere firmato dall'infermiere preparatore, dall'infermiere assistente e dal farmacista.

5.4.2 FOGLIO DI LAVORO

Nel foglio di lavoro devono essere presenti i seguenti dati:

- brevi istruzioni operative;
- data della seduta;
- lotto di preparazione interno;
- lotto e scadenza del farmaco utilizzato;
- data di scadenza delle buste sterili o etichetta riportante la scadenza;
- firme degli attori coinvolti.

5.5 ETICHETTATURA CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

L'Infermiere deve:

- 1) Inserire le monodosi in doppia busta in una terza busta non sterile da trasporto autoadesiva (terzo confezionamento).
- 2) Sigillare la busta con parte adesiva.
- 3) Applicare su ogni busta da trasporto tante etichette quante le dosi allestite.
- 4) Le etichette dovranno riportare:
 - nome e cognome del paziente e data di nascita; in alternativa codice alfanumerico, secondo quanto indicato nella ricetta magistrale pervenuta, che consenta di risalire all'identità del paziente che sarà trattato;
 - indicazione che consente di risalire alla preparazione: numero di lotto interno unico per la seduta;
 - nome del reparto prescrittore;

- data e ora di preparazione;
- composizione quali-quantitativa del preparato;
- validità del preparato;
- modalità di somministrazione;
- istruzioni e precauzioni per il corretto uso e conservazione.

5.6 VALIDITÀ DEL PREPARATO E CONSERVAZIONE

Le caratteristiche di stabilità delle preparazioni di bevacizumab in oggetto sono tali da imporre una somministrazione tempestiva delle dosi frazionate; tale somministrazione deve avvenire in un arco di tempo molto limitato e comunque nel rispetto di quanto indicato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto, ovvero entro 24 ore, conservando le dosi frazionate di farmaco a 2° - 8° C al riparo dalla luce. Eventuali estensioni della validità vengono effettuate sotto la responsabilità del farmacista e devono essere supportate da specifici studi di sterilità avvalendosi di Laboratori Certificati.

I somministratori, in considerazione della temperatura di conservazione del farmaco, moduleranno l'inizio della somministrazione al fine di non infondere una soluzione fredda.

5.7 CONTROLLI DI QUALITÀ

A garanzia del rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (F.U. XII ed.), e data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitale, si prevedono i controlli descritti di seguito, che devono essere eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa sotto la responsabilità del farmacista.

L'assicurazione della qualità e della sterilità è garantita:

- dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione, FU XII
- da appropriata tecnologia dedicata;
- da personale qualificato;
- dalla corretta pulizia e disinfezione degli ambienti e della tecnologia;
- dalla tecnica di ripartizione aseptica impiegata.

❖ *Ulteriori controlli periodici microclimatici, particellari e microbiologici delle superfici, nonché monitoraggio biologico degli operatori esposti sono in fase di introduzione in apposita procedura*

5.7.1 CONTROLLI PREVENTIVI

Per rendere operativo tale obiettivo tutto il personale afferente alla UFA è stato testato con la simulazione della tecnica asettica per mezzo del trasferimento in brodo (MEDIA FILL controllo esterno).

5.7.2 CONTROLLO DI PROCESSO: CONVALIDA DELLA TECNICA DI RIPARTIZIONE ASETTICA IMPIEGATA

Data la criticità di ripartizione aseptica è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto. Secondo quanto previsto dalle NBP della Farmacopea Ufficiale Italia, questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica e includere tutte le fasi critiche.

- a. Controlli degli ambienti controllati e associati e cappe:** appositi saggi microbiologici periodici sull'ambiente, sulle cabine e sui guanti dell'operatore; monitoraggio microbiologico di aria e superficie, semestralmente da parte di ente terzo e semestralmente da parte interna (questi ultimi stabiliti nella procedura validata "Campionamenti Microbiologici Laboratorio Galenico UFA per parcelizzazione di Bevacizumab" in fase di revisione); adeguata manutenzione della cabina di sicurezza biologica con pianificazione degli interventi di manutenzione ordinaria, controllo di corretto funzionamento e taratura e periodica sostituzione dei filtri, a cura della ingegneria clinica.
- b. Controlli preliminari e contestuali all'allestimento:**
 - controllo della prescrizione da parte del farmacista;
 - controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, distinta di consegna);
 - controllo, da parte dell'infermiere assistente, del materiale necessario all'allestimento: corretto stato di conservazione, corrispondenza dei farmaci e dispositivi medici rispetto al foglio di lavoro;
 - durante l'allestimento, verifiche da parte dell'infermiere preparatore sotto cappa di quanto descritto nel foglio di lavoro e dell'aspetto visivo del preparato
- c. Controlli sul prodotto finito da parte del preparatore:**
 - controllo nella siringa: controllo visivo del volume prelevato, dell'aspetto e dell'assenza di particelle visibili ad occhio nudo;
 - controllo dell'integrità e della tenuta del confezionamento;
 - controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati
- d. Controlli sul prodotto finito da parte dell'assistente:**
 - riscontro visivo del volume prelevato
 - controllo della correttezza dei dati del paziente e della corrispondenza dell'etichetta;
 - controllo del confezionamento finale.
- e. Controlli sul prodotto finito da parte del farmacista:**
 - verifica la corrispondenza dell'etichetta rispetto alla prescrizione medica.

L'assicurazione della sterilità è anche garantita:

- dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione;

- da ambienti dedicati e associati;
- da appropriate attrezzature;
- da personale qualificato;
- dalla corretta pulizia e disinfezione;
- dalla tecnica di ripartizione asettica impiegata

5.8 SMALTIMENTO RIFIUTI

I residui di lavorazione prodotti (flacone del medicinale, ago, telo, guanti sterili e camice sterile) saranno trattati come rifiuti speciali e quindi eliminati secondo le procedure previste tale genere di rifiuti.

5.9 TRASPORTO E CONSEGNA

Terminati i controlli finali, il farmacista convalida la consegna degli allestimenti. L'infermiere e/o il coordinatore posiziona gli stessi in un contenitore idoneo al trasporto. I contenitori con gli allestimenti vengono consegnati alla Ditta autorizzata al trasporto e consegna, che firma l'apposita distinta di ritiro che verrà alla stessa consegnata in copia.

La distinta di ritiro deve riportare i seguenti dati:

- il numero di preparazioni allestite con nome del paziente e reparto;
- l'orario di fine allestimento;
- l'orario di fine controllo degli allestimenti stessi da parte del farmacista di turno e la sua firma;
- l'orario e la firma di chi ritira le terapie.
- Nominativi del preparatore e del servitore.

Le attività di trasporto devono essere effettuate in modo da consentire: il trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) e al riparo dalla luce. I contenitori utilizzati sono a norma per trasportare chemioterapici antitumorali. Su ciascuno viene indicato il nome del reparto di destinazione. Le consegne dovranno essere accompagnate da apposite distinte.

5.10 COMPILAZIONE ED ARCHIVIAZIONE DOCUMENTAZIONE

Alla fine delle operazioni il farmacista:

- Compila il foglio di lavoro che contiene le seguenti informazioni:
 - Numero preparazione.
 - Lotto.
 - Data scadenza farmaco.
 - Data scadenza preparazione.
 - Nome e cognome operatori.
 - Nome, n. lotto e data scadenza busta sterile.
- Archivia il foglio di lavoro compilato.
- Ad ogni seduta, invia alla UOC Patologia Clinica un campione per le analisi microbiologiche e procede all'archiviazione del Certificato di analisi microbiologica presso il Laboratorio.

La documentazione viene conservata per 5 anni.

5.11 TRACCIABILITÀ DALLA PREPARAZIONE ALLA CONSEGNA

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica presente anche sul gestionale Log 80;
- foglio di lavoro della preparazione;
- firma del farmacista che ha controllato e convalidato la richiesta;
- firma dell'infermiere preparatore;
- firma dell'infermiere assistente;
- registrazione delle preparazioni sulla piattaforma Log 80: devono essere tracciabili le informazioni inerenti al preparato eseguito. Ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo e dalla data di preparazione che permettano di risalire ai dati sopra individuati;
- data di scadenza delle buste sterili;
- etichette: ogni preparazione deve essere corredata da etichette che devono riportare le informazioni previste;
- documenti di trasporto e di consegna

5.12 FORMAZIONE

Tutto il personale coinvolto a qualsiasi titolo nella preparazione deve essere opportunamente formato.

6. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

1. Determina n. 1379/2020: Istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione, a carico del SSN, e alla somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME.
2. Determina AIFA 23 giugno 2014, pubblicata in GU n. 147 del 27/06/2014.
3. Norme di Buona Preparazione, Farmacopea Ufficiale XI edizione.
4. Farmacopea Ufficiale XII edizione.
5. Raccomandazione n. 14 "Prevenzione errori in terapia con farmaci antineoplastici", Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema ufficio III, ottobre 2012;
6. Good Manufacturing Practices Europee (GMP). Vol 4 Annex I. Manufacture of Sterile Medicinal Products. 25 November 2008 (rev.);
7. US FDA Coer sterile drug product produced by aseptic processing 2012
8. Provvedimento del 5 agosto 1999, "Documento Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario", GU n. 236 del 7/10/1999;
9. Titolo I e Titolo IX DLgs 81/2008 e s.m.i.;

10. Linee Guida ISPESL “Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali”, versione maggio 2010;
11. Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, Polzonetti V, Cespi M, Perinelli DR, Palmieri GF, Pettinari R, Pettinari C, Fiorentini G, Vincenzetti. Quantification, Microbial Contamination, Physico-Chemical Stability of Repackaged Bevacizumab Stored Under Different Conditions. S. Curr Pharm Biotechnol. 2014 Jun 19;
12. Vieillard V, Cauvin A, Roumi E, Despiou MC, Laurent M, Voytenko S, Astier A, Paul M. Stabilité physico- chimique du bévacizumab à 25 mg/mL conservée à 4°C en seringue polypropylène. SFPO Congress, France 2011;
13. Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiou M.C, Laurent M, Astier A. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration. Ann Pharm Fr; 70, 3: 139-154. 2012;
14. Note for guidance on maximum shelf –life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution”. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). London, 28 Jan. 1998;
15. Procedura per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab a somministrazione intravitreale. Regione Emilia Romagna, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Servizio Politica del farmaco;
16. Istruzione per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab (bevacizumab) per somministrazione intravitreale. Allegato A al Decreto della Giunta Regionale della Regione Veneto n. 147 del 19 agosto 2014;
17. Procedura per l’allestimento, il controllo e la consegna di siringhe di bevacizumab per uso intraoculare. Laboratorio di Galenica Clinica AO S. Camillo Forlanini – Roma. Rev. 0 del 7/06/2012;
18. Controlli di processo secondo GMP. Istruzione Operativa IOHFAA_0003UFA.IRCCS AOU San Martino. Rev. 2 del 09/05/2013;
19. RCP “Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” (aggiornamento banca dati AIFA 21.8.2014).

Check-list Parcellizzazione Bevacizumab in isotecnia- Laboratorio Galenico

Materiale Occorrente	QUANTITA	SI	NO
Telino sterile a basso rilascio particellare (GRANDE)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Telino sterile a basso rilascio particellare (PICCOLO)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siringhe luer lock sterili 1 mL		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tappi luer lock sterili		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spike: dispositivo di sicurezza sterile per prelievo del farmaco (ago-filtro)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Garze sterili orlate		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kit buste sterili: 5 buste medie + 5 buste piccole		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guanti monouso per CTA		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contenitore con alcool etilico 70°		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contenitore per lo smaltimento dei rifiuti		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etichette nominative paziente		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contenitore reniforme in acciaio sterilizzabile		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data _____

Firma dell'operatore _____