
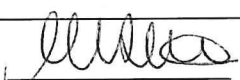
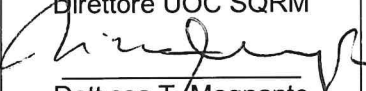

	REGIONE LAZIO ASL ROMA 1 DIPARTIMENTO SVILUPPO ORGANIZZATIVO UOC SICUREZZA QUALITÀ E RISK MANAGEMENT DIRETTORE: DOTT.SSA M. QUINTILI	
	<b>ALLESTIMENTO BEVACIZUMAB 2.5 mg/0.1 ml (AVASTIN) PER USO INTRAVITREALE</b>	Rev. 1 del 09.05.2022   pag. 1 di 11 PG_SQRM_21

## INDICE

1.	INTRODUZIONE .....	2
2.	OBIETTIVO E SCOPO.....	2
2.1	OBIETTIVO.....	2
2.2	SCOPO.....	2
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE .....	2
4.	MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ .....	2
5.	MODALITÀ OPERATIVE .....	3
5.1	REQUISITI GENERALI .....	3
5.2	PRESCRIZIONE.....	3
5.3	PREPARAZIONE.....	4
5.3.1	OPERAZIONI PRELIMINARI IN CAMERA BIANCA.....	5
5.4	ALLESTIMENTO .....	5
5.4.1	FRAZIONAMENTO DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB.....	6
5.4.2	FOGLIO DI LAVORO.....	7
5.5	ETICHETTATURA CONFEZIONAMENTO PRIMARIO .....	7
5.6	VALIDITÀ DEL PREPARATO E CONSERVAZIONE.....	7
5.7	CONTROLLI DI QUALITÀ.....	8
5.7.1	CONTROLLI PREVENTIVI - .....	8
5.7.2	CONTROLLO DI PROCESSO: CONVALIDA DELLA TECNICA DI RIPARTIZIONE ASETTICA IMPIEGATA.....	8
5.8	SMALTIMENTO RIFIUTI .....	9
5.9	TRASPORTO E CONSEGNA .....	9
5.10	COMPILAZIONE ED ARCHIVIAZIONE DOCUMENTAZIONE .....	9
5.11	TRACCIABILITÀ DALLA PREPARAZIONE ALLA CONSEGNA.....	10
5.12	FORMAZIONE .....	10
6.	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO .....	10

DATA	DESCRIZIONE	REDATTO GDL	VERIFICATO	APPROVATO AREA DIREZIONE OSPEDALIERA
07.12.2022	Emissione Rev (0)	GdL	 Dott.ssa M. Quintili Direttore UOC SQRM  Dott.ssa T. Magnante Direttore ff UOC Farmacia Clinica Interaziendale e DPC	 Dott.ssa P. Chierchini

## 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 1 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 1 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		

Attività	Medico	Farmacista	Infermiere/ Coordinatore	UOC Microbiologia	Ditta Trasportatrice
Urgenze	R	C	I		
Validazione prescrizione tramite gestionale log-80	I	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		

Legenda: R= Responsabile C= Collabora I= Informato

## 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: cabina di sicurezza biologica Tipo II di Classe A a flusso laminare verticale, 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 (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.

La preparazione del Bevacizumab (Avastin<sup>R</sup>) 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:

- verifica che la prescrizione sia correttamente compilata e firmata dal medico;
- valida la richiesta compilata dal medico;
- prepara il foglio di lavoro contenente tutte le indicazioni necessarie all' infermiere preparatore per l'allestimento del farmaco;
- prepara le etichette nominative.

### 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;
- CAPPA S@feMate CYTO 1.2 BIOAIR
- telino sterile a basso rilascio particellare;
- 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; si tratta di buste inserite una all'interno dell'altra, di dimensioni progressivamente decrescenti, utilizzate per un confezionamento secondario che garantisca la sterilità della siringa (confezionamento primario)
- sovra-scarpe;
- copricapo;
- camice sterile rinforzato per antiblastici;
- mascherina FFP3;
- guanti non sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici;
- guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici;
- contenitore di alcol etilico 70% per la pulizia della cappa e decontaminante per le superfici;
- contenitore rigido per lo smaltimento di rifiuti - citotossici - di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione.
- VIALS di brodo di coltura TSA
- Portaprovette in acciaio per brodi sterilizzabile.

### **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;

#### **5.3.1 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 con garze imbevute di alcool 70°;
- Decontamina le vials di brodi
- Decontamina il contenitore di alcol al 70%
- Pone:
  - il contenitore per aghi e taglienti, preventivamente decontaminato con alcol etilico 70°;
  - 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.

### 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 asettica 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 asettica 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 intravitale 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 1. 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 ISPEL "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, Despiu 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, Despiu 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).

