

Allegato 1 della NOTA AIFA 98

PROCEDURA PER IL FRAZIONAMENTO, LA CONSERVAZIONE E IL TRASPORTO IN SICUREZZA DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB PER LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ E DELL'EDEMA MACULARE DIABETICO

Scopo della presente procedura è descrivere l'attività di frazionamento del medicinale bevacizumab (specialità medicinale Avastin® e suoi biosimilari inseriti nella lista L.648/96) in più dosi per la somministrazione intravitreale 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.

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitreale 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 (NBP).

Le operazioni di preparazione e di distribuzione delle siringhe monodose di bevacizumab possono essere effettuate solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito NBP) come previsto dalla Farmacopea italiana XII edizione.

La farmacia per allestire bevacizumab per uso intravitreale deve possedere (*cf. bibliografia della normativa di riferimento in calce al documento*):

- 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, in alternativa 'isolatori' per citotossici; 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 operatori (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 una propria procedura interna di allestimento elaborata sulla base del presente documento.

Materiali

- Bevacizumab. 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;
- telino sterile a basso rilascio particellare;
- siringhe luer lock sterili da 1 ml;
- tappi luer lock sterili;
- minispike: dispositivo di sicurezza sterile per prelievo del farmaco (ago filtro);
- garze sterili;
- 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);
- copricapo;
- camice sterile rinforzato per antiblastici;
- mascherina chirurgica (a protezione del preparato, si veda procedura in tecnica asettica);
- guanti monouso non sterili;
- guanti sterili monouso per manipolazione di farmaci antiblastici;
- flacone di alcol etilico 70%;
- decontaminante per le superfici da utilizzare in caso di spandimento a fine sessione di lavoro: es. ipoclorito di sodio all'1,1%;
- contenitore rigido per lo smaltimento di rifiuti - citotossici - di aghi, di materiale tagliente e dei residui della lavorazione; codice rifiuto UN3249 con 'R' su campo giallo.

Metodi

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab devono essere effettuate da due operatori, 1 operatore assistente e 1 operatore preparatore, nel rispetto della tecnica asettica, a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti.

OPERAZIONI PRELIMINARI (assistente e preparatore)

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

Indossare in sequenza:

- calzature dedicate o sovra-scarpe;
- copricapo;
- camice sterile per antiblastici;
- mascherina facciale;
- guanti non sterili.

OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

L'assistente:

- accende la cabina di sicurezza biologica (di seguito cabina) 15'-20' prima dell'inizio dell'attività;
- disinfetta la cabina con panno monouso a basso rilascio particellare imbevuto di alcol etilico 70%, dall'alto verso il basso, dall'interno all'esterno, prima le pareti e per ultimo – sostituendo il panno - il piano di lavoro;
- pone nella cabina:
 - il contenitore per aghi e taglienti, preventivamente disinfettato con alcol etilico 70%;

- un flacone contenente una soluzione di alcol etilico 70% – preventivamente disinfettato all'esterno con alcol etilico 70%;
- un flacone contenente una soluzione clorossidante (ad es. NaClO 1,1%) – preventivamente disinfettato all'esterno con alcol etilico 70%;
- verifica la disponibilità e validità dei dispositivi medici (DM) necessari ad ogni singolo allestimento.

Il preparatore:

si posiziona seduto davanti alla cabina, indossa sotto cabina il secondo paio di guanti sterili o effettua il cambio dei guanti, con le mani almeno 15 cm all'interno di essa, e attende che tutto il materiale per l'allestimento sia passato dall'assistente che porrà attenzione a non entrare in contatto con alcuna superficie sterile.

L'assistente:

indossa i guanti sterili e passa il materiale (il passaggio dei materiali non deve avvenire in corrispondenza della griglia aspirante, per evitare l'interruzione del flusso laminare) nel seguente ordine, aprendo le confezioni del materiale sterile in modo che il preparatore possa prelevarne il contenuto senza contatto con l'involucro esterno:

- a. telino sterile a basso rilascio particellare;
- b. garze sterili;
- c. flacone del medicinale disinfettato esternamente con alcol etilico 70%;
- d. minispike;
- e. siringhe;
- f. tappo luer lock o ago 30G;
- g. buste sterili.

Il preparatore:

- stende sul piano della cabina un telino sterile monouso a basso rilascio di particelle, avendo cura di non coprire eventuali griglie presenti nel piano di lavoro;
- esegue la preparazione come di seguito descritto, lavorando al centro della cabina – le mani e gli avambracci devono essere all'interno di essa almeno per 15 cm - muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze.

FRAZIONAMENTO DEL MEDICINALE BEVACIZUMAB

Il preparatore:

1. toglie il tappino del flacone;
2. disinfetta l'elastomero con alcol etilico 70%;
3. fora l'elastomero con minispike;
4. collega il minispike alla siringa;
5. aspira oltre al volume richiesto per il paziente una quantità di farmaco pari a circa 0,05 ml in più, in considerazione dello spazio morto dato dalla siringa e dall'ago che verrà poi collegato;
6. controlla che non ci siano bolle di aria nella siringa;
7. scollega la siringa dal minispike che rimane inserito nel flacone;
8. chiude la siringa con tappo luer lock o con ago 30 G;
9. alla fine della preparazione l'assistente apre in prossimità del flusso della cappa, la busta che contiene la busta sterile;
10. il preparatore inserisce la siringa nella busta sterile autosigillante e chiude la busta;
11. il preparatore passa la busta all'assistente che la etichetta e la inserisce in una seconda busta e la chiude (con saldatura o con autosigillatura); una seconda etichetta, attaccata a bandiera

- alla prima busta o alla scheda di somministrazione, accompagna il preparato e sarà utilizzata per la tracciabilità nella documentazione sanitaria del paziente;
12. per la preparazione delle successive siringhe si procede come dal punto 4 al 12.

ETICHETTA

In Etichetta devono essere presenti i seguenti dati:

- nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia;
- 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 della preparazione/numero di lotto;
- nome del reparto prescrittore e del medico 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.

VALIDITÀ DEL PREPARATO DI BEVACIZUMAB PER USO INTRAVITREALE

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.

CONTROLLI DI QUALITÀ (assistente e preparatore)

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 intravitreale, si prevedono i controlli descritti di seguito, che devono essere eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa sotto la responsabilità del farmacista.

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, eventuale documento di accompagnamento della terapia);
- controllo, da parte dell'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 del preparatore sotto cappa di quanto descritto nel foglio di lavoro e dell'aspetto visivo del preparato.

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 (siringa e prima busta);
- controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati.

da parte dell'assistente:

- controllo della correttezza dei dati del paziente e della corrispondenza dell'etichetta;
- controllo del confezionamento finale.

Controlli di sterilità su prodotto finito

Come indicato dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, per i preparati magistrali somministrati entro i limiti temporali di validità definiti dal sistema convalidato, non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia, i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità.

L'assicurazione della sterilità è garantita:

- dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione;
- da ambienti dedicati;
- da appropriate attrezzature;
- da personale qualificato;
- dai monitoraggi microbiologici ambientali;
- dalle procedure di pulizia e di disinfezione;
- dalla tecnica di ripartizione aseptica impiegata.

Controllo di processo: convalida della tecnica di ripartizione aseptica 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.

Il metodo di convalida sarà descritto specificatamente nelle procedure locali.

Controlli degli ambienti, delle attrezzature e del personale

Nel rispetto della normativa vigente, devono essere previsti:

- appositi saggi microbiologici periodici sull'ambiente, sulle cabine e sui guanti dell'operatore, stabiliti in un apposito piano di campionamento commisurato ai flussi e carichi di lavoro, agli ambienti e al loro utilizzo;
- 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.

TRASPORTO DELLA TERAPIA

Il corretto trasporto delle terapie allestite da parte della farmacia alle strutture richiedenti ha lo scopo di garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti e la conservazione delle caratteristiche di qualità delle terapie inviate; la corretta conservazione durante la fase di trasporto e consegna alle strutture richiedenti è infatti un requisito fondamentale per garantire l'efficacia e la sicurezza della terapia stessa.

Le attività di trasporto possono coinvolgere il personale delle ditte di trasporto in caso di servizi esternalizzati, il personale delle strutture riceventi, il personale della farmacia.

Le attività devono essere effettuate in modo da consentire:

- il trasporto a temperatura controllata (2-8 °C) e al riparo dalla luce;

- il monitoraggio delle condizioni di trasporto e il rispetto dei tempi di consegna previsti;
- la tracciabilità di tutti i trasporti;
- l'individuazione e la registrazione di eventuali non conformità relative al trasporto.

Mezzi e Attrezzature per il Trasporto

Le modalità di trasporto devono essere così strutturate:

- i prodotti finiti allestiti sono inseriti in un contenitore rigido e trasparente idoneo al trasporto di farmaci chemioterapici antitumorali; devono essere garantiti il mantenimento e la tracciabilità della temperatura controllata (2-8 °C), es. inserendo il contenitore trasparente in un contenitore coibentato con pareti spesse che ne garantiscono l'isotermia e con alloggiamenti per l'inserimento di piastre eutettiche;
- il trasporto deve avvenire utilizzando un furgone coibentato dotato di sistemi di controllo della temperatura, preferenzialmente con evidenza documentale dell'effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto. Il trasporto deve essere accompagnato da un documento di trasporto firmato dal trasportatore che riporta data, orario e contenuto.

Trasporto e consegna

La struttura che riceve le terapie provvederà al controllo quali-quantitativo del materiale richiesto e alla corretta conservazione durante il trasporto.

FORMAZIONE

Tutto il personale coinvolto a qualsiasi titolo nella preparazione deve essere opportunamente formato (es. presso l'Ordine professionale).

TRACCIABILITÀ DALLA PREPARAZIONE ALLA CONSEGNA

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica;
- foglio di lavoro della preparazione;
- firma del farmacista che ha controllato e convalidato la richiesta;
- firma del primo operatore addetto alla preparazione;
- firma del secondo operatore assistente alla preparazione;
- firma dell'operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- registrazione delle preparazioni (informatizzata o cartacea): devono essere tracciabili le informazioni inerenti al preparato eseguito; ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo o numero di preparazione 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.

Archiviazione

La documentazione prevista, relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati, deve essere opportunamente archiviata, secondo le specifiche previste per garantire controlli e tracciabilità.

ULTERIORI INDICAZIONI

1. Le strutture in cui avverrà la somministrazione del farmaco dovranno rendere disponibile per gli operatori una procedura per la gestione in sicurezza in sala operatoria del farmaco, dal momento della ricezione fino alla somministrazione ed allo smaltimento, garantendo tracciabilità di tutti i passaggi.
2. In caso di frazionamento per centri oculistici situati in struttura diversa da quella della farmacia che allestisce, devono essere declinate, in apposita convenzione tra le parti, le responsabilità dell'allestimento galenico e della prescrizione medica.

La presente procedura sarà sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

Il contesto normativo sull'allestimento dei farmaci antineoplastici

"Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antineoplastici in ambiente sanitario". Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, agosto 1999. GU 7/10/99, n 236.

D. Lgs. 9 aprile 2008, n.81 "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro"; recepimento della Direttiva 98/24/CE in materia di protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro.

"Norme di Buona Preparazione" contenute nella Farmacopea Ufficiale italiana, XII edizione (in vigore dal 31 marzo 2009).

"Allegato 1" - "Manufacture of Sterile Medicinal Products" del Volume 4 "EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use"

"Raccomandazione n. 14: Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici" che dà la chiara indicazione che la preparazione e la distribuzione dei farmaci antineoplastici siano gestite da apposite unità farmaci antineoplastici centralizzate, sotto il coordinamento e la responsabilità di un farmacista ospedaliero. Ministero della Salute.

"Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano" del 7 marzo 2013