



STANDARD TECNICI  
DI GALENICA ONCOLOGICA

A cura dell'Area Oncologica Nazionale della SIFO  
2012-2016

Questo lavoro è dedicato a voi:

*Prof. Umberto Veronesi e Dr. Stefano Federici*

*Grazie Prof. Veronesi per la considerazione  
che ha sempre avuto per la nostra professione*

*Grazie Stefano per il grande esempio di professionalità,  
impegno ed umanità che hai lasciato a tutti noi*

PROGETTO EDITORIALE E REALIZZAZIONE  
EditArt LA SCIENZA MEDICA

PROGETTO GRAFICO E GRAFICA  
Simona Canessa

EDITOR  
*Emanuela Omodeo Salè*, Direttore del Servizio Farmacia dell'Istituto Europeo di Oncologia

AUTORI  
Coordinatrice scientifica:  
*Emanuela Omodeo Salè*  
Gruppo di Lavoro:  
*Costantino Jemos, Alicia Tavella, Silvia Adami, Marialuisa Giordano, Francesco Gregis, Cristina Amato, Barbara Rebesco, Valentina Di Iorio, Renzo Lazzarini*

SOCIETÀ ITALIANA DEI FARMACISTI OSPEDALIERI

## STANDARD TECNICI DI GALENICA ONCOLOGICA

PROPONENTE	REVISIONE TECNICA	REVISIONE TECNICA	REVISIONE SCIENTIFICA	APPROVAZIONE
Coord. Area Oncologia SIFO	Coord. Area Galenica SIFO	Coord. Area Rischio Chimico SIFO	Coord. Comitato Scientifico SIFO	Presidente Direttivo Nazionale SIFO
<i>Dr.ssa E. Omodeo Salè</i>	<i>Dr. D. Zanon</i>	<i>Dr.ssa F. De Plato</i>	<i>Dr.ssa E. Faggiano</i>	<i>Dr. M. Pani</i>
				

EDIZIONE FUORI COMMERCIO IN NUMERO LIMITATO DI COPIE REALIZZATA PER

**Dr.Reddy's** 

© 2017 EDITART

FINITO DI STAMPARE NEL MAGGIO 2017 PRESSO EVERPRINT - CARUGATE (MI)

A CURA DELL'AREA ONCOLOGICA NAZIONALE DELLA SIFO  
2012-2016

*Da sempre SIFO dedica alle terapie oncologiche una particolare attenzione in quanto rappresentano uno degli ambiti più rilevanti da un punto di vista clinico ed economico.*

*Gli Standard tecnici sono solo apparentemente fredde regole da seguire per non incorrere in sanzioni e per “essere” osservanti a quanto i legislatori producono in materia di sicurezza e di gestione dei laboratori.*

*In realtà, leggendo tra le righe di ogni compendio, di ogni raccolta sugli Standard tecnici e della stessa “Raccomandazione Ministeriale n.14”, non si può fare a meno di cogliere un aspetto rilevante: umanizzare le cure attraverso la normativa e attraverso le regole di gestione che cautelano, oltre al paziente, anche gli operatori.*

*Gli Standard tecnici di galenica oncologica, curati dell’Area Oncologica Nazionale della SIFO, rappresentano un prezioso sforzo professionale e un punto di riferimento importante e - sono sicuro - saranno utilizzati da quanti, tra i colleghi, lavorano negli allestimenti dei farmaci antitumorali, assicurando le certezze di una professione antica, coniugate con la modernità delle apparecchiature di laboratorio e le novità farmacologiche, che impegnano il farmacista ospedaliero, quale responsabile della preparazione galenica magistrale.*

*Un sentito ringraziamento va, dunque, a tutti coloro che hanno collaborato alla stesura di questo documento.*

**Marcello Pani**  
PRESIDENTE SIFO

*L'Area Scientifica Culturale dell' Oncologia della SIFO ha sentito la necessità di mettere a disposizione, non solo dei soci, ma anche delle istituzioni e del mondo accademico, un documento aggiornato che, in modo chiaro ed esaustivo, definisca le specifiche tecniche e i requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnologici, finalizzati all'esecuzione delle attività e alla gestione dei processi inerenti all'allestimento centralizzato di medicinali personalizzati sterili per terapie oncologiche e ad alto rischio per gli operatori sanitari.*

*La natura del nostro lavoro sta giustamente cambiando e, pertanto, le competenze devono aggiornarsi.*

*La revisione degli Standard vuole essere uno strumento pratico per dare la giusta direzione allo sviluppo della nostra professione soprattutto per il farmacista che opera nelle UFA ed essere uno strumento di approfondimento.*

*La nuova definizione degli Standard tecnici per i processi ritenuti di maggiore rilevanza per le attività farmaceutiche, come quelle sopra riportate, rappresenta certamente un punto di partenza importante per la nostra categoria che potrà essere guidata attraverso questo "strumento di lavoro" al fine di assicurare un processo validato, sicuro, tracciato e controllato.*

*Il Gruppo di Lavoro SIFO ha fatto, in pochi mesi, un grande sforzo per valutare normative, linee guida e standard in materia di preparazioni galeniche magistrali vigenti al momento della redazione del documento, al fine di fornire uno strumento aggiornato e in linea con quanto è stato adottato anche a livello europeo. A questo va un mio sentito ringraziamento, auspicando che questo sforzo possa essere apprezzato da tutti i nostri colleghi che potranno finalmente avvalersi di un documento aggiornato della Società Scientifica in merito ad un argomento ancora molto dibattuto.*

**Emanuela Omodeo Salè**

REFERENTE AREA SCIENTIFICO-CULTURALE ONCOLOGIA SIFO



## Sommarrio

INTRODUZIONE	10
SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	12
DOCUMENTI	12
ACRONIMI	14
STANDARD TECNICO	15
SCOPO DEL PROCESSO E DESCRIZIONE DEL PRODOTTO/SERVIZIO	15
PRASSI OPERATIVE E REQUISITI DI LOCALI E APPARECCHIATURE	16
1. GESTIONE E VALIDAZIONE DELLE PRESCRIZIONI MEDICHE	16
2. SELEZIONE DELLE MATERIE PRIME E DEI MATERIALI DA UTILIZZARE AI FINI DELL'ALLESTIMENTO	19
3. ELABORAZIONE DELLA FORMULAZIONE	20
4. ALLESTIMENTO	22
5. ETICHETTATURA	29

6. RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA	29
7. OPERAZIONI DI CHIUSURA	33
8. OPERAZIONI DI PULIZIA E SANIFICAZIONE	34
9. REQUISITI DEI LOCALI E DELLE APPARECCHIATURE	36
10. CONTROLLI PERIODICI AMBIENTALI (CLASSIFICAZIONE E MONITORAGGIO AMBIENTALE)	45
11. CONVALIDA DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL)	50
12. REGISTRAZIONI, DOCUMENTAZIONE E ARCHIVIAZIONE	55
REQUISITI MINIMI PER LA QUALIFICA DEL PERSONALE	56
INDICATORI DELLA QUALITÀ	59
ALLEGATI	60
Allegato 1. Software di prescrizione e formulazione	61
Allegato 2. Dispositivi medici e dispositivi di protezione individuale	86
Allegato 3. Dichiarazione di raggiunta abilità per Farmacista	107
Allegato 4. Dichiarazione di raggiunta abilità per Tecnico di Farmacia	109
Allegato 5. Dichiarazione di raggiunta abilità per Personale Ausiliario	111

## *Introduzione*

Questo documento ha l'obiettivo di definire chiaramente i requisiti e le procedure necessarie per assolvere all'obbligo del farmacista, come espressamente previsto dalla norma, di garantire al paziente qualità e sicurezza dei preparati, conservando così l'efficacia attesa delle terapie somministrate.

Nel Cap 1- Generalità - delle Norme di Buona Preparazione (NBP) della FU XII Ed., ne viene chiaramente esplicitata la finalità, ovvero "garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale" e viene sottolineato che "la preparazione dei medicinali è una componente importante della professione di farmacista. L'organizzazione di un efficiente sistema integrato di controllo risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente."

Già nella FU XI edizione, emanata poco dopo la pubblicazione delle Linee Guida Ministeriali del 1999, veniva chiaramente enunciato che l'attività di preparazione di farmaci antiblastici deve essere assimilata a quella di galenica magistrale. Questo fondamentale concetto è stato ribadito nella XII Edizione della Farmacopea Ufficiale, pubblicata con DM del 3 dicembre 2008.

Nel Glossario delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea viene fornita la seguente definizione di preparato magistrale o formula magistrale: "medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni, ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica".

L'attività galenica deve rispondere ai bisogni clinici reali, quindi l'attenzione viene posta a preparazioni non reperibili in commercio, in dose unitaria personalizzata e non standardizzate, che richiedono la validazione del processo con forte esigenza di precisione, sicurezza e tempestività.

La definizione di allestimento dei farmaci antiblastici come "attività assimilata a preparazione galenica magistrale", e perciò sotto la responsabilità del farmacista, comporta che questo processo sia assoggettato alle specifiche procedure di lavoro e di controllo previste nel ciclo di preparazione sterile, nonché alla registrazione e rintracciabilità di tutte le informazioni relative a ogni componente; tutto ciò conferma ulteriormente il ruolo fondamentale dei sistemi della qualità anche per la prevenzione degli errori di terapia e dei rischi lavorativi e rafforza il si-

gnificato e il ruolo del farmacista ospedaliero come responsabile della certificazione del processo di allestimento, quindi della qualità e della sicurezza del paziente.

Questo comporta l'obbligo di conoscere e applicare le specifiche indicazioni della norma per garantire la realizzazione di un processo validato che possa assicurare al paziente il massimo beneficio dalle cure.

L'attività di allestimento di farmaci antiblastici, inoltre, deve rispondere ad un ulteriore requisito; ovvero la garanzia della sicurezza dell'operatore. Esso può essere soddisfatto tramite una idonea dotazione strutturale (per questa ragione i locali e le apparecchiature devono rispondere ai requisiti indicati dalla norma) e attraverso l'adozione di procedure scritte e dispositivi di protezione individuale, il cui rispetto deve essere costantemente verificato.

La qualità, la sicurezza e l'efficacia dei preparati galenici non dipendono soltanto dalla professionalità dell'operatore e dalla sua competenza scientifica, ma anche dall'accurata organizzazione della struttura e dai controlli eseguiti in tutte le fasi della preparazione.

Secondo la Raccomandazione Ministeriale 14: "qualora non sussistano le condizioni di carattere organizzativo, logistico, strutturale ed economico tali da garantire la completa sicurezza nell'allestimento di un basso numero di preparazioni, le Strutture sanitarie devono convenzionarsi con le Aziende sanitarie pubbliche che dispongono della centralizzazione e che sono in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione" (D.lgs 81/2008 e s.m.i., Farmacopea Ufficiale XII e DM 3/12/08).

Il seguente documento è stato elaborato da un Gruppo di Lavoro (GdL) SIFO, coordinato dall'Area Scientifico Culturale dell'Oncologia basandosi sulle normative, Linee Guida e Standard in materia di preparazioni galeniche magistrali vigenti al momento della redazione. Tra i riferimenti principali si citano: la Farmacopea vigente e le Norme di Buona Preparazione, le GMP, la Raccomandazione Ministeriale n.14, le Linee Guida "Documento Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario", gli Standard internazionali (QuapoS5, ISOPP, PIC/s 10-04), le norme ISO e la normativa applicabile, per quanto non espressamente esplicitato nel documento.

Il presente documento è stato revisionato dall'Area Scientifico Culturale della Galenica, dal Rischio Chimico e dal Comitato Scientifico della SIFO ed infine approvato dal Direttivo della Società e dal Presidente Dr. Marcello Pani.

## SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Lo scopo del presente documento è quello di descrivere gli Standard tecnici per l'allestimento centralizzato di medicinali personalizzati sterili per terapie oncologiche e ad alto rischio per gli operatori.

Lo scopo di questi Standard è quello di guidare gli operatori al fine di assicurare un processo validato, tracciato e controllato.

Tali Standard tecnici si applicano ai medicinali preparati in dose personalizzata per terapie oncologiche e ad alto rischio per gli operatori che vengono allestiti in locali idonei sotto il controllo e la responsabilità del Servizio di Farmacia Ospedaliera.

## DOCUMENTI

Decreto 6 luglio 1999, "Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano" (G.U. n. 190 del 14/08/1999).

Decreto Legge n.219 24/04/2006 che recepisce la direttiva 83 del 2001 e la Direttiva 94 del 2003.

Dgr n. 1335 del 28 luglio 2014-ALLEGATO C (REGIONE VENETO).

DLgs 81/2008 ex 626/94: "Miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro".

Documento di consenso su Standard per la centralizzazione delle terapie oncologiche parenterali in Regione Piemonte (Gruppo di Studio Rapporti tra Farmacie ed Oncoematologie). Versione Numero 1, Data 08/07/2014.

Documento di Linee-Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario, Provvedimento 5 agosto 1999 - GU del 7.10.1999. DM del 18 febbraio 1999.

Documento di aggiornamento ISPESL "Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali", versione maggio 2010.

DPR 14 gennaio 1997 "Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province autonome di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private - disposizioni di attuazione".

"European Agreement Concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road" (<http://www.trasporto.europa.it/index.php/home/archivio/24-adr/5735-testo-ufficiale-del-ladr-2011-e-traduzione-italiana>).

Farmacopea Ufficiale Americana vigente USP.

USP 797.

USP 800.

Farmacopea Ufficiale Europea e relativi supplementi, ed. vigente.

Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione.

FDA "Guideline for industry - sterile drug product produced by aseptic processing - current good manufacturing practice".

ICH Harmonised Tripartite Guideline "Quality Risk Management" Q9.

Good Manufacturing Practice EU - Annex1.

ISO 13408-1 Aseptic processing of health care products.

ISO 14644-1 Classificazione del livello di pulizia dell'aria.

ISO 14644-2 Specifiche dei test e procedure di sorveglianza per rispettare i requisiti di 14644-1.

ISO 14644-3 Procedure di esecuzione dei test.

ISO 14644-7 Dispositivi separati (cappe, glovebox, isolatori, miniambienti).

ISO 14644-8 Classificazioni di contaminazioni molecolari aereotrasportate.

ISOPP Standard of Practice Safe handling of Cytotoxics 2006.

Linee-Guida SIFO.

NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centres for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

PIC/S guideline PI 007-6 “Validation of aseptic processes”.

PIC/S guideline PE 010-04 "PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments”.

Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service (QuapoS5)-European Society of Oncology Pharmacy (ESOP).

Raccomandazione Ministeriale n.14 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI DI TERAPIA CON FARMACI ANTIBLASTICI”.

Raccomandazione Ministeriale n.17 “RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA”.

Raccomandazione Ministeriale n.7 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA”.

Raccomandazione Regionale per la Sicurezza nella terapia farmacologica n.3 “Sicurezza nella terapia farmacologica-Gestione sicura dei farmaci antineoplastici”, Regione Emilia Romagna.

Sintesi delle indicazioni per una razionale applicazione delle Linee-Guida ministeriali sulla prevenzione dei rischi occupazionali nella manipolazione dei chemioterapici antiblastici – Med Lav 2001; 92, 2: 137-48.

Standard tecnici SIFO 2006.

## ACRONIMI

AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica

ANTT®: Aseptic Non Touch Technique

BSC: Cabina di Sicurezza Biologica

CIC: Convalida Informatica Certificata

CTA: Chemioterapici Antiblastici e ad alto rischio

DM: Dispositivi Medici

ESOP: European Society of Oncology Pharmacy

EV: Endovenosa

FU: Farmacopea Ufficiale Italiana vigente

GdL: Gruppo di Lavoro

GMP: Good Manufacture Practice

HEPA: High Efficiency Particulate Airfilter

ISPESL: Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro

IM: Intramuscolo

MOGM: Micro Organismi Geneticamente Modificati

Mps/TO: Medicinale personalizzato sterile per Terapie Oncologiche

NC: Non Conformità

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

ISOPP: International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

NBP: Norme di Buona Preparazione

PEA: Prescrizione Elettronica Assistita

PIC/s: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

QuapoS: Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service

SC: Sottocutanea

SW: Software

TL: Tecnoco di Laboratorio

TO: Terapie Oncologiche

UFA: Unità Farmaci Antitumorali

ULPA: Ultra Low Penetrating Airfilter

UO: Unità Operativa

USP: United State Pharmacopeial Convention

## STANDARD TECNICO

### SCOPO DEL PROCESSO E DESCRIZIONE DEL PRODOTTO/SERVIZIO

Lo scopo del processo è quello di garantire un controllo appropriato delle prescrizioni mediche ed allestire medicinali personalizzati per la terapia oncologica per i pazienti ospedalizzati e non, garantendo tempestività di erogazione, sicurezza del prodotto fornito ed adeguato supporto tecnico agli operatori sanitari.

Il Prodotto del processo è la fornitura del medicinale personalizzato al richiedente.

## PRASSI OPERATIVE E REQUISITI DI LOCALI E APPARECCHIATURE

L'attività di allestimento e preparazione presso il Laboratorio UFA si articola nelle seguenti fasi:

1. GESTIONE E VALIDAZIONE DELLE PRESCRIZIONI MEDICHE.
2. SELEZIONE DELLE MATERIE PRIME DA UTILIZZARE AI FINI DELL'ALLESTIMENTO.
3. ELABORAZIONE DELLA FORMULAZIONE.
4. ALLESTIMENTO MAUALE, AUTOMATIZZATO, ASSISTITO E CONTROLLI DEL PRODOTTO.
5. ETICHETTATURA.
6. RICONCILIAZIONE E CONSEGNA.
7. OPERAZIONI DI CHIUSURA.
8. OPERAZIONI DI PULIZIA E SANIFICAZIONE.
9. REQUISITI DEI LOCALI E DELLE APPARECCHIATURE.
10. CONTROLLI PERIODICI.
11. CONVALIDA DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL).
12. REGISTRAZIONE, DOCUMENTAZIONE E ARCHIVIAZIONE.

### 1. GESTIONE E VALIDAZIONE DELLE PRESCRIZIONI MEDICHE

La prescrizione è un atto medico i cui formalismi sono definiti normativamente dal legislatore, rappresenta altresì uno strumento di comunicazione e tracciabilità di numerose informazioni e responsabilità. Il primo atto che il farmacista, in qualità di professionista sanitario ad elevata specializzazione, deve garantire è il controllo puntuale della prescrizione.

Le UUOO inviano all'UFA le prescrizioni secondo le tempistiche e le modalità definite dalle procedure interne all'istituzione di appartenenza.

Le prescrizioni devono pervenire all'UFA in tempistiche adeguate alla loro corretta gestione e secondo l'organizzazione predefinita. Non sono in alcun caso accettabili prescrizioni verbali.

La prescrizione deve essere informatizzata (PEA) ed il software deve essere coerente alle direttive della Raccomandazione Ministeriale 14. Si raccomanda, inoltre, che il software sia interfacciato al sistema informatico aziendale e sia sottoposto ad un adeguato protocollo di convalida.

Nell'Allegato 1 sono riportate le specifiche di cui deve essere dotato un software PEA ed il livello di riconoscimento che deve essere applicato per i medici prescrittori e per gli altri operatori sanitari.

In caso di guasti o eventi che rendano temporaneamente non disponibile il sistema di pre-

scrizione informatizzato e/o nelle more dell'attivazione del software stesso, possono essere impiegate prescrizioni su supporti cartacei. Le prescrizioni devono essere complete, leggibili, firmate e timbrate dal medico. Possono essere su moduli liberi o su moduli parzialmente pre-compilati e codificati. In ogni caso il percorso di condivisione e codifica dello schema pre-compilato deve essere definito in procedure scritte e tutte le modifiche successive devono essere tracciate.

Ciascuna prescrizione deve, poi, essere sottoposta ad un processo di validazione che preveda il doppio controllo del medico e del farmacista.

Gli schemi terapeutici devono essere definiti e pre-concordati tra clinica e farmacia, in modo che siano presenti il numero minimo di variabili al fine di consentire la personalizzazione della terapia. Tali schemi dovrebbero essere proposti dal clinico tramite una procedura scritta, o comunque tracciata, e validati dal farmacista che risulta corresponsabile per la parte tecnica.

Le prescrizioni devono contenere almeno le informazioni richieste dalla Raccomandazione 14 e previste nell'Allegato 1 di questi Standard.

*Il farmacista nell'ambito del controllo e validazione della prescrizione è responsabile della:*

1. Verifica dell'appropriatezza prescrittiva.
2. Verifica dell'appropriatezza tecnico/farmaceutica.

*Con appropriatezza prescrittiva si intende:*

- verifica dell'impiego del farmaco secondo le indicazioni approvate e/o attivazione delle procedure di *off label* per le terapie fuori indicazione;
- verifica della correttezza dei calcoli relativi alla dose e alle sue riduzioni, in particolar modo quando questa non derivi da calcoli automatici tramite SW prescrittivi;
- verifica dell'adeguatezza delle dosi in base alle condizioni cliniche generali del paziente, quali insufficienze d'organo, neutropenie, piastrinopenie o altre condizioni che richiedano un approfondimento sulla correttezza del dosaggio prescritto; il farmacista deve notificare al medico eventuali condizioni cliniche di cui sia a conoscenza e che siano potenzialmente rilevanti, al fine di sincerarsi della correttezza della decisione terapeutica<sup>1</sup>;
- verifica dell'adeguatezza delle terapie ancillari e dei protocolli generali di idratazione/prevenzione-trattamento di nausea, vomito, diarrea, gastroprotezione, possibili reazioni di natura immune, ecc.

<sup>1</sup> Questo punto non è da intendersi come obbligo e parte integrante dell'attività del farmacista, ma può essere effettuato come controllo aggiuntivo nel caso in cui tutte le informazioni siano prontamente disponibili e non necessariamente deve avvenire sul totale delle prescrizioni.

Con *appropriatezza tecnica* si intende:

- correttezza della scelta dei volumi di infusione, dei solventi impiegati, delle concentrazioni e delle specifiche modalità di allestimento;
- compatibilità tra i componenti impiegati, compresi i materiali costituenti i *device* di preparazione/somministrazione della terapia;
- compatibilità fra le tempistiche di infusione e le stabilità assegnate ai trattamenti preparati.

**Tab. 1 Responsabilità del farmacista ospedaliero nel controllo di appropriatezza farmacologica e tecnica della prescrizione.**

Requisito	Standard Minimo	Standard di Eccellenza
Verifica dell'impiego del farmaco secondo le indicazioni approvate e/o attivazione delle procedure specifiche come, ad esempio, l'attivazione di <i>off label</i> per le terapie fuori indicazione.	SI	SI
Verifica della correttezza dei calcoli relativi alla dose e alle sue riduzioni, in particolar modo quando questi non derivino da calcoli automatici tramite SW prescrittivi.	SI	SI
Verifica dell'adeguatezza delle dosi in base alle condizioni cliniche generali del paziente, quali insufficienze d'organo, neutropenie, piastrinopenie o altre condizioni che richiedano un approfondimento sulla correttezza del dosaggio prescritto.	NO	SI
Verifica dell'adeguatezza delle terapie ancillari e dei protocolli generali di idratazione/prevenzione-trattamento di tossicità attese.	NO	SI
Verifica della correttezza della scelta dei volumi di infusione e dei solventi impiegati.	SI	SI
Verifica della compatibilità tra i componenti impiegati compresi i materiali costituenti i <i>device</i> di preparazione/ somministrazione della terapia.	SI	SI
Verifica della compatibilità fra le tempistiche di infusione con le stabilità assegnate ai trattamenti preparati.	SI	SI

In caso il farmacista sia chiamato ad effettuare un controllo approfondito dell'appropriatezza prescrittiva è necessario che le seguenti informazioni siano velocemente accessibili:

- contatto del clinico prescrittore;
- referto della valutazione pre-trattamento;
- esami ematochimici;
- indicatori della funzionalità d'organo (epatica, renale, cardiaca, ecc) secondo la tipologia di farmaci prescritti;
- eventuali terapie concomitanti;
- patologie concomitanti.

In caso il farmacista evidenzi questioni tecniche e/o condizioni cliniche, tratte da informazioni a cui il farmacista stesso abbia avuto accesso rapidamente e facilmente, deve effettuare notifica al medico prescrittore.

La decisione clinica finale spetta al medico specialista che si fa carico anche della responsabilità della prescrizione. Il farmacista deve, tuttavia, rifiutarsi di effettuare preparazioni che siano chiaramente pericolose per il paziente a cui sono indirizzate; ad esempio, quando i dosaggi prescritti superino i limiti di sicurezza previsti per il farmaco stesso o risultino totalmente inappropriati o privi di alcun razionale.

Nel caso la prescrizione risulti incompleta e/o errata, si provvederà ad inviarla alla UO per l'integrazione dei dati mancanti e/o la correzione dei dati non conformi.

## 2. SELEZIONE DELLE MATERIE PRIME E DEI MATERIALI DA UTILIZZARE AI FINI DELL'ALLESTIMENTO

Ai fini dell'allestimento il farmacista, per quanto di propria competenza e nell'ambito delle politiche di acquisto Regionali, sceglie tra le specialità medicinali ed i *device* disponibili in commercio il prodotto più idoneo per compatibilità, stabilità e sicurezza degli operatori, al fine di garantire il più elevato livello di qualità, sicurezza ed efficacia del preparato finale nel rispetto dei criteri di qualità, efficienza ed economicità.

La selezione dei prodotti di partenza, inoltre, deve tener conto dell'efficienza dei processi di preparazione effettuati attraverso sistemi automatizzati o assistiti, al fine di massimizzarne l'impiego.

Il farmacista ha la responsabilità di identificare ed acquistare i materiali ed i DPI necessari per garantire la corretta preparazione, in particolare guanti, camici/tute, calzari, mascherine, ecc devono essere coerenti con la classificazione del locale e con il rischio di esposizione degli operatori, secondo quanto riportato nell'Allegato 2.

### 3. ELABORAZIONE DELLA FORMULAZIONE

Le richieste validate vengono inserite nella programmazione giornaliera. Il farmacista prepara il foglio di lavorazione che deve contenere almeno le seguenti indicazioni:

- dati identificativi del paziente e del reparto a cui la preparazione è destinata;
- i farmaci da utilizzare e la loro quantità, concentrazione o volume;
- le soluzioni da utilizzare e la loro quantità, concentrazione o volume;
- i lotti delle specialità medicinali compresi i solventi di diluizione ed i *device* impiegati;
- la data e l'ora di preparazione;
- la data di somministrazione e la scadenza del preparato;
- le informazioni necessarie per effettuare correttamente la preparazione;
- eventuali note o avvertenze.

Dopo aver verificato che il foglio di lavoro e le etichette contengano le informazioni necessarie, il farmacista li consegna al personale addetto alla preparazione per l'allestimento. Particolare attenzione deve essere posta ai calcoli di conversione tra mg e mL. Questa attività deve essere svolta da un Software di calcolo e, nel caso il Software fosse temporaneamente non funzionante o nelle more della sua attivazione, è obbligatorio un doppio controllo sul calcolo effettuato.

Al fine di ridurre la quantità di carta in aree a contaminazione controllata, il foglio di lavoro cartaceo può essere sostituito da fogli elettronici. In questo caso, il documento informatico deve essere in grado di gestire la firma elettronica degli operatori.

Le istruzioni relative alla preparazione della specifica terapia possono essere omesse sul foglio di lavoro se sono fornite al personale addetto all'allestimento tramite altri documenti cartacei o elettronici; questi documenti devono essere accessibili al tecnico durante le operazioni di manipolazione del farmaco.

Tab. 2 Contenuto del foglio di lavoro.

Informazione	Presente sul foglio di lavoro	Può essere omessa se disponibile/tracciata su documenti alternativi
Dati identificativi del paziente e del reparto	SI	NO
Soluzioni e principi attivi da utilizzare: loro quantità, concentrazione e volume	SI	NO
Lotti delle specialità medicinali	SI	NO
Lotti dei solventi di diluizione e dei <i>device</i> impiegati	SI	SI
Data e ora di preparazione, di somministrazione e di scadenza	SI	NO
Informazioni necessarie per effettuare correttamente la preparazione: descrizione delle modalità di preparazione	SI	SI
Informazioni necessarie per effettuare correttamente la preparazione: calcoli per la conversione dei mg in mL per la preparazione volumetrica	SI	NO
Nome, cognome e firma del tecnico preparatore e del tecnico di supporto	SI	NO
Nome, cognome e firma del farmacista	SI	NO
Eventuali risultati dei controlli del prodotto	SI	SI
Eventuali note o avvertenze	SI	SI

Le informazioni necessarie per effettuare le preparazioni sono di due tipologie:

1. Descrizione delle modalità di preparazione.
2. Calcoli per la conversione dei mg in mL per la preparazione manuale volumetrica.

In caso di sistemi automatizzati, la parte 1 può essere omessa.

In caso di preparazione assistita, la parte 1 può essere omessa dal foglio di lavoro se il sistema prevede la preparazione video-guidata.

In caso di preparazione manuale, la parte 1 può essere omessa se la descrizione del processo di preparazione è disponibile in altra forma al personale addetto all'allestimento.

#### 4. ALLESTIMENTO

L'allestimento di preparati sterili in un UFA può coinvolgere diverse tipologie di sostanze:

- terapie ancillari (antiemetici, gastroprotettori, antistaminici, cortisonici);
- idratazioni (elettroliti, soluzioni);
- terapie di salvataggio/antidoti (folinati, MESNA);
- antiblastici (citotossici);
- farmaci biologici (anticorpi);
- farmaci biologici coniugati a citotossici;
- OGM o altri farmaci a rischio biologico (vaccini, farmaci sperimentali, ecc)<sup>2</sup>;
- altri farmaci (acido Zoledronico, Denosumab, ecc).

In tutti questi casi, con rischio chimico o biologico, somministrate per via EV, SC, IM o altre vie parenterali, tali preparazioni devono essere sterili ed apirogene.

Per questo, al fine di favorire la corretta applicazione degli schemi terapeutici intesi come l'insieme di tutte le procedure farmacologiche iniettive necessarie per il trattamento della persona e di garantire la corretta riconciliazione delle terapie, si ritiene che tutte queste tipologie di preparati dovrebbero essere verificate e dispensate dall'UFA stessa, compatibilmente con le risorse disponibili.

A tal proposito, si definisce l'ordine di priorità con cui l'UFA dovrebbe prendere in carico le varie tipologie di preparati:

1. Preparazioni citotossiche o coniugate con citotossici ad uso pediatrico.
2. Preparazioni citotossiche o coniugate con citotossici per l'adulto.
3. Preparazioni a rischio biologico destinate all'uso oncologico.
4. Preparazioni biologiche destinate all'uso oncologico.
5. Terapie di salvataggio/antidoti.
6. Bifosfonati.
7. Idratazioni contenenti elettroliti concentrati.
8. Terapie ancillari.

---

<sup>2</sup> Per i MOGM e le terapie avanzate, si rimanda alla normativa vigente e alla stesura della notifica di impianto e di impiego, qualora prevista. Il solo accreditamento come UFA non implica la possibilità di manipolare prodotti di terapia avanzata o geneticamente modificati.

Le preparazioni di cui ai punti 1-2-3-4 devono essere effettuate in area di classe A (BSC o isolatore) inserita in locali in grado di garantire oltre all'asepsi dei preparati, anche il contenimento della contaminazione degli ambienti circostanti.

Le preparazioni di cui ai punti 5-6-7-8 devono essere preparate in area di classe A inserita in locali in grado di garantire l'asepsi del preparato stesso.

In ogni caso il farmacista è responsabile di identificare e minimizzare tutti i rischi correlati alla *cross-contamination*.

Prima di avviare le operazioni di allestimento il farmacista prende visione dei seguenti documenti:

- ✓ report di avvenuta pulizia;
- ✓ conservazione delle differenze di pressione tra i locali secondo i criteri di accettabilità (se applicabile);
- ✓ verifica di conformità di autodiagnostica di strumenti automatizzati o semi-automatizzati (se applicabile).

Il farmacista, inoltre, verifica che il personale addetto all'allestimento sia dotato dei DPI previsti e che vi sia il materiale necessario allo svolgimento delle attività di allestimento.

Dopo aver validato la prescrizione, il farmacista, se il laboratorio è dotato di più strumenti di preparazione quali sistemi automatizzati o assistiti, definisce la modalità operativa più adatta alla preparazione secondo la tipologia del preparato stesso e la propria organizzazione interna; redige, poi, il foglio di lavoro e lo invia al personale addetto all'allestimento.

Il personale addetto all'allestimento ha la responsabilità di allestire il preparato secondo le indicazioni del farmacista.

Il farmacista ha, inoltre, la responsabilità di formare ed aggiornare il personale addetto all'allestimento, direttamente o tramite corsi di formazione specifici sia su temi di carattere generale quali le corrette tecniche di manipolazione in asepsi, sia specifici quali le istruzioni sulle modalità di allestimento di un determinato preparato. Queste istruzioni possono anche essere descritte su documenti codificati, che devono sempre essere disponibili per il personale addetto all'allestimento durante le operazioni di manipolazione o riportate sul foglio di lavoro stesso. Le operazioni di allestimento presuppongono l'impiego di due operatori: un preparatore ed un supporto.

Il compito del supporto è quello di concorrere ad assicurare la sterilità e la prevenzione degli errori attraverso la predisposizione dei materiali necessari per la preparazione ed il doppio controllo sui preparati.

In caso di utilizzo di sistemi automatici o assistiti che consentano la registrazione e la documentazione del corretto allestimento, sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo, uno dei due operatori può essere sostituito dal sistema di controllo.

Il tecnico sanifica la superficie della BSC su cui esegue l'allestimento secondo il protocollo interno, che prevede la disinfezione dopo ogni preparazione e la inattivazione preferibilmente tramite agenti ossidanti ad ogni cambio di principio attivo per prevenire la *cross-contamination*. L'eventuale uso dei telini assorbenti deve avvenire con criteri atti a prevenire la contaminazione crociata. In questo caso le procedure di disinfezione delle superfici ed inattivazione dei contaminanti residui devono essere valutate e descritte adeguatamente.

Le specifiche di sistemi completamente automatizzati devono prevedere accorgimenti al fine di prevenire la *cross-contamination* e fornire prove analitiche dell'efficacia degli accorgimenti stessi. Il farmacista mette in atto tutte le opportune precauzioni per garantire l'allestimento in sicurezza per il personale addetto e per il preparato. A tal fine, seleziona i DPI e predilige l'utilizzo di sistemi chiusi di preparazione (Allegato 2).

Il supporto verifica le informazioni riportate sull'etichetta e sul foglio di lavoro e predisponde il materiale necessario per effettuare l'allestimento. Il preparatore ed il supporto hanno la responsabilità di verificare che il foglio di lavoro e l'etichetta siano coerenti con la prescrizione e che le informazioni riportate, con riferimento alle conversioni mg/mL siano corrette. In caso contrario, avvisa il farmacista per la correzione. Questo controllo può essere sostituito dall'utilizzo di SW certificati che eseguano in automatico queste attività (Allegato 1).

Il preparatore effettua l'allestimento utilizzando le tecniche di manipolazione in asepsi (ad es. ANTT®). In caso di preparazioni con farmaci citotossici inserisce un codino pre-riempito con una soluzione inerte (fisiologica o glucosata) compatibile con il principio attivo allestito. Al termine dell'allestimento tutto il materiale monouso viene eliminato nell'apposito contenitore (alibox, biobox, ecc) impiegato e si ripete la procedura di pulizia in attesa della preparazione successiva.

#### *Registro delle preparazioni e Registro degli esposti*

Il farmacista è responsabile della registrazione di tutte le preparazioni effettuate su un apposito registro che deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- numero progressivo identificativo della preparazione;
- nome, cognome e data di nascita del paziente;
- eventuale identificativo del soggetto se il paziente è all'interno di una sperimentazione clinica;

- data ed ora di preparazione;
- nome del medico prescrittore;
- unità operativa di appartenenza del medico prescrittore;
- composizione qualitativa del preparato prescritto (principi attivi e volumi di diluizione);
- farmaci e solventi impiegati nella preparazione con rispettive quantità impiegate;
- lotti di farmaci e solventi;
- nome e cognome del preparatore e del farmacista.

Il registro dei preparati dovrebbe generarsi automaticamente tramite il software di prescrizione e formulazione aziendale. Qualora il farmacista non avesse temporaneamente un sistema informatico, per guasti o nelle more dell'attivazione di un sistema informatico adeguato a disposizione deve mantenere traccia cartacea delle preparazioni effettuate.

Analogamente a quanto disposto per il registro delle preparazioni, deve essere mantenuto all'interno delle UFA un registro degli esposti contenente le seguenti informazioni:

- nome, cognome e data di nascita dell'operatore esposto;
- periodo di esposizione osservato;
- elenco dei principi attivi citotossici manipolati con relativo quantitativo cumulativo.

Al fine di raccogliere informazioni sulla sicurezza occupazionale del personale esposto, si raccomanda di includere nell'elenco anche farmaci classificati come biologici, ad esempio anticorpi monoclonali.

Gli anticorpi coniugati a molecole citotossiche devono essere considerati citotossici.

Il registro degli esposti può essere estrapolato dal registro delle preparazioni o essere un registro a se stante.

Ai fini dell'esposizione si considera "esposto" il personale che effettua la preparazione (tecnico preparatore) mentre si considera "non esposto" o "parzialmente esposto" il personale in turno di supporto.

In caso di allestimento eseguito con sistemi automatici o parzialmente automatici, ai fini del registro degli esposti, si definisce che:

- se il sistema automatico di preparazione evita qualsiasi contatto con il farmaco antitumorale, il tecnico esegue la mansione di supporto alla macchina, quindi può essere considerato come "tecnico di supporto ai fini dell'esposizione";
- se il sistema registra e assiste il preparatore, ma non previene il contatto con l'antitumorale,

il tecnico viene definito come preparatore, e quindi deve essere considerato come “tecnico preparatore” ai fini dell’esposizione.

### Controlli di prodotto o di processo precedenti alla dispensazione

#### a) Allestimento manuale

Il tecnico di supporto o il farmacista è responsabile di un doppio controllo sulla preparazione, sia durante le operazioni di allestimento che al termine: effettua un’ispezione visiva e verifica la tenuta del contenitore, l’accuratezza del prelievo e la coerenza dei solventi e dispositivi utilizzati con la preparazione da effettuare, con particolare attenzione al solvente di ricostituzione e di diluizione utilizzato ed alla correttezza del confezionamento (es. fotosensibilità).

È obbligatorio dare evidenza documentale del controllo effettuato sul preparato finito al fine di garantire la rispondenza del contenuto in principio attivo con quanto prescritto. Tale controllo deve essere preferibilmente gravimetrico.

In assenza di controlli di tipo gravimetrico, deve essere previsto un doppio controllo volumetrico del residuo di preparazione o un doppio controllo del volume prelevato in siringa per la preparazione.

L’insieme dei controlli deve quindi contenere almeno i seguenti punti di verifica, attraverso un doppio controllo da parte del personale addetto:

Tab. 3 Controlli in fase di allestimento manuale.

Quando	Cosa
Prima dell’allestimento	corrispondenza quali-quantitativa dei farmaci prelevati
Prima dell’allestimento	corrispondenza quali-quantitativa del materiale in ingresso (sacche, elastomeri, solventi e diluenti, ecc)
Durante l’allestimento	correttezza dei quantitativi di farmaco trasferiti
Durante l’allestimento	coerenza dei solventi e soluzioni infusionali e volumi
Durante l’allestimento	coerenza dei dispositivi
Al termine dell’allestimento del dosaggio del farmaco	controllo gravimetrico/volumetrico del preparato finito
Al termine dell’allestimento	confezionamento (es. fotosensibilità)
Al termine dell’allestimento	ispezione visiva (sperlatura e tenuta contenitore)

#### b) Allestimento automatizzato o assistito

Quando possibile, è raccomandato preferire sistemi che possano effettuare un controllo analitico tracciabile e registrato su tutte le preparazioni effettuate. Questi sistemi possono basarsi su controllo gravimetrico o volumetrico, con indicazione della percentuale di errore rispetto all’atteso.

I sistemi automatici e quelli assistiti devono avere un sistema di identificazione dei materiali in ingresso; in caso contrario è obbligatorio il doppio controllo degli operatori in fase di carico/allestimento. I sistemi di riconoscimento possono basarsi su parametri fisici propri dei flaconi, su confronto dell’immagine dell’etichetta con un *database* interno, su sistemi basati su *barcode* o qualsiasi altro sistema in grado di identificare univocamente un materiale in ingresso. I sistemi automatici che effettuano allestimento senza intervento dell’operatore devono avere meccanismi di sicurezza che impediscano errori di dosaggio anche in presenza di guasti che possano pregiudicarne la precisione. Questi sistemi devono essere validati ed è responsabilità del produttore fornire adeguate certificazioni in merito alle prove effettuate.

I sistemi basati su gravimetria devono avere un sistema diagnostico per verificare la funzionalità delle bilance interne prima di ogni sessione di lavoro e devono essere sottoposti ad un programma di taratura e calibrazione periodico.

I sistemi basati su misure volumetriche devono avere controlli di autodiagnostica ed un programma di verifica periodica per il controllo del corretto funzionamento di elettrovalvole e/o di sistemi meccanici e/o basati su sensori.

In tutti i casi è raccomandato che siano disponibili validazioni che comprendano eventi quali interruzioni di corrente elettrica o fallimento di alcuni sistemi interni alla macchina.

Il farmacista deve accertarsi che, qualora vi sia un trasferimento automatico di informazioni tra il SW di prescrizione ed il gestionale dei sistemi automatici/assistiti, non vi sia distorsione, duplicazione o perdita dei dati originari. Per garantire questa sezione del processo è necessario che l’interfaccia dei sistemi informatici sia sottoposta a validazione e che, ad ogni aggiornamento/modifica in uno dei SW di gestione del processo, sia ripetuta completamente o parzialmente la validazione. Occorre anche effettuare un controllo, prima della dispensazione, della conformità dei dati riportati su etichetta, foglio di lavoro e prescrizione.

### **Analisi supplementari sul prodotto finito (Controllo microbiologico a campione)**

Oltre alla validazione dei processi tramite metodologia Media-Fill (descritta nel paragrafo 11 di questo capitolo), è obbligatorio effettuare il saggio di sterilità ed il LAL test sul prodotto finito, quando l'esecuzione degli stessi sia compatibile con la stabilità dei preparati, ovvero sia possibile ottenere i risultati ai fini del rilascio del lotto. Rimane, comunque, raccomandato effettuare delle analisi a campione sul prodotto finito anche in presenza di Media-Fill, a sostegno della documentazione del processo ai fini del rilascio parametrico, non essendo generalmente possibile attendere il saggio di sterilità prima del rilascio del lotto. In particolare, effettuare test a campione risulta la strategia consigliata per la ricerca delle endotossine batteriche.

Qualora non fosse possibile effettuare analisi su campioni contenenti citotossico è accettabile utilizzare sostanze a rischio nullo o ridotto (Calcio Levofolinato, Acido Zoledronico...).

### **Saggio di sterilità**

Come riportato dalla Farmacopea Ufficiale XII edizione, il saggio "si applica alle sostanze, alle preparazioni o ai materiali che, in accordo con la Farmacopea, devono essere sterili. Un risultato soddisfacente indica solo che non sono stati riscontrati microrganismi contaminanti nel campione esaminato nelle condizioni del saggio". La FU descrive due tecniche per la realizzazione del saggio su prodotto finito: mediante filtrazione su membrana o mediante inoculazione diretta con il prodotto da esaminare. Importante è ricordare che in entrambi i casi devono essere allestiti gli appropriati controlli negativi.

☐ Filtrazione su membrana: prevede l'utilizzo di filtri a membrana di tipologia diversa a seconda della natura delle soluzioni da analizzare (acquose, oleose, alcoliche, ecc). In ogni caso devono presentare una dimensione nominale dei pori non superiore a 0,45 µm.

☐ Inoculazione diretta del terreno di coltura: prevede il trasferimento di una quantità standard di campione (indicata in tab. 2.6.1-2 della FU) direttamente nel terreno di coltura in modo che il volume del prodotto non sia più del 10% del volume del terreno di coltura, salvo diverse indicazioni.

### **Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche**

Questo saggio viene impiegato per rivelare o dosare le endotossine lipopolisaccaridiche dei batteri gram-negativi mediante la reazione con il lisato amebocitario di limulo (*Limulus polyphemus* o *tachypleus tridentatus*). Queste sono la causa più comune di reazioni tossiche attribuite alla contaminazione dei prodotti farmaceutici contenenti pirogeni. Le metodiche validate per la realizzazione del saggio sono riportate al paragrafo 2.6.14 della Farmacopea Ufficiale XII edizione. Il test dei pirogeni può essere effettuato anche con sistemi semiautomatici a cartuccia a risposta rapida (15 minuti).

Per poter dispensare preparati sterili senza effettuare un saggio di sterilità pre-rilascio è quindi raccomandato:

- ✓ disporre di locali classificati (vedere paragrafo 9);
- ✓ effettuare un protocollo di Media-Fill completo a cadenza almeno annuale (vedere paragrafo 11);
- ✓ effettuare controlli ambientali (vedere paragrafo 10);
- ✓ effettuare controlli microbiologici (saggio di sterilità e LAL test) su prodotto finito a campione.

### **5. ETICHETTATURA**

L'etichetta deve essere conforme alla normativa vigente, chiaramente leggibile ed indelebile e aderire in modo permanente al contenitore. La Raccomandazione 14 prevede che l'etichetta contenga almeno le seguenti informazioni: "nome, cognome e data di nascita del paziente, reparto a cui è destinato, composizione quali-quantitativa (principio attivo e dosaggio), volume finale, tempo previsto d'infusione, ordine di somministrazione dei vari farmaci, scadenza e condizioni di conservazione fino all'uso (es. protezione dalla luce, conservazione in frigorifero)".

In aggiunta a quanto disposto dalla Raccomandazione 14, si raccomanda di integrare l'etichetta con le seguenti informazioni aggiuntive: nome, indirizzo e n° di telefono della farmacia; identificativo del soggetto qualora la preparazione sia parte di un protocollo sperimentale; data e ora di preparazione.

### **6. RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA**

La distribuzione rappresenta la fase in cui il farmaco preparato e pronto per l'uso è consegnato all'Unità operativa per la somministrazione.

Il trasporto e la consegna delle terapie allestite devono essere eseguiti da personale adeguatamente formato, utilizzando contenitori di sicurezza e seguendo procedure volte a garantire:

- ☐ tracciabilità di tutte le richieste di trasporto, del relativo contenuto, della UO destinataria;
- ☐ monitoraggio delle condizioni di trasporto e rispetto dei tempi di consegna previsti;
- ☐ di evitare alterazioni del contenuto e contaminazioni ambientali nonché del personale addetto, in relazione ai disposti del D.Lgs. 8/2008 e s.m.i.;
- ☐ di individuare e registrare eventuali NC relative al trasporto ed eventualmente prendere contatti con il farmacista per le azioni correttive.

### Tipologie di Trasporto

In funzione delle temperature di conservazione dichiarate in scheda tecnica dalle aziende farmaceutiche possono essere utilizzate due diverse tipologie di trasporto delle terapie allestite dall'UFA:

- trasporto a temperatura 2-8°C;
- trasporto a temperatura 18-25°C.

A seconda della dislocazione delle UUOO destinatarie rispetto all'UFA, il trasporto può avvenire in regime:

- ORDINARIO, attivato ad orari stabiliti
  - ✓ intra-murale: il trasporto di terapie/farmaci all'interno della stessa struttura sanitaria in cui vengono allestite;
  - ✓ esterno: il trasporto di terapie/farmaci verso un'altra struttura esterna alla struttura in cui vengono allestite.
- STRAORDINARIO, non ha cadenza prestabilita e potrebbe ricoprire carattere di urgenza
  - ✓ intra-murale: il trasporto di terapie/farmaci all'interno della stessa struttura sanitaria in cui vengono allestite;
  - ✓ esterno: il trasporto di terapie/farmaci verso un'altra struttura esterna alla struttura in cui vengono allestite.

### Mezzi e Attrezzature per il Trasporto

Il Servizio di Trasporto può essere interno o esterno all'Azienda. Per ogni punto di consegna, dovranno essere definite con tale Servizio:

- le mappe delle distanze con i relativi tempi di transito;
- le fasce orarie di trasporto per viaggi ordinari per le UUOO destinatarie;
- le modalità di attivazione di viaggi straordinari o urgenti;
- la tipologia e i requisiti dei mezzi e delle attrezzature per il trasporto.

In particolare il Servizio di Trasporto deve garantire la disponibilità e l'utilizzo di:

- furgoni con possibilità di trasporto simultaneo di prodotti da mantenere a diverse temperature e con possibilità di tracciare con evidenza documentale (stampo report), la temperatura in continuo durante tutto il percorso o, in alternativa, di usare contenitori in grado di garantire le corrette condizioni di conservazione per tutta la durata del tragitto previsto;
- contenitori per il trasporto idonei e certificati.

A scopo rappresentativo e in conformità con la GU n°236 del 07/10/1999, "Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario" che recita "il trasporto dei farmaci preparati deve essere effettuato su vassoi a bordi rialzati. Per tragitti lunghi i contenitori, sia siringhe che flaconi per fleboclisi, dovranno essere immessi in recipienti a tenuta che permettano di controllare eventuali fuoriuscite di citostatico in caso di cadute o versamenti accidentali", si riportano di seguito alcune tipologie esemplificative dei contenitori che possono essere utilizzati. Tutti i contenitori adibiti al trasporto devono essere identificati con una scritta di allerta, quale ad esempio "warning-attenzione contiene farmaci antitumorali, maneggiare con cura".

**Contenitori per il trasporto di terapie:** sono contenitori di grandi dimensioni realizzati in polipropilene. La natura isoterma del materiale li rende adatti al trasporto di terapie per brevi distanze, favorendo il mantenimento della temperatura interna attraverso l'utilizzo di piastre eutettiche. Si utilizzano principalmente per il trasporto delle terapie antitumorali verso le sedi decentrate rispetto alla struttura in cui è presente l'UFA.

**Contenitori per il trasporto interno delle terapie e dei farmaci:** sono contenitori in plastica che rispettano le normative sul trasporto dei campioni biologici e citotossici. Sono sigillabili e autoclavabili in caso di incidente e rottura del prodotto all'interno. Si utilizzano per il trasporto di farmaci o piccole terapie destinate alle UUOO interne alla struttura in cui è presente l'UFA. Non essendo coibentati, in caso di invio del contenitore all'esterno è necessario inserirlo all'interno di un contenitore per trasporto esterno.

**Contenitori per il trasporto esterno dei farmaci:** sono contenitori prodotti con tecnopolimeri dotati di pareti coibentanti e piastre eutettiche per mantenere la temperatura interna. Sono sigillabili e possono ospitare all'interno dei farmaci sfusi oppure un contenitore per il trasporto interno. Si utilizzano in caso di invio all'esterno dell'Istituto di farmaci singoli o piccole terapie antitumorali che devono essere conservate a temperature non superiori a 25 °C. I contenitori sono di due tipi: con apertura frontale e portadocumenti nella zona superiore oppure con apertura sul lato superiore e doppia coibentazione interna. Quest'ultimo, se dotato di piastre eutettiche, può essere utilizzato anche per il trasporto di farmaci a bassa temperatura per brevi tragitti (max 30 minuti).

**Contenitore per il trasporto di farmaci a temperatura controllata (2-8 °C):** questo contenitore è espressamente costruito per il trasporto dei farmaci a bassa temperatura. Realizzato in materiale coibentante, ha pareti molto spesse che ne garantiscono l'isotermità. Possiede alloggiamenti per inserire le piastre eutettiche e consente il trasporto di farmaci per lunghi tragitti garantendo il mantenimento della temperatura anche per diverse ore. Questo contenitore non deve essere usato per spedizioni tramite corriere (per le quali si usano imballi per spedizioni appositi contenenti ghiaccio secco) ma in caso debbano essere trasferiti dei farmaci presso un'altra struttura attraverso il servizio trasporti dell'Istituto, garantendo così il ritorno del contenitore intatto.

**Confezionamento:** le confezioni primarie o secondarie (es. terapia fotosensibile) di tutti i medicinali componenti la terapia di un paziente sono assemblate in un unico insieme, compatibilmente con le caratteristiche di conservazione delle singole unità costitutive (se, ad esempio, uno o più farmaci richiedono conservazione protetta da luce o a determinata temperatura, potrà essere necessario provvedere a più insiemi). Qualora i prodotti preparati rappresentino solo una parte della complessiva terapia prescritta per un paziente, al fine di evitare dimenticanze di somministrazione, si raccomanda di corredare il preparato di un documento recante, in aggiunta alla prescrizione dei farmaci antineoplastici, annotazione della frazione di terapia.

**Confezionamento per trasporto esterno:** deve prevedere un contenitore primario (es. fleboclisi), uno secondario (es. buste a tenuta ermetica nelle quali vengono inseriti i flaconi) e uno terziario (es. borsa coibentata in cui vengono inserite le buste). Sul contenitore terziario è obbligatorio apporre un'etichetta di Warning-Attenzione.

**Confezionamento per trasporto interno:** deve prevedere il contenitore primario e quello secondario con la relativa etichetta Warning-Attenzione.

#### *Fasi del trasporto*

Il trasporto delle terapie allestite presso le UFA prevede le seguenti fasi:

1. Richiesta/attivazione del trasporto (se non ordinario) da parte del personale dell'UFA.
2. Preparazione dei contenitori da parte del personale dell'UFA.
3. Consegna/prelievo dei contenitori da parte del trasportatore.
4. Trasporto dei contenitori da parte del trasportatore.
5. Consegna/ritiro dei contenitori da parte del trasportatore.

Queste fasi devono essere rispettate per garantire la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti e la qualità delle terapie inviate.

#### *Procedura in Caso di Emergenza Tecnologica*

In caso di emergenza tecnologica, ovvero di malfunzionamento o non funzionamento dei sistemi di refrigerazione in dotazione ai trasportatori (frigorifero e mezzo refrigerato), si impone, oltre al sistema di tracciatura della temperatura, l'uso di piastre eutettiche da inserire nel contenitore terziario. In questi casi il Servizio a cui sono affidati i trasporti deve garantire in tempi brevi la sostituzione del frigorifero e/o mezzo refrigerato. In caso di guasto alle sonde di rilevazione della temperatura, il Servizio a cui sono affidati i trasporti deve comunque garantire la rilevazione delle temperature dotandosi di un sistema certificato (*data logger*) che sia in grado soddisfare le specifiche richieste nella presente per tutto il periodo necessario al ripristino delle condizioni originali (sistema a sonde certificato).

#### *Ricezione e presa in carico nel reparto di cura*

Chi riceve i farmaci per la terapia antineoplastica dei pazienti deve controllare i prodotti consegnati e provvedere a custodirli correttamente fino al momento della somministrazione. Deve sempre essere verificata la corrispondenza fra l'etichetta e la prescrizione, come pure il corretto confezionamento del farmaco preparato, che va sigillato per proteggerlo da contaminazioni esterne e da agenti ambientali, quali luce e calore.

Per i casi di mancata somministrazione, devono essere concordate con il Servizio di Farmacia le modalità operative a cui attenersi, con previsione di eventuale restituzione del prodotto all'UFA, nel rigoroso rispetto di tutte le misure di sicurezza esplicitate a livello locale (criteri, vantaggi, misure di garanzia, conservazione, rietichettatura, altro). La possibilità di utilizzo del farmaco riconsegnato all'UFA deve essere attentamente valutata dal farmacista. In ogni caso, tutti i passaggi devono essere accuratamente tracciati.

#### **7. OPERAZIONI DI CHIUSURA**

Alla fine dei cicli di lavorazione giornaliera o quando previsto dall'organizzazione interna, il personale addetto al laboratorio provvede a reintegrare le scorte di farmaci e materiali mediante richiesta alla farmacia centrale. Vengono distrutti i residui di preparazione scaduti e/o non più utilizzabili e vengono effettuate, secondo le procedure stabilite, le operazioni di sanificazione ambientale.

## 8. OPERAZIONI DI PULIZIA E SANIFICAZIONE

Le operazioni di pulizia e sanificazione di fine giornata rappresentano un'attività fondamentale al fine di garantire la pulizia dei locali. Le attività in questione devono quindi essere procedurate ed il personale impiegato in dette mansioni, anche se di ditte esterne, deve essere formato appositamente. I locali devono essere puliti secondo la classificazione assegnata e la procedura deve essere in grado di garantire il rispetto dei requisiti relativi alla classificazione del locale stesso.

*Lo standard minimo* di pulizia è dato da:

- ✓ aspirazione quotidiana dei pavimenti (o altro sistema adatto a rimuovere efficacemente particelle con diametro superiore a 10  $\mu\text{m}$ );
- ✓ lavaggio quotidiano dei pavimenti con detergenti a potere battericida e virucida ad ampio spettro;
- ✓ lavaggio settimanale delle pareti e dei controsoffitti.

Queste attività devono essere svolte selezionando materiali e detergenti adatti alla classificazione del locale. Il personale delle pulizie deve essere dotato di indumenti coerenti alla classificazione del locale.

### *Standard di eccellenza*

La pulizia di una Cleanroom è un processo che può essere suddiviso in tre categorie, in funzione della dimensione delle particelle da rimuovere:

- gross cleaning;
- intermediate cleaning;
- precision cleaning.

Per **Gross Cleaning** si intende la rimozione delle particelle di diametro superiore a 50 micron. Questo tipo di contaminazione è spesso riscontrabile nel pavimento e può derivare da materiali rotti o caduti durante il processo di produzione ovvero può provenire dalla *changing room* (spogliatoio) o dagli *airlock* (locale filtro), dove, per via dell'intenso traffico di uomini e macchine, vi è generalmente più sporco. Tali attività sono generalmente comprese tra le mansioni a carico della ditta esterna o del personale addetto alle pulizie.

Per **Intermediate Cleaning** si intende la rimozione di particelle aventi un diametro compreso fra 10 e 50 micron. Particelle di queste dimensioni si possono trovare nelle pareti, nei banchi e negli arredi in genere. Questo tipo di pulizia rappresenta il passo immediatamente successivo

alla **Gross Cleaning**. Tali attività sono generalmente comprese tra le mansioni a carico della ditta esterna o del personale addetto alle pulizie.

Per **Precision Cleaning** si intende la rimozione delle restanti particelle di dimensioni inferiori ai 10 micron; viene effettuata sulle superfici critiche dove il prodotto viene manipolato. Tali attività sono comprese tra le mansioni del personale addetto all'allestimento dei farmaci.

Per rimuovere gli agenti inquinanti si ricorre a tre tipi di interventi:

- vacuum cleaning (aspirazione) o sistema equivalente,
- wet cleaning (lavatura);
- damp cleaning (spolveratura).

L'**aspirazione (Vacuum Cleaning)** viene utilizzata nelle operazioni di **Gross** e **Intermediate Cleaning**.

Attrezzature: devono essere utilizzati aspiratori dotati di filtri assoluti HEPA (High Efficiency Particulate Airfilter) o ULPA (Ultra Low Penetrating Airfilter). I primi garantiscono la rimozione del 99.97% di particelle di diametro uguale o maggiore a 0.3  $\mu\text{m}$ , mentre i secondi rimuovono il 99.999% di particelle di dimensioni pari o superiori a 0.12  $\mu\text{m}$ . È importante utilizzare l'aspirapolvere in maniera unidirezionale per evitare la formazione di turbolenze a livello del pavimento che favoriscono la dispersione di particelle.

La **lavatura (Wet Cleaning)** è effettuata per tutti i livelli di pulizia. Il lavaggio deve avvenire avendo cura di identificare la tipologia di soluzioni utilizzate (prodotti con attività battericida e fungicida ad ampio spettro d'azione) e organizzando il lavoro in modo da iniziare dalle aree critiche verso quelle più esterne.

Attrezzature: le grandi superfici, come i pavimenti, vengono pulite con appositi mezzi, quali carrelli appositamente certificati per l'impiego nelle Cleanroom. I materiali con cui sono realizzati devono essere di acciaio inossidabile o alluminio anodizzato, ovvero vetroresina rivestita con polipropilene o speciali tipi di plastica caratterizzati da basso rilascio particellare. I *mop* ed i copri spazzola (*cover head*) devono essere in tessuto a basso rilascio di filacce, dotati di buona resistenza agli agenti chimici e di una buona ritenzione dei liquidi. La scelta va ponderata in funzione della classificazione della Cleanroom.

La **spolveratura (Damp Cleaning)** interessa piccole superfici, come il piano di lavoro e gli arredi. È effettuata con movimenti unidirezionali per evitare turbolenze.

Attrezzature: i wiper per Cleanroom sono intessuti a maglia stretta e la scelta dipende dalla classificazione della Cleanroom. In genere, tra le principali proprietà da valutare vi è l'attitudine a rilasciare particelle, l'assorbenza, la resistenza del tessuto, la resistenza alle abrasioni, le proprietà statiche e la sterilità. Il panno può essere usato con appositi detergenti per Cleanroom, ovvero con disinfettanti nel caso di contaminazione microbiologica.

Tutti i materiali impiegati devono essere certificati per la tipologia di Cleanroom in questione. I trattamenti a cui sono sottoposte le varie superfici di Cleanroom possono essere riassunte come segue:

Tab. 4 Descrizione criteri di pulizia di ambienti a contaminazione controllata.

Dimensioni particelle	Categorie di pulizia	Metodologie di pulizia	Attrezzature	Aree di interesse
$\mu > 50$	Gross Cleaning	Vacuum cleaning (aspirazione)	Aspiratori con filtri HEPA o ULPA	Pavimenti, airlock, changing room
$10 < \mu < 50$	Intermediate Cleaning	Wet cleaning (lavaggio)	MOP	Pareti, soffitti, banchi di appoggio, arredi
$\mu < 10$	Precision Cleaning	Damp cleaning (spolveratura)	Wiper	Piano di lavoro e superfici critiche

Le attività di pulizia possono essere sottoposte a protocolli di validazione (cleaning validation). Tali protocolli sono particolarmente rilevanti qualora sussistano dei fuori specifica risultanti dai controlli ambientali o dal Media-Fill.

## 9. REQUISITI DEI LOCALI E DELLE APPARECCHIATURE

### Apparecchiature

#### Cappe a flusso laminare verticale

La preparazione dei medicinali contenenti antiblastici deve avvenire in una cabina di sicurezza biologica di classe II (BSC). Queste apparecchiature hanno lo scopo di assicurare, durante la manipolazione, la protezione dalla contaminazione aerotrasportata per il prodotto e contemporaneamente la sicurezza degli operatori.

La BSC deve essere specificamente concepita per la preparazione e manipolazione in sicurezza

di farmaci antiblastici e la sua realizzazione ed installazione deve essere in conformità alle norme DIN 12980 (cappe manipolazione citotossici) e EN 12469 (cappe biohazard).

La cabina deve presentare le seguenti caratteristiche:

- possibilmente di Classe II Tipo H (B3) secondo DIN 12980, con 70% di ricircolo nella cabina e 30% di espulsione all'esterno del locale;
- livello di sterilità garantito e certificabile: "Grado A" secondo EU-GMP Annex 1, equivalente alla classe teorica ISO 4.8 secondo ISO 14644-1;
- velocità di flusso 0,45 m/s (20%);
- dotazione di filtri assoluti HEPA adatti a trattenere aerosol di citostatico;
- piano di lavoro da 120 cm o 180 cm in acciaio inox, con superfici facilmente accessibili, bordi con angoli arrotondati, sottopiano decontaminabile;
- realizzazione a pavimento oppure dotazione completa di banco di supporto;
- irradiatore UV, temporizzabile, preferibilmente integrato nella struttura interna della cappa;
- illuminazione interna;
- vetro di chiusura a movimentazione motorizzata o assistita da molle a gas, o a chiusura manuale completamente richiudibile a cappa spenta;
- contatore e dispositivo di controllo dell'efficienza del sistema filtrante attraverso allarmi acustici e/o visivi per alterazioni della velocità di flusso;
- barra poggiapiedi al fine di garantire l'ergonomia della seduta dell'operatore;
- sgabello per operatore a seduta ergonomica, regolabile in altezza, ignifugo, decontaminabile con prodotti a elevato pH (pH > 11);
- illuminazione alternativa in luce rossa, commutabile dall'operatore, per la preparazione di farmaci fotosensibili;
- eventuale supporto porta-monitor sulla parete di fondo della cappa;
- manuale d'uso in italiano.

La BSC deve essere installata e utilizzata secondo le modalità riportate nel relativo manuale d'uso.

#### Isolatori

L'isolatore è caratterizzato da specifici requisiti di tutela per l'operatore e per l'ambiente di lavoro.

Presenta le seguenti caratteristiche principali:

- conformità del prodotto al D.lgs 81/2008 e successive modifiche (Testo coordinato con il

Decreto Legislativo 3 agosto 2009, n. 106) con particolare riferimento al Tit. IX Capo II;

- ❑ certificazioni dell'isolatore quale dispositivo di protezione collettivo;
- ❑ dotazione di un sistema integrato per l'automatizzazione di tutte le operazioni di manipolazione di farmaci citostatici e per la diluizione;
- ❑ sistema di controllo per evitare la possibilità di contaminazione incrociata fra i farmaci utilizzati;
- ❑ sistema di rintracciabilità e controllo del materiale in ingresso, nella fase di caricamento, in uscita ed al termine del ciclo di produzione;
- ❑ area di lavoro e di interscambio realizzata in acciaio inox ed a pressione negativa per garantire la protezione dell'operatore in caso di apertura accidentale del sistema di isolamento;
- ❑ regolazione automatica della velocità e del flusso dell'aria in funzione dell'intasamento dei filtri;
- ❑ velocità media del flusso laminare tale da consentire un rapido recupero dell'atmosfera in caso di contaminazione;
- ❑ classificazione dell'area di lavoro e di interscambio come grado A secondo le prescrizioni GMP;
- ❑ interblocco per impedire l'apertura contemporanea delle porte che separano il *pass-box* dalla zona di lavoro;
- ❑ sistema di smaltimento rifiuti collegato direttamente al piano di lavoro;
- ❑ possibilità di controllo mediante display dei parametri quali la pressione nell'area di lavoro, di interscambio e la velocità del flusso dell'aria;
- ❑ dotazione di allarmi acustici e visivi.

#### *Computer, monitor ed altri apparecchi elettrici destinati all'uso in camera bianca*

Tutto il materiale elettrico ed elettronico destinato all'uso in un'area classificata deve possedere specifiche che siano adeguate alla classificazione stessa del locale di destinazione. Se non fossero disponibili certificazioni specifiche è raccomandato accertarsi della possibilità di sanificare adeguatamente il materiale ed effettuare una convalida dell'impatto dell'apparecchiatura sulla produzione di particelle attraverso dei campionamenti specifici.

#### *Sistemi automatici o semi automatici di preparazione*

I sistemi dotati di componenti meccaniche ed impiegati in fase di allestimento devono essere:

- ❑ adatti all'utilizzo in BSC a flusso laminare e/o in isolatore o, in alternativa, inglobare un sistema di grado A che abbia tutti i requisiti previsti da questi standard per un isolatore o per

una cabina a flusso laminare verticale;

- ❑ soddisfare tutti i requisiti previsti per l'utilizzo all'interno di locali classificati;
- ❑ essere facilmente sanificabile;
- ❑ possedere un protocollo di convalida, certificazioni di qualità e sicurezza e una qualifica di installazione;
- ❑ in caso il sistema contenga bilance o altri strumenti di misura, questi devono essere sottoposti a programmi periodici di taratura e calibrazione.

Si definisce un sistema di allestimento 'totalmente automatico' un sistema che, ricevuta l'informazione relativa alla composizione quali-quantitativa di un preparato richiesto, procede autonomamente alla preparazione, richiedendo il carico dei materiali necessari in fase di ingresso e rilasciando, in fase di uscita, il preparato etichettato e pronto per il confezionamento e la consegna.

Si definisce un sistema 'parzialmente automatico o semi automatico' un sistema che, una volta ricevuta l'informazione sulla composizione quali-quantitativa di un preparato richiesto, richiede l'intervento umano in una qualsiasi fase del suo ciclo produttivo.

Se l'intervento umano avviene in una fase che prevede rischio espositivo per l'operatore, il sistema è definito "sistema semi automatico aperto".

Se l'intervento umano avviene in una fase che non prevede un rischio diretto di esposizione superiore a quella normalmente prevista per il tecnico di supporto, il sistema è definito "sistema semiautomatico chiuso".

Le operazioni di pulizia, manutenzione e/o interventi previsti per ripristinare la funzionalità dell'apparecchiatura dopo blocchi di produzione non sono da considerare operazioni a rischio ai fini della definizione di "sistema semi automatico aperto" o "sistema semi automatico chiuso".

#### *Sistemi assistiti di preparazione*

Si definiscono 'sistemi assistiti di preparazione' apparecchiature dotate di supporti informatici e/o strumentali in grado di guidare il preparatore nelle fasi di allestimento e di supportarlo con strumenti d'identificazione e controllo.

I sistemi destinati ad assistere il preparatore in fase di allestimento devono essere:

- ❑ adatti all'utilizzo in BSC a flusso laminare e/o in isolatore o, in alternativa, inglobare un sistema di grado A che abbia tutti i requisiti previsti da questi standard per un isolatore o per una cabina a flusso laminare verticale;

- soddisfare tutti i requisiti previsti per l'utilizzo all'interno di locali classificati;
- essere facilmente sanificabili;
- possedere un protocollo di convalida, certificazioni di qualità e sicurezza e una qualifica di installazione;
- in caso il sistema contenga bilance o altri strumenti di misura, questi devono essere sottoposti a programmi periodici di taratura e calibrazione.

#### Locali

La Farmacopea (FUI) dispone che le preparazioni magistrali sterili riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ricostituzione debbano essere effettuate in un'area classificata di grado A (ISO 4,8), tipicamente una cappa a flusso laminare verticale o un isolatore, inserita in un *background* a contaminazione controllata adeguata al livello di rischio delle preparazioni. Il *background* di preparazioni ad alto rischio raccomandato dalla FUI è di Classe B (GMP), qualora si effettuino operazioni all'interno di cappe a flusso laminare e di Classe D (GMP), se invece tutte le operazioni di manipolazione avvengono in isolatori.

La decisione relativa alla tipologia di classificazione del *background* rimane, quindi, di responsabilità del farmacista ospedaliero in funzione del rischio microbiologico.

**Tab. 5 Background di preparazione in funzione della classificazione del rischio microbiologico.**

Area di preparazione	Background
Preparazione in isolatore e nessuna operazione a rischio microbiologico al di fuori dell'isolatore	Classe D
Preparazione in cappa a flusso laminare verticale e rischio microbiologico basso/medio	Classe C
Preparazione in cappa a flusso laminare verticale e rischio microbiologico alto	Classe B

La definizione del rischio microbiologico delle preparazioni effettuate nell'UFA deve avvenire sulla base di un *risk assessment* scritto; in assenza di questo documento, le attività svolte sono da considerarsi ad alto rischio (QuapoS5, PIC/S PE 010-4).

Al fine di redigere il *risk assessment* è possibile riferirsi a documenti come USP797 e USP800, QuapoS5, ICH Quality Risk Management Q9 e Annex 1 della PIC/S Guideline PE 010-

04, che offrono alcuni esempi di condizioni che possono influire sul rischio microbiologico. Oltre alle condizioni proprie del preparato, il gruppo di lavoro della SIFO ritiene un fattore di rischio aggiuntivo le condizioni cliniche di fragilità e immunodeficienza tipica di diverse tipologie di pazienti a cui le terapie oncologiche sono destinate. Tali soggetti sono, infatti, più predisposti ad infezioni anche in presenza di basse cariche microbiche ed eventuali infezioni rappresentano un danno potenziale maggiore rispetto a quello che potrebbe verificarsi in soggetti immunocompetenti.

Il gruppo di lavoro della SIFO ritiene che il tempo previsto tra preparazione e somministrazione (come ad esempio il caso di pompe elastomeriche su più giorni), l'utilizzo di residui e/o intermedi di preparazione con relativa conservazione per periodi protratti, la possibilità di trasportare le terapie al di fuori della struttura in cui sono state preparate e la gestione di terapie per pazienti onco-ematologici, rappresenti un elenco parziale di elementi che possono essere considerati come indicativi di un rischio aumentato.

L'uso di dispositivi a circuito chiuso, un tempo compreso entro le 24h tra la preparazione e la somministrazione e l'esecuzione di un basso numero di terapie per turno operatore (carico lavorativo indicativo minore di 8 preparazioni/h per operatore) rappresentano, invece, fattori da considerare ai fini di una diminuzione della classe di rischio.

Il gruppo di lavoro SIFO raccomanda, quindi, di considerare le operazioni di manipolazione in UFA come "ad alto rischio microbiologico".

Le seguenti condizioni, qualora tutte presenti, possono, tuttavia, ridurre la classificazione del rischio da alto a medio e, quindi, permettere l'utilizzo di un *background* di grado C:

- utilizzo del preparato nella medesima struttura in cui è presente l'UFA (nessun trasporto al di fuori dell'edificio);
- utilizzo del preparato, di intermedi di preparazione e di eventuali residui di preparazione nelle 24h successive alla preparazione (è possibile procedere a preparazioni che abbiano una durata di infusione che superi questo periodo o che impieghino residui di preparazione a condizione di procedere con una specifica convalida per certificarne il prolungamento della stabilità microbiologica);
- utilizzo di sistemi chiusi per la preparazione.

Al fine di ottimizzare l'uso delle risorse economiche disponibili, il gruppo di lavoro raccomanda di considerare, in presenza di carichi lavorativi insufficienti o nel caso in cui una UFA dotata di *background* in Classe C debba allestire preparazioni classificabili come "ad alto rischio

microbiologico”, l’utilizzo di isolatori in luogo di cappe a flusso laminare con *background* di classe B o di appoggiarsi ad UFA dotate dei requisiti strutturali adeguati.

### Stabilità dei residui e delle preparazioni in funzione dell’area di preparazione

Il gruppo di lavoro della SIFO (dopo aver preso visione dei documenti USP797 e USP800 nella loro versione in *draft* al momento della stesura dei presenti Standard) ritiene accettabile che le UFA dotate di cappe con *background* di lavoro in classe B<sup>3</sup>, controlli ambientali microbiologici, particellari e chimici rispondenti ai requisiti previsti da questi Standard tecnici e sotto la responsabilità del farmacista, possano far riferimento alla stabilità chimico/fisica e non a quella microbiologica al fine di definire il tempo limite di utilizzo di:

- intermedi di preparazione;
- residui di preparazione;
- preparati finiti.

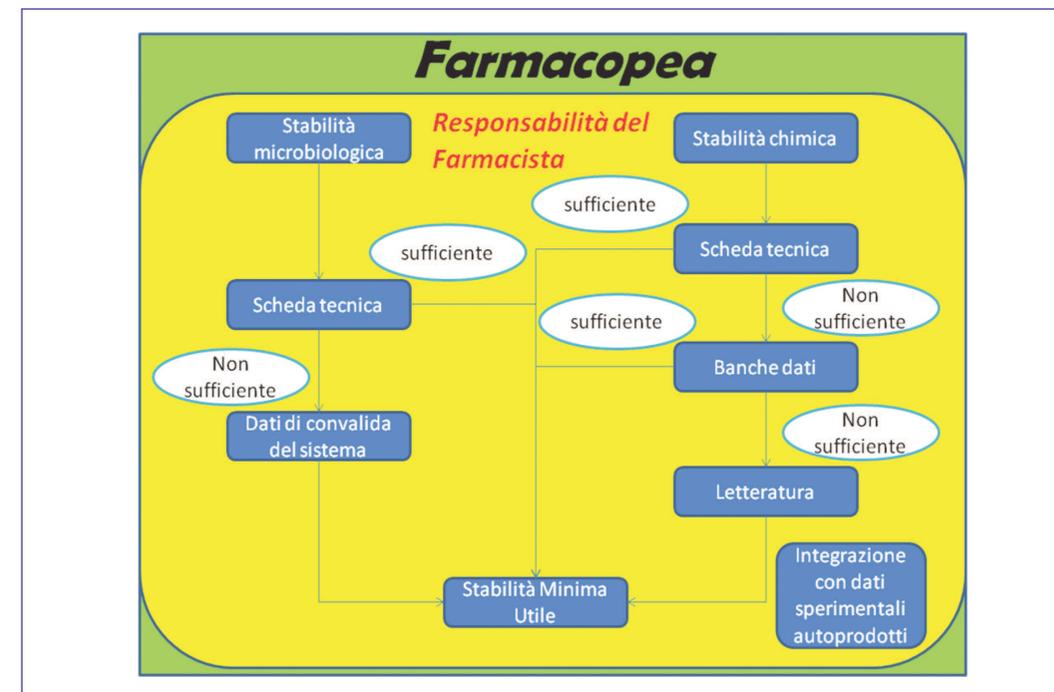
Il gruppo di lavoro della SIFO ritiene che le UFA dotate di cappe con *background* di lavoro in classe C, controlli ambientali microbiologici, particellari e chimici rispondenti ai requisiti previsti da questi Standard tecnici e sotto la responsabilità del farmacista, debbano far riferimento, in base alla stabilità più breve, alla stabilità chimico/fisica o a quella microbiologica, la quale deve essere definita attraverso specifiche convalide al fine di stabilire il tempo di validità microbiologico residuo di:

- intermedi di preparazione;
- residui di preparazione;
- preparati finiti.

Il gruppo di lavoro della SIFO raccomanda, comunque, di identificare e assegnare la minima stabilità necessaria a mantenere l’efficienza e l’operatività dell’UFA secondo il seguente schema (Fig.1).

<sup>3</sup> Alle UFA dotate di isolatori posizionati in classe D si applicano i limiti di impiego per i residui e preparati finiti previsti per le cappe a flusso laminare posizionate in classe B.

**Fig.1 Algoritmo decisionale e gerarchia delle fonti per l’attribuzione di stabilità chimico/fisica e microbiologica di preparati sterili derivanti da operazioni di manipolazione, ricostituzione e diluizione.**



### Sintesi delle specifiche dei locali di preparazione con allestimento in cappa:

- classificazione secondo *risk assessment* (Grado B o C);
- specifica destinazione all’allestimento di preparati sterili, in locali differenziati per le due tipologie di preparati (farmaci a rischio chimico/biologico e farmaci non pericolosi come idratazioni e terapie di supporto/ancillari);
- pareti, soffitto e pavimento devono essere privi di fessurazioni, con angoli arrotondati ai punti di attacco, lavabili e disinfettabili, realizzati con materiale non poroso, preferibilmente liscio, facilmente sanificabile;
- le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili ed ininterrotte per ridurre al minimo la dispersione o l’accumulo di particelle o microrganismi e permettere l’impiego ripetuto di detergenti e all’occorrenza di disinfettanti;
- presenza di una zona di decontaminazione posizionata in un’area adiacente l’area di preparazione dei farmaci CTA o velocemente raggiungibile in caso di contaminazione, che deve essere dotata di lavaocchi e doccia a pedale;
- superficie dell’area di *background* rispetto all’Area Classificata A (BSC) indicativamente è 16 m<sup>2</sup> (50m<sup>3</sup>);

- pulsante di emergenza ed uscite di sicurezza;
- interfono;
- 20 ricambi aria/ora;
- aria in uscita filtrata su filtro assoluto prima di essere espulsa (100%) in copertura;
- differenziale di pressione di almeno 10Pa tra un locale e l'altro;
- locale di preparazione in depressione di almeno 10Pa relativamente al locale di ingresso;
- recovery time* pari a 15/20 minuti;
- microclima T° 20-24° C e UR 40-60%;
- manometri a vista o sistema di allarme visivo/sonoro per il controllo dei differenziali di pressione.

**Specifiche relative ad altri locali:**

*Spogliatoio*

La zona spogliatoio è una zona utilizzata per poter riporre gli indumenti personali ed indossare la tuta. Dovrebbe essere posizionata, preferibilmente, vicino al laboratorio.

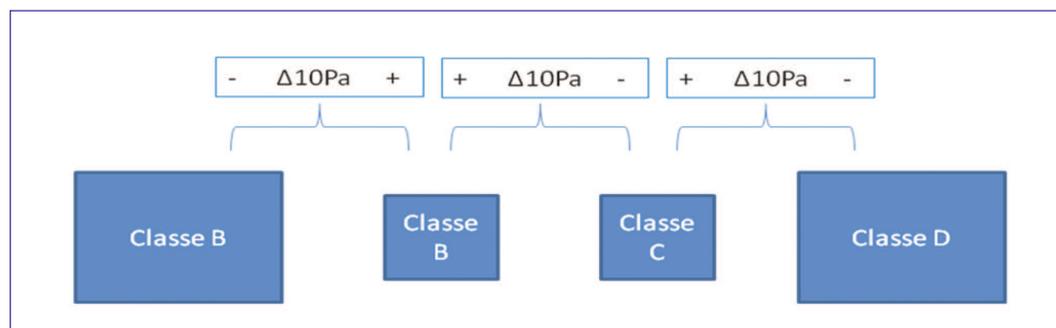
*Locale/locali filtro*

In funzione della definizione della classificazione dell'area di *background* possono essere locali di Classe B o C. Il locale appena adiacente a quello di preparazione deve essere della stessa classe del locale di preparazione stesso che, essendo in depressione, richiama aria dal locale filtro di ingresso.

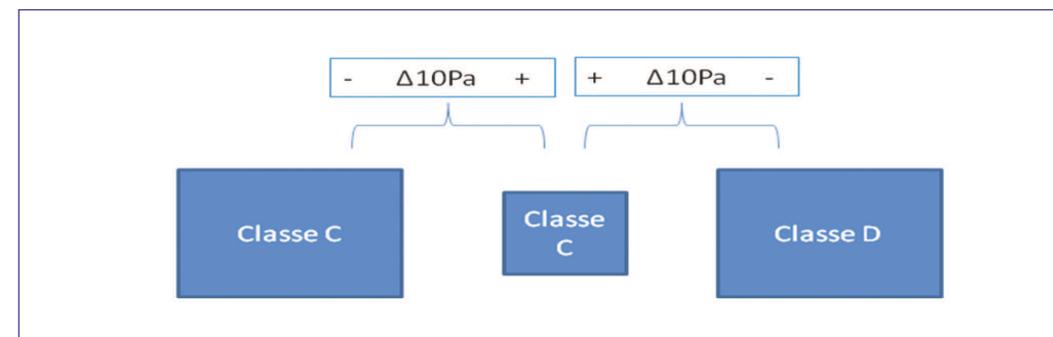
I locali filtro possono essere utilizzati per indossare i dispositivi da impiegare nella zona di preparazione e sono funzionali alla definizione dei flussi di personale nelle aree classificate.

Lo schema generale è:

**Fig.2 Disegno di locali classificati con *background* di preparazione in Classe B (quadrato grande a sinistra).**



**Fig.3 Disegno di locali classificati con *background* di preparazione in Classe C (quadrato grande a sinistra).**



*Locale adibito allo stoccaggio dei farmaci e DM*

- l'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente ad illuminazione e ricambi d'aria;
- l'accesso deve essere riservato al personale autorizzato;
- gli arredi devono possedere caratteristiche tali da evitare incidenti;
- temperatura non superiore a 25 °C o comunque tale da garantire la corretta conservazione dei farmaci;
- pavimento e arredi sanificabili;
- arredi e spazi proporzionati all'attività svolta.

*Locale adibito ad attività logistica ed amministrativa*

Locale o area dedicato alla ricezione della prescrizione e allo smistamento del prodotto finito. A tale scopo deve comunicare con il laboratorio per la preparazione dei Mps/TO attraverso un armadio passante. È in questo locale che dovrebbero essere posizionate le strumentazioni informatiche, fax, telefoni eventuali. L'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente a illuminazione e ricambi d'aria.

**10. CONTROLLI PERIODICI AMBIENTALI (CLASSIFICAZIONE E MONITORAGGIO AMBIENTALE)**

I locali destinati all'allestimento dei farmaci oncologici devono essere controllati periodicamente.

A tal proposito si distinguono:

- I. Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali;

**II.** Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati;

**III.** Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori.

**I. Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali**

Rientrano in questa tipologia di controlli quelle attività periodiche di verifica di parametri fisici e microbiologici obbligatori ai fini del mantenimento della classificazione.

Nella tabella sottostante è riportata la frequenza e la tipologia di controlli di parametri fisici.

**Tab. 6 Frequenza dei controlli dei parametri fisici ai fini della classificazione dei locali (PIC/s PE010-04).**

Elemento misurabile	Frequenza raccomandata
Conta particellare (Cappe ed Ambiente)	Annuale
Numero di ricambi di aria per ora (Ambiente)	Annuale
Velocità dell'aria nelle cappe (Cappe)	Annuale
Controllo dell'integrità dei filtri (Cappe)	Annuale

**Tab.7 Limiti da applicare nella valutazione dei risultati dei controlli fisici nei locali delle UFA (adattata da PIC/s PE010-04).**

GRADO	Numero massimo di particelle aero-trasportate per m <sup>3</sup> (≤)				Ricambi d'aria/h	Velocità del flusso d'aria (m/s +/- 20%)	Δ di pressione rispetto al locale adiacente di classe inferiore (Pa)
	at rest		in operation				
	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm			
A	3520	20	3520	20	N/A	0,45	>15 per isolatori
B	3520	29	352000	2900	>20	NA	>10
C	352000	2900	3520000	29000	>20	NA	>10
D	3520000	29000	ND	ND	>10	NA	>10

Ai fini della classificazione dei locali è possibile effettuare il test in condizioni 'at rest' se viene effettuato il controllo a cadenza programmata necessario a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati di cui al punto III, in condizioni 'in operation' se si effettua il test del *recovery time* a 15-20 minuti.

Oltre ai controlli fisici, è necessario svolgere, con cadenza almeno annuale, dei controlli microbiologici ambientali in condizioni 'in operation'.

Ai fini della numerosità campionaria è possibile far riferimento alla norma EN ISO 14644-1:

**Tab.8 Numero dei punti di campionamento (adattato da EN ISO 14644-1).**

Superficie in m <sup>2</sup> del locale uguale o inferiore a	Numero minimo di posizioni da testare
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12

Questo numero rappresenta la minima numerosità campionaria, il conteggio reale deve tenere conto di:

- distribuzione spaziale dei locali;
- tipologia degli arredi;
- modalità operative, flussi di materiali e personale;
- distribuzione delle bocchette di mandata e aspirazione e unidirezionalità dei flussi d'aria.

Nei medesimi punti devono essere effettuati i campionamenti delle particelle aerotrasportate, campionamenti con il SAS e con le piastre di sedimentazione.

Ai fini della validità dei test effettuati, è necessario predisporre un protocollo di campionamento che tenga conto dei punti sopracitati e di tutte le possibili fonti di contaminazione e delle aree di maggior criticità.

**Tab. 9 Limiti microbiologici per tipologia e classificazione**

GRADO	Campionamento dell'aria-SAS (CFU/M3)	Piastre a sedimentazione diam. 90 mm (CFU/4h)	Piastre a contatto diam. 55 mm (CFU/PIASTRA)	Impronta del guanto-5 dita (CFU/GUANTO)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	NA
D	200	100	50	NA

**II. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati**

Al fine di mantenere il processo sotto controllo, si raccomanda di effettuare periodicamente un monitoraggio di alcuni elementi critici con cadenza programmata.

Questo monitoraggio non sostituisce i controlli per la classificazione dei locali, ma li integra e permette di trasferire i risultati del Media-Fill ai singoli preparati in modo da poter effettuare il rilascio delle preparazioni in assenza del test di sterilità.

I controlli riportati al punto I sono, quindi, obbligatori ai fini della classificazione dei locali, mentre quelli riportati in questo paragrafo (II) sono raccomandati al fine di mantenere il processo sotto controllo e conferire un più elevato grado di attendibilità ai protocolli di convalida di processo quali il Media-Fill.

Sotto, si riportano le tabelle tratte dalle PIC/S guideline PE 010-04 relative alla frequenza dei controlli di monitoraggio dei parametri fisici e microbiologici.

**Tab. 10 Frequenza dei controlli ai fini del monitoraggio dei parametri fisici (adattato da PIC/s PE010-04).**

Elemento misurabile	Frequenza raccomandata
Differenze pressorie tra le stanze del laboratorio	Prima di ciascuna giornata lavorativa
Differenza di pressione attraverso i filtri HEPA delle cappe	Prima di ciascuna giornata lavorativa
Conta particellare	Ogni 4 mesi <i>in operational state</i>

Gli standard QuapoS 5 riportano la possibilità di effettuare campionamenti particellari una volta l'anno.

Effettuare i campionamenti particellari in presenza di una convalida microbiologica con cadenza annuale può essere considerato sufficiente, ammesso che non si verifichino condizioni che possano alterare significativamente parametri critici quali i flussi di aria, i materiali impiegati nel processo di preparazione e, comunque, in assenza di controlli positivi nei test microbiologici.

**Tab. 11 Frequenza raccomandata per lo svolgimento dei controlli microbiologici (adattato da PIC/s PE010-04).**

	Zona a grado A (cappa-isolatore)	Background
Piastre a sedimentazione	Durante la sessione di lavoro	Settimanale
Impronte dei guanti	Alla fine del turno di lavoro	Alla fine del turno di lavoro
Campionamenti delle superfici (swabs or contact plates)	Settimanale	Mensile
Campionamenti attivi dell'aria	Ogni 4 mesi	Ogni 4 mesi

Le frequenze sopra riportate possono essere ridotte o aumentate sulla base di specifici *risk assessment* che devono essere scritti, conservati e aggiornati ad ogni variazione che possa impattare sul rischio microbiologico della preparazione stessa.

Elementi utili a diminuire la frequenza di controllo possono essere l'impiego di sistemi chiusi, l'utilizzo immediato, la riduzione dei carichi lavorativi rispetto all'atteso. Elementi che, invece, possono indurre un incremento della frequenza di controllo sono l'aumento dei carichi lavorativi, l'esecuzione di lavori o interventi manutentivi sporchi, cambi nel processo o deviazioni riscontrate durante i controlli precedenti.

**III. Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori**

Ogni anno è raccomandato effettuare controlli sulle superfici (pavimenti, maniglie, strumenti di lavoro) al fine di verificare i livelli di contaminazione chimica da antiblastici all'interno e fuori dal laboratorio di preparazione. Tale controllo viene effettuato su farmaci traccianti.

I principi attivi traccianti identificati dalla Linea Guida INAIL del 1999 sono:

- composti di coordinazione del platino;

- ❑ 5-Fluorouracile;
- ❑ ciclofosfamide.

Tuttavia, se giustificato, è possibile modificare i traccianti in questione in base a:

- ❑ quantità manipolate dall'UFA del tracciante proposto;
- ❑ capacità delle metodiche analitiche disponibili di rilevare l'analita;
- ❑ aggiornamento scientifico e cambiamento dei principi attivi manipolati.

La struttura che intenda impiegare traccianti diversi da quelli suggeriti dal documento di riferimento, deve produrne documentazione scritta.

#### 11. CONVALIDA DEL PROCESSO DI ALLESTIMENTO (MEDIA-FILL)

L'allestimento di prodotti sterili richiede speciali tecniche per minimizzare il rischio di contaminazione da agenti microbici, pirogeni o particelle. A garanzia della qualità, in questo tipo di preparazione, occorre non solo attenersi rigorosamente a procedure e metodi di lavoro accuratamente definiti e convalidati, ma anche prestare particolare attenzione ai locali di allestimento, alle abilità e ai comportamenti del personale coinvolto. Per monitorare in modo efficace e rappresentativo tutti questi fattori risulta indispensabile mettere a punto una metodica che consenta di valutare tutti gli *step* di produzione.

I riferimenti normativi ai quali affidarsi per garantire la qualità del preparato sono essenzialmente due:

- ❑ la Farmacopea Ufficiale XII edizione (vedi capitolo 11.1.1 delle NBP), di riferimento per ogni farmacia ospedaliera che allestisce preparati galenici iniettabili magistrali;
- ❑ le GMP di riferimento per la fabbricazione a livello industriale (comprese le officine galeniche).

Il mantenimento della sterilità è garantito dalla stretta osservanza delle Norme di Buona Preparazione, da ambienti dedicati, da appropriate attrezzature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e di disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione eventualmente utilizzato, dalle tecniche aseptiche impiegate e dai monitoraggi microbiologici ambientali. I preparati magistrali devono soddisfare il saggio di sterilità (cap. FU 2.6.1) e il saggio delle endotossine batteriche (cap.2.6.14), se prescritti in monografia; inoltre, i processi di manipolazione devono essere validati tramite la simulazione di allestimento eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (brodo TSB): il test Media-Fill.

La validazione del processo di manipolazione aseptica tramite test Media-Fill e controlli microbiologici ambientali, oltre a garantire la sterilità del preparato finale, permette di:

- ❑ dimostrare che la sterilità dei componenti di partenza (farmaco ed eccipiente) viene mantenuta durante il processo di allestimento;
- ❑ dimostrare che le operazioni finalizzate all'allestimento e i dispositivi medici utilizzati, sono efficaci nel garantire l'asepsi durante l'intera durata della manipolazione;
- ❑ estendere la stabilità dei farmaci da quella microbiologica fino alla stabilità chimica delle molecole indicata in RCP;
- ❑ ridurre il rischio di sepsi correlata alla somministrazione di farmaci infusionali.

#### *Realizzazione del Media-Fill Test*

La simulazione in condizioni aettiche deve includere tutte le fasi critiche della lavorazione. Data l'eterogeneità delle condizioni lavorative presenti, nelle diverse realtà, non è possibile redigere una procedura standard per il test Media-Fill. Rimane dunque responsabilità di ciascun professionista analizzare i propri processi produttivi al fine di disegnare un test i cui risultati siano rappresentativi. Il farmacista può, qualora lo ritenga, delegare il processo di disegno e/o esecuzione del test a terzi, rimanendo ad ogni modo il responsabile finale della validità del test stesso.

#### *Analisi del processo*

Per una corretta realizzazione del test Media-Fill si raccomanda di riprodurre il più fedelmente possibile la *routine* di manipolazione, includendo tutti gli aspetti critici che potrebbero introdurre una contaminazione microbiologica.

A tal fine è necessario che per l'esecuzione del test vengano utilizzati i dispositivi medici e di protezione individuale abitualmente impiegati, così come è obbligatorio simulare le condizioni ambientali e di lavoro normalmente presenti e individuare con precisione le manovre di manipolazione da riprodurre.

Il test Media-Fill non ha come scopo quello di valutare le abilità dell'operatore, ma di dimostrare che le operazioni finalizzate all'allestimento, combinate ai dispositivi medici impiegati, siano efficaci nel garantire una manipolazione aseptica, anche in funzione delle tecniche impiegate dall'operatore e del carico di lavoro.

È importante svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti al fine di ottenere risultati rappresentativi, pertanto si raccomanda di simulare il "worst case".

Con il termine "worst case" si indica quella situazione in cui il rischio di compromettere la

sterilità del prodotto risulta più elevato (es. mancata procedura di lavaggio e disinfezione delle mani, introduzione di materiale non disinfettato all'interno del processo, *shut down* improvviso della cappa o dell'isolatore durante la lavorazione, ecc).

#### *Dimensione campionaria e frequenza dei test*

Il numero di unità prodotte durante il test (campioni di terreno di coltura liquido) deve essere pari al numero di preparazioni allestite durante un turno di lavoro (definito come lotto), al fine di simulare le condizioni di affaticamento dell'operatore e di riprodurre il numero massimo di manipolazioni preventivabili. Per questo motivo i test dovrebbero essere studiati al fine di valutare il processo di manipolazione sia in termini di operazioni eseguite, che in termini di durata e numerosità degli allestimenti (*run size*). Salvo importanti modifiche dei processi, cambi di linea o di prodotto, che potrebbero introdurre un rischio di contaminazione non precedentemente valutato e per i quali è richiesta una qualifica straordinaria, la riqualifica deve avvenire entro un anno (FU) dalla prima. La riqualifica consta di una simulazione Media-Fill che deve essere rappresentativa di tutte le operazioni eseguite durante la preparazione.

#### *Convalida del personale*

La formazione del personale riveste un ruolo cruciale nel mantenimento dell'asepsi durante la manipolazione, pertanto il processo di formazione deve essere verificato attraverso la validazione iniziale di ogni operatore coinvolto. Il test deve essere ripetuto in triplicato per ogni processo che si intende simulare (3 volte per ogni *run size*), a intervalli di tempo definiti e dopo ogni modifica significativa nel sistema di produzione asettica.

Tutti gli operatori devono sottoporsi all'esecuzione di un Media-fill di prima qualifica (3 *run size*) dopo la prima formazione e prima di poter eseguire preparazioni destinate all'uso clinico.

Tutti gli operatori che hanno eseguito la prima qualifica devono poi eseguire, almeno annualmente, una riqualifica (un *run size*) per poter mantenere l'abilitazione alla mansione.

#### *La prima qualifica coinvolge:*

- tutto il personale in inserimento;
- personale che non abbia effettuato un numero minimo (definito dalle procedure dell'UFA) di allestimenti nell'ultimo anno;
- personale che non abbia effettuato la riqualifica nei tempi previsti;
- personale la cui riqualifica sia risultata non idonea per due volte consecutive.

#### *La riqualifica coinvolge:*

- tutto il personale che si sia sottoposto a prima qualifica.

#### *Terreni*

I terreni di coltura idonei per la simulazione Media-Fill devono soddisfare i seguenti criteri:

- bassa selettività, il terreno di coltura scelto deve essere in grado di promuovere la crescita di un'ampia gamma di microrganismi, anche se stressati;
- limpidezza, si devono poter osservare le variazioni di torbidità, indice di un'eventuale crescita batterica (normalmente visibile ad una concentrazione di  $10^6$  CFU per unità);
- filtrabilità (se la metodica lo prevede): utile per la simulazione di processi che prevedono l'utilizzo di aghi filtro;
- sterili (con certificato) e, se possibile, irradiati, il test di sterilità prevede l'incubazione di porzioni dei terreni di coltura per 14 giorni durante i quali non si deve verificare crescita di microrganismi;
- fertili (con certificato) dalla ditta produttrice oppure rispondenti al saggio di fertilità che prevede l'inoculazione del terreno di coltura con specifici ceppi microbici (riportati in tabella 2.6.1.-1. della FU) con metodo diretto.

Il saggio di fertilità per batteri aerobi, anaerobi e funghi prevede di esaminare ogni lotto di terreno preconfezionato e ogni lotto di terreno preparato, sia con ingredienti disidratati che con altri ingredienti. Per i terreni di coltura *ready to use* è possibile certificare il fornitore sottoponendo ai test di sterilità e di fertilità tre diversi lotti di terreno.

#### *Tipologia di terreni di coltura*

I terreni di coltura che maggiormente soddisfano questi criteri sono:

- terreno liquido con estratto di caseina di soia (brodo TSB), per rilevare la crescita di batteri aerobi e funghi;
- terreno fluido al tioglicolato, destinato principalmente alla coltura di batteri anaerobi, ma sensibile anche alla crescita di batteri aerobi.

Questi terreni possono essere acquistati da aziende terze o prodotti autonomamente secondo le formulazioni presenti al capitolo 2.6.1 della FU, al paragrafo "Terreni di coltura e temperature di incubazione".

### Protocollo di incubazione

I campioni prodotti devono essere sottoposti a due fasi di incubazione consecutive, ciascuna della durata di 7 giorni: la prima a temperatura ambiente, la seconda a 30-35°C con lettura quotidiana o a giorni alterni dei campioni da esaminare.

### Valutazione dei risultati

☐ test considerati idonei, in cui non si evidenzia crescita batterica in nessuno dei campioni di brodo di coltura prodotti, dimostrano che le operazioni di allestimento sono eseguite in modo da garantire una manipolazione asettica.

☐ test con esito non idoneo, in cui si evidenzia crescita batterica in uno o più dei campioni di brodo di coltura prodotti diventano strumenti indispensabili per individuare le criticità del processo così da mettere in atto idonee misure correttive.

L'interpretazione dei risultati, eseguita mediante osservazione della variazione di torbidità del brodo, nonché l'eventuale identificazione ed analisi genica, deve essere demandata ad un microbiologo esperto nell'analisi dei test Media-Fill o ad altra figura preposta e formata.

## 12. REGISTRAZIONI, DOCUMENTAZIONE E ARCHIVIAZIONE

Tutta la documentazione inerente l'attività connessa all'allestimento del prodotto, direttamente o indirettamente (locali, attrezzature, soluzioni di partenza, prodotti finiti), deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto, e deve essere accessibile solo al personale autorizzato.

I fogli di lavoro devono essere conservati per almeno 6 mesi.

I fogli di lavoro relativi a preparazioni ad uso sperimentale devono essere conservati per 15 anni, qualora venga richiesto dal Promotore della sperimentazione che entrino a far parte della documentazione dello studio.

Devono essere conservati i seguenti documenti:

**Tab.12 Tipologia di documenti e tempi di conservazione suggeriti.**

<i>Documento</i>	<i>Obbligatorio/ Opzionale</i>	<i>Tempo di conservazione</i>
Elenco degli schemi codificati	Opzionale	Continuo
Elenco delle stabilità dei residui di preparazione e dei farmaci diluiti	Opzionale	Continuo
Foglio di lavoro	Obbligatorio	Almeno Semestrale
Foglio di lavoro nell'ambito di protocolli sperimentali	Obbligatorio	15 anni (originale o copia conforme)
Foglio di consegna	Obbligatorio	Mensile
Registro delle preparazioni	Obbligatorio	Continuo
Registro degli esposti	Obbligatorio	Continuo
Descrizione delle modalità di diluizione per singolo principio attivo	Opzionale	Continuo
Certificati di taratura/calibrazione degli strumenti/apparecchiature	Obbligatorio	Annuale
Risultati dei controlli di prodotto a campione	Obbligatorio	Annuale
Risultati dei controlli ambientali microbiologici/particellari	Obbligatorio	Continuo
Risultati dei controlli ambientali di contaminazione chimica	Obbligatorio	Continuo
Risultati del Media-Fill	Obbligatorio	Triennale
Convalide e Qualifiche di installazione	Obbligatorio	Continuo
Report attività di pulizia	Obbligatorio	Annuale

REQUISITI MINIMI PER LA QUALIFICA DEL PERSONALE

**Tab.13 Qualifica del Farmacista Responsabile dell'UFA.**

<i>Area Aziendale</i>	
<b>Mansione</b>	Farmacista con rapporto lavorativo a tempo indeterminato e formalmente incaricato come responsabile di Laboratorio Galenico dotato di UFA per l'allestimento di Medicinali sterili per Terapie Oncologiche personalizzate.
<i>Profilo professionale richiesto</i>	
<b>Istruzione</b>	Laurea in Farmacia o Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. Specializzazione in Farmacia Ospedaliera o titolo equipollente.
<b>Formazione</b>	Frequenza di uno specifico corso di perfezionamento o un master universitario in oncologia organizzato dall'Università.
<b>Esperienza</b>	Attività lavorativa presso farmacie ospedaliere per almeno 5 anni e, di questi, almeno tre all'interno di un Laboratorio Galenico dotato di UFA per l'allestimento di Medicinali sterili per Terapie Oncologiche personalizzate.
<b>Abilità</b>	Capacità di coordinare e di motivare il <i>team</i> di lavoro, capacità organizzative e di lavorare per obiettivi e di rapportarsi con la Direzione. Conoscenze informatiche di base.

**Tab.14 Qualifica del Farmacista dell'UFA.**

<i>Area Aziendale</i>	
<b>Mansione</b>	Farmacista con rapporto lavorativo a tempo indeterminato in servizio presso un Laboratorio Galenico dotato di UFA per l'allestimento di Medicinali sterili per Terapie Oncologiche personalizzate. Il Farmacista di UFA risponde direttamente, gerarchicamente e funzionalmente al responsabile incaricato di cui alla Tab.13.
<i>Profilo professionale richiesto</i>	
<b>Istruzione</b>	Laurea in Farmacia o Chimica e Tecnologie Farmaceutiche. Specializzazione in Farmacia Ospedaliera o titolo equipollente.
<b>Formazione</b>	Frequenza di uno specifico corso teorico-pratico in oncologia della durata di almeno 18 ore organizzato da Società Scientifiche (es. SIFO-AIOM), Pubbliche Istituzioni o Università o strutture ospedaliere dotate di UFA.

**Esperienza** Frequenza entro un anno dall'avvio dell'attività per almeno 4 settimane, anche in modo non continuativo, presso un Laboratorio Galenico di allestimento di Medicinali personalizzati sterili per Terapie Oncologiche in attività da almeno due anni, segnalato e/o accreditato e/o approvato dalla SIFO o nel quale sia stato implementato un sistema qualità con o senza certificazione e/o attestato. Al termine del periodo, la frequenza dovrà essere attestata da una dichiarazione di raggiunta abilità da parte del responsabile del Laboratorio (Allegato 3). La precedente condizione non è necessaria nel caso in cui il farmacista abbia già svolto attività in un laboratorio UFA per almeno 6 mesi.

**Abilità** Capacità di lavorare in *team*, capacità di lavorare per obiettivi e di rapportarsi con la Direzione. Conoscenze informatiche di base.

**Tab.15 Qualifica del Tecnico/Infermiere dell'UFA.**

<i>Area Aziendale</i>	
<b>Mansione</b>	Tecnico/Infermiere presso il Laboratorio Galenico di Farmacia.
<i>Profilo professionale richiesto</i>	
<b>Istruzione</b>	Laurea in Scienze Infermieristiche o laurea di Tecnico di Laboratorio Biomedico o equipollente.
<b>Formazione</b>	Frequenza di uno specifico corso teorico-pratico in oncologia della durata di almeno 21 ore organizzato da Società Scientifiche (es. SIFO-AIOM), Pubbliche Istituzioni o Università (in assenza possono essere sostituiti da corsi aziendali, purché accreditati).
<b>Esperienza</b>	Frequenza entro un anno dall'avvio dell'attività, per almeno 4 settimane, anche in modo non continuativo, presso un Laboratorio Galenico di allestimento di Medicinali personalizzati sterili per Terapie Oncologiche in attività da almeno due anni, segnalato e/o accreditato e/o approvato dalla SIFO o nel quale sia stato implementato un Sistema Qualità con o senza certificazione e/o attestato. Al termine del periodo, la frequenza dovrà essere attestata da una dichiarazione di raggiunta abilità da parte del responsabile del Laboratorio (Allegato 4). La precedente condizione non è necessaria nel caso in cui il Tecnico/Infermiere abbia già svolto attività in un laboratorio UFA per almeno 6 mesi.
<b>Abilità</b>	Capacità di collaborazione nelle specifiche attività tecniche e di lavorare in <i>team</i> . Conoscenze informatiche di base.

**Tab.16 Qualifica del Personale Ausiliario dell’UFA.**

<i>Area Aziendale</i>	
<b>Mansione</b>	Operatore addetto alla sanificazione e all’assistenza del personale che opera nei Laboratori Galenici.
<i>Profilo professionale richiesto</i>	
<b>Istruzione</b>	Diploma di scuola secondaria di primo grado e corso ASA.
<b>Formazione</b>	Frequenza di uno specifico addestramento nella struttura presso cui opera con adozione di procedure operative o corsi esterni attinenti alla mansione.
<b>Esperienza</b>	Attività nella mansione specifica di almeno un mese con certificazione di raggiunta abilità e dimostrata capacità di aderire ai protocolli operativi (Allegato 5).
<b>Abilità</b>	Capacità di esecuzione dei protocolli specifici inerenti all’attività di sanificazione.

**Formazione continua**

In aggiunta agli obblighi di legge relativamente alla formazione continua, il GdL ritiene che sia necessario per gli operatori impiegati in UFA mantenere un costante aggiornamento sugli argomenti attinenti alle specifiche mansioni. A tal proposito si ritiene che:

- ❑ il farmacista responsabile dell’UFA frequenti corsi accreditati ECM per almeno 18 crediti/anno su argomenti attinenti l’oncologia e la preparazione di farmaci antitumorali nei suoi diversi aspetti (regolatori, tecnici, scientifici);
- ❑ il farmacista dell’UFA (senza incarico di direzione di unità) frequenti almeno un corso accreditato sull’UFA ogni due anni;
- ❑ i tecnici/infermieri impiegati in UFA frequentino almeno un corso di aggiornamento teorico-pratico ogni due anni. Tale corso può essere svolto presso strutture esterne all’azienda di appartenenza o presso la medesima struttura, a condizione che sia rilasciato un attestato di frequenza;
- ❑ gli ausiliari svolgano formazione interna coerente a quanto definito dalla Raccomandazione Ministeriale 14 e dalla Linea Guida del 5/8/1999.

**INDICATORI DELLA QUALITÀ**

**Tab. 17 Indicatori minimi di qualità.**

INDICATORI	DESCRIZIONE INDICATORE	METODO DI CALCOLO	FREQUENZA DI RACCOLTA	FREQUENZA DI ANALISI
Soddisfazione del cliente	Numero di reclami e numero di Non Conformità (NC) ricevute	(Numero di reclami+numero di NC) / Numero di preparazioni effettuate	Trimestrale	Semestrale
Fuori specifica e valori critici nei controlli ambientali partecellari e microbiologici	Numero di campioni positivi o prossimi al proprio limite massimo di accettabilità	Numero di campioni positivi o “quasi positivi”/ numero di campioni totali	Annuale	Annuale
Impiego dei residui (almeno per alcuni farmaci ad alto costo)	Efficienza teorica/efficienza reale	(Quantità di farmaco preparato/ <i>strength</i> delle fiale)/ Numero di <i>vials</i> utilizzate	Mensile	Mensile

## ALLEGATO 1

### SOFTWARE DI PRESCRIZIONE E FORMULAZIONE

---

#### ALLEGATI

Allegato 1. Software di prescrizione e formulazione

Allegato 2. Dispositivi medici e dispositivi di protezione individuale

Allegato 3. Dichiarazione di raggiunta abilità per Farmacista

Allegato 4. Dichiarazione di raggiunta abilità per Tecnico di Farmacia

Allegato 5. Dichiarazione di raggiunta abilità per Personale Ausiliario

#### PRESCRIZIONE INFORMATIZZATA

La prescrizione informatizzata permette di ridurre gli errori di scrittura, trascrizione, interpretazione e calcolo manuale. In generale, la standardizzazione delle principali fasi del processo di gestione degli antitumorici (prescrizione, validazione, preparazione e somministrazione) risulta fondamentale per una interazione tra le UUOO (in cui avvengono la prescrizione e la somministrazione) e la Farmacia Ospedaliera (in cui avvengono la validazione delle prescrizioni e la preparazione degli antitumorici).

Per fare ciò devono essere utilizzati programmi con caratteristiche idonee a garantire la sicurezza (es. calcolo automatico della dose e delle eventuali riduzioni di dose in base ai parametri fisici del paziente, calcolo automatico dei volumi di farmaco da allestire in base alla concentrazione del farmaco, programmazione automatica del percorso di terapia del paziente in base allo schema standard di riferimento, impossibilità di inserire in modo estemporaneo farmaci antineoplastici che possano modificare i protocolli concordati, possibilità di inserire dosi limite per farmaco, *drug day* farmaco-specifico, ecc) e la completa tracciabilità lungo tutto il processo terapeutico.

Il SW deve essere convalidato sia nelle funzionalità specifiche che negli scambi di informazioni con gli altri SW aziendali con cui è interfacciato; la convalida del SW deve essere ripetuta completamente o parzialmente ogni qual volta intervengano fattori che possano impattare sul funzionamento del SW stesso. Particolare attenzione nelle operazioni di convalida deve essere posta nel controllo dei processi di interfacciamento tra diversi SW anche a seguito di aggiornamenti o di nuove *release* di uno dei SW interessati.

Il programma di monitoraggio del funzionamento del SW e del programma di convalida deve essere scritto e tracciato.

Ogni evento di malfunzionamento deve essere segnalato alla Direzione Sanitaria Aziendale oltre che alle figure professionali che hanno in carico la gestione della manutenzione del SW. L'accesso al Software di prescrizione deve avvenire solo da parte dei medici autorizzati dalla Direzione Sanitaria (DS), ai quali siano state attribuite apposite credenziali di accesso che li identifichino durante tutto l'iter prescrittivo. La Direzione Sanitaria, in accordo alle norme applicabili, definisce diversi livelli in termine di autorizzazioni, funzionalità e accesso alle diverse figure professionali coinvolte nel processo.

Le prescrizioni devono essere firmate dal medico attraverso protocolli di firma forte (Conva-

lida Informatica Certificata).

Per le altre attività dove sia richiesta una firma da parte dell'operatore è compito della Direzione Sanitaria definire il livello di sicurezza del processo di firma. Secondo il GdL SIFO, può essere accettabile un protocollo di firma elettronica (firma debole) per le attività di definizione schema, validazione terapia, inizio e fine somministrazione; rimane, tuttavia, preferibile prevedere la firma forte sui fogli di lavoro qualora si decida di non stamparli e mantenerli solo in formato elettronico.

Le decisioni terapeutiche devono essere riconducibili a un certo numero di schemi terapeutici standard (sia per terapia endovenosa che orale) convalidati e condivisi dalla UO con la Farmacia Ospedaliera per la valutazione degli aspetti tecnico farmaceutici, regolatori e logistici. Il SW deve quindi prevedere una piattaforma informatica in cui siano caricati gli schemi terapeutici prescrivibili e, per tali schemi, deve essere definita la versione, l'autore (ovvero chi ha inserito lo schema nel sistema), il o i validatore/i.

Il GdL ritiene che:

- l'autore possa essere un medico o un farmacista;
- il validatore possa essere un medico o un farmacista;
- sia possibile prevedere più validatori;
- sia opportuno che o l'autore o il validatore sia un responsabile dell'UO medica o un suo delegato;
- sia obbligatorio che una delle due funzioni sia svolta dal farmacista;
- sia obbligatorio che autore e validatore siano due operatori diversi.

#### STANDARDIZZAZIONE DELLE INFORMAZIONI

Tutte le informazioni necessarie per la costruzione e la gestione di uno schema standard di terapia derivano da altri archivi dinamici presenti nel gestionale informatizzato o in SW interfacciati ad esso e sottoposti a costante aggiornamento.

In particolare:

- archivio dei principi attivi contenente l'elenco dei principi attivi in uso anche sperimentali. I principi attivi non sperimentali sono codificati secondo ATC 5° livello. In questo archivio, per i farmaci che lo richiedono (es. bleomicina e vincristina), vengono inoltre inserite le dosi massime per singola somministrazione e le informazioni necessarie per il monitoraggio OncoAIFA;

- archivio dei farmaci contenente tutte le informazioni necessarie per l'allestimento del farmaco e in particolare: ricostituzione, diluizione, concentrazione, tempi di preparazione, informazioni per lo stravasato, stabilità, fotosensibilità. Tali informazioni devono essere sempre presenti in etichetta dopo l'allestimento. A questo livello i farmaci sono classificati in farmaci oncologici, farmaci ancillari, diluenti;
- nome commerciale contenente le informazioni relative alla specialità medicinale ed in particolare forma farmaceutica, dose, n° di unità posologiche per confezione, n° AIC, prezzo medio ponderato per unità posologica;
- archivio dei diluenti;
- archivio dei dispositivi medici utilizzati per l'allestimento e il confezionamento.

Tutte le informazioni presenti in questi archivi derivano dalla scheda tecnica, dalla scheda di sicurezza o dalla Investigator Brochure nel caso di farmaci sperimentali.

Tutte le informazioni presenti negli archivi dei farmaci e dei principi attivi ed in particolare le informazioni necessarie per la sicurezza e la gestione del rischio (p.es dosi massime per singola somministrazione, concentrazioni, informazioni per la corretta conservazione e somministrazione, informazioni per la gestione dello stravasato) sono collegabili e tracciabili a livello dello schema standard di terapia e parte di queste informazioni compaiono anche sulle etichette che devono essere applicate sui singoli allestimenti.

#### Caratteristiche dello Schema Standard di Terapia

Gli schemi standard di terapia presenti negli archivi informatizzati devono contenere i seguenti elementi:

- nome dello schema;
- sede di malattia per la quale può essere utilizzato secondo nomenclatura ICD10;
- classificazione secondo la normativa vigente (standard, off label, L.648/96, sperimentale);
- fonte bibliografica-criteri: studi di fase II pubblicati o studi di fase III per ogni sede abbinata;
- giorni del ciclo, durata del ciclo, n° di cicli;
- reparto che può prescrivere lo schema (degenza, DH, ambulatorio);
- farmaci (principio attivo) oncologici e di supporto;
- posologia (mg/kg o mg/mq, AUC, ecc);
- via di somministrazione;
- forma farmaceutica;

- diluenti e dispositivi di somministrazione;
- durata di somministrazione;
- sequenza di somministrazione;
- informazioni necessarie per la gestione del *planning* come la durata della somministrazione per singola giornata e il *setting* di somministrazione (poltrona, letto).

Dall'archivio, gli schemi standard di terapia possono essere ricercati attraverso:

- sede di patologia;
- nome;
- principio attivo.

Ognuna di queste modalità di ricerca può essere ulteriormente filtrata per:

- sperimentali;
- validati;
- parzialmente validati;
- dismessi;
- off label*, estensione di indicazioni L648/96, fuori prontuario.

### Modalità di Prescrizione

Le UUOO inoltrano al farmacista, tramite prescrizione elettronica, la richiesta di allestimento dell'antiblastico derivante da schemi standard di terapia precedentemente condivisi e inseriti all'interno del Software. L'impostazione del programma terapeutico rappresenta la scelta dello schema, cioè l'obiettivo per cui viene effettuato (neoadiuvante, adiuvante, terapeutico). La scelta dovrà essere guidata dalla sede di malattia affinché il sistema filtri solo gli schemi ad essa correlati per ridurre il rischio di errore. In fase di prescrizione gli schemi terapeutici standard vengono personalizzati dal medico oncologo sulla base dei parametri fisico-clinici del paziente.

La prescrizione medica deve essere coerente alla tabella 1 della Raccomandazione Ministeriale 14 e contiene almeno i seguenti elementi:

- data di terapia;
- dati anagrafici paziente quali nome, cognome, data di nascita;
- diagnosi, sede della patologia;
- linea di terapia;

- parametri fisici del paziente quali peso, altezza, superficie corporea;
- prescrizione farmaceutica e dose;
- nome dello schema standard di terapia;
- nome del protocollo del trattamento sperimentale in caso di studio clinico;
- giorno e numero del ciclo di trattamento del paziente;
- principi attivi;
- eventuali riduzioni di dose;
- eventuali farmaci aggiunti;
- sequenza temporale di somministrazione, durata e via di somministrazione;
- particolari caratteristiche del paziente che possono modificare la prescrizione rispetto al protocollo di riferimento (allergie, diabete, ogni altro elemento utile);
- eventuali note;
- timbro e firma leggibile del MP. In caso di prescrizione elettronica ci si avvale di un sistema di firma elettronica con valore legale (CIC);
- data di prescrizione (attribuita automaticamente dal Software).

Il SW deve tenere traccia dell'associazione della singola prescrizione all'UO che ha in carico il paziente.

Il sistema deve tracciare tutte le operazioni eseguite e i tempi di convalida di ciascuna fase. Ciascuna prescrizione elettronica è paziente - specifica e dovrà contenere un codice numerico univoco associato a *barcode*, generato dal sistema. La prescrizione dovrà contenere una serie di informazioni obbligatorie, tra cui dosaggio calcolato secondo protocollo, velocità di infusione, tipo di diluente, volume di diluizione, ecc. Il Software dovrà essere in grado di tracciare il medico che ha compiuto ciascuna delle fasi sopra descritte e qualsiasi modifica apportata alla prescrizione rispetto ai parametri standard (es. riduzione di dose per tossicità, aggiunta/sostituzione di un farmaco ancillare).

La prescrizione elettronica deve avvenire tramite CIC, in conformità alla Raccomandazione 14, da parte di un medico abilitato.

### Primo Giorno, Primo Ciclo

Per primo giorno, primo ciclo si intende la prescrizione, da parte del medico, di un nuovo schema terapeutico effettuato in occasione di prima visita del paziente o di cambiamento del suo programma terapeutico a causa di tossicità o di rivalutazione del suo stato di malattia.

Per poter effettuare la prescrizione di un nuovo schema di terapia, il medico prescrittore (MP)

seleziona dall'archivio degli schemi standard lo schema prescelto e lo associa informaticamente al paziente. La decisione terapeutica di associare uno schema ad un determinato paziente è un atto medico, mentre l'operazione informatica di associazione può avvenire anche ad opera di altre categorie professionali, dopo comunicazione scritta e tracciabile da parte del medico stesso. Tale comunicazione può essere gestita informaticamente dal SW PEA, da altro SW o con sistemi diversi, ma regolati da procedure scritte.

L'associazione di un paziente ad uno schema terapeutico determina la generazione di una pianificazione dipendente dalla ciclicità prevista dallo schema stesso. L'insieme delle pianificazioni derivanti dalle associazioni e dagli spazi disponibili in termini di slot visite e punti di somministrazione secondo le esigenze cliniche (DH, Ricovero, ecc), determinano la programmazione generale.

Il GDL ritiene che il SW PEA debba essere interfacciato o, comunque, prevedere sistemi atti ad impedire la pianificazione di terapie che non siano coerenti con la programmazione generale al fine di evitare di dover modificare le ciclicità degli schemi stessi in maniera contrastante rispetto alle evidenze scientifiche alla base degli schemi stessi.

A seguito di questo abbinamento e dalla visita, durante la fase di prescrizione vengono eseguiti in maniera automatica dal Software i calcoli relativi ai dosaggi in base ai parametri fisici del paziente e, sempre in automatico, vengono effettuati i seguenti controlli:

- calcolo delle eventuali riduzioni di dose in base ai parametri fisici del paziente e su indicazione della percentuale di riduzione da parte del medico;
- limite massimo di superficie corporea (impostabile);
- impossibilità di superare il 100% della dose calcolata sui parametri fisici del paziente (consentire arrotondamenti compresi tra il +/-5% della dose);
- limite massimo di riduzione della dose (impostabile per singolo principio attivo);
- limite di dose per singola somministrazione per farmaci specifici (bleomicina, vincristina) in specifici schemi;
- impossibilità di inserire in modo estemporaneo farmaci antineoplastici.

A questo punto il MP inserisce:

- la data di inizio della terapia se diversa dalla data di prescrizione;
- l'Unità Operativa in cui verrà effettuata la somministrazione;
- eventuali note di terapia.

### Cicli Successivi

Il MP deve procedere alla convalida informatica nel gestionale informatizzato per ogni singolo giorno di terapia previsto per il paziente all'interno di ogni ciclo in base allo schema standard.

Questa convalida può avvenire il/i giorno/i precedente/i a quello della somministrazione a seconda della modalità organizzativa in atto presso la singola azienda sanitaria (valutazione da parte degli esami ematochimici del paziente e di eventuale visita, se necessario).

Al momento della conferma informatica del singolo giorno di terapia in relazione agli esami ed alle condizioni cliniche del paziente, il MP può effettuare le seguenti modifiche rispetto allo schema standard:

- riduzioni di dose del farmaco oncologico (impostabile un massimo livello di riduzione);
- eventuale aggiunta di farmaci ancillari per la prevenzione ed il controllo delle tossicità;
- sospensione e/o rinvio del ciclo di terapia.

Una volta confermata la singola giornata di terapia, il SW o il MP provvedono a trasferire l'informazione al gestionale o al personale che si occupa della programmazione generale delle terapie.

### Modifica o Annullamento della Prescrizione

Una volta confermata la prescrizione, il medico può cambiare tale prescrizione fino a quando questa non sia validata dal farmacista. Se la prescrizione è già stata validata dal farmacista, questa non è più modificabile se non con una procedura informatica condivisa di cui sia mantenuta traccia nel sistema informatico e che preveda la tracciabilità anche delle motivazioni che inducono alla modifica. Se la terapia da modificare fosse già stata preparata e consegnata, il medico ed il farmacista devono poter contattare l'infermiere che ha in carico il paziente al fine di evitare la somministrazione di una terapia non conforme rispetto alla modifica richiesta; tale evenienza, se non gestita tramite il SW PEA, deve essere prevista nelle sue modalità tramite procedure scritte e convalidate dalla Direzione Sanitaria.

In caso di annullamento di una terapia già allestita e ancora non consegnata al reparto, questa deve essere riconsegnata all'UFA unitamente alla scheda di somministrazione in cui il medico o l'infermiere devono registrare il motivo della mancata somministrazione.

## VALIDAZIONE DELLA PRESCRIZIONE

La convalida consiste nella verifica da parte del farmacista della correttezza e congruità della prescrizione. All'atto della convalida il sistema informatico genera una serie di codici univoci relativi ad ogni singolo allestimento; tali codici saranno legati al singolo paziente mediante un link indissolubile con il codice di prescrizione di cui sopra, in modo da ottenere una tracciabilità di tutto il processo.

Durante questa fase vengono selezionate le specialità medicinali, i diluenti e, ove previsto, i dispositivi medici da utilizzare. A tal proposito è essenziale che il Software sia il modulo di un sistema comprendente la funzione di gestione del magazzino o, in alternativa, sia in grado di interfacciarsi. Il Software deve permettere la completa tracciabilità, non solo del materiale utilizzato (lotti dei medicinali, delle soluzioni infusionali e dei dispositivi), ma anche degli operatori che realizzano ogni singolo allestimento.

In questa fase il sistema deve generare i seguenti documenti essenziali per la corretta gestione e tracciatura della terapia:

- il foglio di somministrazione paziente specifico che riepiloga le terapie allestite per ogni singolo paziente e che viene inviato alle UUOO in cui le terapie verranno somministrate, riportando anche il codice numerico della prescrizione del paziente e il relativo *barcode*;
- il foglio di lavorazione contenente le istruzioni per il personale addetto alla preparazione;
- le etichette riportanti le informazioni che il farmacista ritiene necessarie tra cui possibilmente anche il codice numerico specifico per il singolo allestimento e relativo *barcode*.

Attraverso il codice deve essere generato un legame diretto fra la prescrizione medica, la preparazione della terapia ed il foglio di somministrazione per singolo paziente al fine di evitare errori nella fase di somministrazione.

## SOMMINISTRAZIONE<sup>1</sup>

La fase di somministrazione deve costituire il completamento delle fasi di prescrizione/ preparazione.

La perfetta integrazione di queste attività è assicurata da:

- scheda di somministrazione che riepiloga la sequenza, i tempi e le specifiche modalità di somministrazione di tutti i farmaci del protocollo chemioterapico;

<sup>1</sup> Cit. da Allegato C al Dgr n. 1335 del 28 luglio 2014- (REGIONE VENETO).

- presenza di (o integrazione con) sistemi di supporto alla somministrazione, che attraverso i codici a barre/RFID, possano interfacciarsi con altri strumenti (es. pompe infusionali 'intelligenti') e sistemi di "alert" per la rilevazione di deviazioni dal programma terapeutico;

- registrazione di tutte le fasi della PEA nel Software che gestisce la cartella informatica di reparto, sia per la consultazione clinica e i relativi attributi medico-legali (es. stampe di riepilogo, lettere di dimissione), sia per successive valutazioni epidemiologiche (es. rilevazione di pazienti trattati per protocollo/patologia nell'unità di tempo, durata media/rilevazione di ADR/esito, per schema di trattamento).

Per ogni fase del processo devono essere previsti controlli (*check*) che devono essere possibilmente verificati con i sistemi sopra indicati (*barcode*, RFID).

## REQUISITI FUNZIONALI DEL SOFTWARE

Adattato da "Standard Tecnici di prescrizione elettronica informatizzata (PEA), per la terapia con antitumorali" SIFO GDL oncologia 02/12/2011 e da successivo Allegato C al Dgr n. 1335 del 28 luglio 2014 - (REGIONE VENETO)

Poiché i software disponibili sul mercato non sono sempre completi e spesso richiedono una personalizzazione ed integrazione con i sistemi già disponibili nella struttura di "Information Technology", si è ritenuto utile fornire una tabella analitica con specifiche di requisito. Il grado di necessità è pertanto espresso come: E= *Essenziale*; O= *Opzionale*; S= *può richiedere la connessione ad altri sistemi informativi o banche dati interne o esterne rispetto all'azienda*.

Configurazione delle utenze	E	O	S
Disponibilità di diversi tipi e livelli di accesso al sistema (definizione di almeno i seguenti profili utente: "Farmacista", "Medico", "Infermiere/TLP per la preparazione", "Infermiere per la somministrazione")	X		
Nome e servizio dell'utente	X		X
Carica, specializzazione		X	X
Codice di identificazione del medico		X	X
Accesso al sistema con password	X		X
Firma elettronica certificata (ove non sia presente, vanno mantenuti sistemi di convalida finale su stampa cartacea con firma)	X		X

	E	O	S
Identificazione dell'utente in ogni prescrizione, convalida, somministrazione	X		
Identificazione del giorno/ora in ogni passaggio	X		
Feedback delle informazioni tra utenti	X		

<b>Interfaccia del Software PEA</b>	E	O	S
Anagrafica aziendale pazienti (digitando anche solo parte del nome il Software restituisce il dato anagrafico completo)	X		X
Dati di laboratorio mediante integrazione con Software intra-aziendale	X		X
Possibilità di integrazione con il sistema informatico aziendale per la gestione dei movimenti tra magazzini e unità di prelievo	X		X
Altro Software o modulo per la gestione, ove presente, della cartella clinica elettronica (se tali funzionalità non sono già comprese nel modulo gestionale della PEA)	X		X
Possibilità di integrazione con altro Software per la pianificazione guidata delle operazioni di ricostituzione e diluizione manuali		X	X
Possibilità di integrazione con sistemi automatici di ricostituzione e diluizione (robot, pompe volumetriche, sistemi gravimetrici)		X	X
Possibilità di integrazione con altri sistemi informativi aziendali che si occupano di accettazione, dimissione e trasferimento pazienti		X	X

<b>Tabelle Farmaci</b>	E	O	S
Registrazione della data di immissione di un nuovo farmaco e dell'utente che lo ha inserito/modificato	X		
Principio attivo	X		
Nome commerciale	X		
Codice MinSan (per ogni prodotto commerciale)	X		
Codice interno	X		
ATC	X		
Gruppo terapeutico	X		
Collegamento alla banca dati contenente le schede tecniche di ogni farmaco		X	X
Linee guida di trattamento per ogni principio attivo		X	X
Forma farmaceutica	X		
Dosaggio per forma farmaceutica	X		
Unità di dosaggio	X		
Eventuale dosaggio massimo consentito	X		
Eventuale dosaggio cumulativo massimo consentito	X		
Possibilità di modulare l'arrotondamento nei calcoli delle dosi in base alla potenza farmacologica del principio attivo	X		
Vie di somministrazione permesse	X		
Eventuali avvertenze per la somministrazione	X		
Raccomandazioni in caso di situazione cliniche speciali (es: allergie, intolleranze)	X		
Note etichetta (deve contenere lo spazio per le indicazioni, avvertenze ecc, che dovranno comparire in etichetta)	X		

	E	O	S
Eventuali incompatibilità del farmaco con il solvente e con il contenitore	X		
Eventuali interazioni con altri farmaci	X		
Aggressività tissutale (irritante, vescicante, ecc)	X		
Indicazioni autorizzate	X		
Fascia di rimborsabilità	X		
Condizioni speciali di conservazione	X		
Localizzazione fisica del farmaco nel magazzino UFA		X	
Eventuali limitazioni della richiesta (per indicazione, per registri, per paziente, per unità operativa). Questa informazione può essere presente anche soltanto a livello di Protocollo		X	
Immagine della formulazione e della confezione per eventuale riconoscimento informatico		X	
Informazioni specifiche per il paziente (documento stampabile)		X	
Indicazione dei tempi di allestimento per la creazione del registro degli esposti e per la programmazione delle attività di laboratorio	X		
Note per la ricostituzione e per la diluizione (queste note dovranno comparire nel foglio di preparazione per l'infermiere/TL)	X		
Tipo e volume di solvente da utilizzare per l'eventuale ricostituzione	X		
Tipo e volume di solvente da utilizzare per la diluizione	X		
Concentrazione del medicamento per mL (della soluzione concentrata o del ricostituito)	X		
Condizioni di conservazione del ricostituito e del diluito	X		
Stabilità (tempo) del ricostituito e del diluito	X		
Osservazioni e note per la preparazione	X		
Dispositivi speciali per la somministrazione del farmaco	X		X

<b>Tabelle Diluenti/Solventi</b>	E	O	S
Descrizione del solvente (composizione e volume)	X		
Registrazione della data di immissione di un nuovo solvente e dell'utente che lo ha inserito		X	
Codice interno	X		

<b>Tabelle Dispositivi Medici</b>	E	O	S
Descrizione	X		
Registrazione della data di immissione di un nuovo dispositivo e dell'utente che lo ha inserito/modificato		X	
Codice interno	X		

<b>Tabelle Sedi di Malattia</b>	E	O	S
Registrazione della data di immissione di una nuova sede di malattia e dell'utente che l'ha inserita	X		
Descrizione	X		
Codice sede	X		

<b>Tabella Protocolli Terapeutici: requisiti tecnici del sistema</b>	E	O	S
Nome protocollo	X		
Codifica dei protocolli in base alla tipologia (sperimentale, convenzionale); nel caso di protocolli sperimentali deve essere presente anche il legame ad una tabella di descrizione della sperimentazione	X		
Ciclicità del protocollo (espresso in giorni o settimane)	X		
Stabilire il livello di accesso ai protocolli (limitazioni ad una o più UUOO)	X		
I protocolli devono essere "legati" a determinate indicazioni terapeutiche che a loro volta sono legate a determinate sedi di malattia	X		

	E	O	S
Identificazione e codifica di ogni protocollo in base allo stato autorizzativo e di rimborsabilità di ciascuna indicazione clinica ( <i>labelled, off-label</i> secondo specifiche normative regionali ecc) di ogni protocollo (facilmente aggiornabile dall'utente "farmacista")	X		
Registrazione della data di immissione e/o modifica di un protocollo e dell'utente farmacista che lo ha inserito	X		
Registro dei medici che hanno richiesto l'inserimento e/o la modifica dei protocolli e data delle richieste	X		
Principi attivi oncologici presenti nel protocollo	X		
Principi attivi non oncologici (ancillari) presenti nel protocollo	X		
Gruppo terapeutico dei principi attivi		X	
Per ogni farmaco inserito nel protocollo dovrà essere indicato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tipologia (oncologico/ancillare)</li> <li>• dosaggio</li> <li>• giorni di somministrazione</li> <li>• via di somministrazione</li> <li>• tempi di somministrazione</li> <li>• tipo e volume di soluzione infusionale in cui diluire il farmaco</li> </ul>	X		
Forma farmaceutica	X		
Dosaggio espresso come: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mg/mq di superficie corporea</li> <li>• mg/Kg di peso corporeo</li> <li>• UI/mq di superficie corporea</li> <li>• UI/Kg di peso corporeo</li> <li>• UI (dose fissa)</li> <li>• mg (dose fissa)</li> <li>• mL (dose fissa)</li> <li>• AUC</li> <li>• mcg (dose fissa)</li> <li>• mEq (dose fissa)</li> <li>• mEq/mq</li> <li>• mcg/mq</li> <li>• mcg/Kg</li> </ul>	X		
Dosaggio massimo e minimo (dosaggio per giorno)	X		

	E	O	S
Dosaggio cumulativo	X		
Possibilità di definire un tempo di occupazione delle postazioni di somministrazione per ogni giorno di somministrazione del protocollo	X		
Abilitazione/disabilitazione del protocollo per la prescrizione (Attivo/Obsoleto)	X		
Funzione "visualizza" protocolli presenti nel sistema	X		
La visualizzazione dei protocolli presenti potrà essere ordinata per ordine alfabetico del nome o per ordine numerico del codice o filtrata per una o più delle variabili elencate nel punto sottostante		X	
Visualizzazione dei seguenti dati riguardanti i protocolli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sede di malattia a cui il protocollo è legato</li> <li>• Nome del protocollo</li> <li>• Principio attivo presente nel protocollo</li> <li>• UO abilitata alla prescrizione del protocollo</li> <li>• Stato di utilizzazione (obsoleto/in uso)</li> <li>• Tipologia (sperimentale, convenzionale, ecc)</li> <li>• Identificativo della sperimentazione</li> </ul>	X		
Funzione Stampa dei protocolli presenti nel sistema		X	
<b>Tabella Protocolli Terapeutici: requisiti tecnici del sistema</b>			
Funzione 'Modifica' dei protocolli presenti nel sistema	X		
Funzione 'Duplica' dei protocolli presenti nel sistema		X	
Funzione 'Inserisci' nuovo protocollo nel sistema	X		
<b>Prescrizione: requisiti tecnici del sistema</b>			
<b>Programma terapeutico (impostazione della terapia)</b>			
Selezione del paziente dal <i>database</i> aziendale	X		X
Impostazione del protocollo selezionabile in merito alle condizioni patologia/sede/linea ad esso associate	X		

	E	O	S
Scelta del numero di cicli	X		
Tipo di “intento terapeutico”: adiuvante, neoadiuvante, terapeutico, condizionamento, malattia metastatica	X		
Scelta della data di somministrazione	X		
Riduzioni di dosaggio per tutti i farmaci previsti nel protocollo (in termini percentuali ed assoluti)	X		
Motivazioni delle riduzioni	X		
Nel caso si prescriva un ciclo successivo al primo: evidenziazione delle riduzioni impostate nei cicli precedenti e la loro motivazione	X		
<b>Funzionalità dell'interfaccia di “impostazione/ prescrizione/ conferma delle terapie”</b>	<b>E</b>	<b>O</b>	<b>S</b>
Presenza delle funzioni impostazione/prescrizione/conferma delle terapie	X		
Stampa della terapia	X		
Interruzione, spostamento della somministrazione	X		
Aggiunta di terapie ancillari allo schema standard	X		
Riduzione dei dosaggi fino a completa eliminazione del farmaco	X		
Blocco della possibilità di aumentare la dose per i farmaci oncologici fuori dall'ambito di comuni arrotondamenti che non superino il +/- 5% del dosaggio calcolato	X		
Informazioni del paziente	X		
Informazioni della patologia	X		
N° del ciclo del protocollo prescritto	X		
Identificazione del medico che ha impostato la terapia	X		
Identificazione del medico che ha prescritto la terapia (da confermare)	X		

	E	O	S
Identificazione del medico che ha confermato la terapia	X		
Giorni di somministrazione (sedute)	X		
Principio attivo	X		
Elementi visualizzati al momento della ‘impostazione/prescrizione/conferma’ delle terapie:	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosaggio giornaliero</li> <li>• Dosaggio massimo</li> <li>• Dosaggio massimo per ciclo</li> <li>• Via di somministrazione</li> <li>• Diluente</li> <li>• Modalità di somministrazione</li> <li>• Ordine di somministrazione</li> <li>• Velocità di infusione (volume/tempo, dose/tempo)</li> <li>• Durata di infusione</li> <li>• Dispositivi da utilizzare/evitare</li> <li>• Calcolo della percentuale della riduzione della dose per farmaco (per tossicità)</li> <li>• Registro di motivazioni della riduzione delle dosi</li> <li>• Notifica degli errori della terapia e delle reazioni avverse</li> </ul>			
Aggancio dei protocolli inseriti nel Software alle UO con possibilità di abilitare/disabilitare specifici schemi	X		
Prescrizioni accompagnate da regimi ancillari	X		
Registro degli utenti che hanno impostato le terapie (nome del medico e orario)	X		
Registro degli utenti che hanno prescritto le terapie (nome del medico e orario)	X		
Registro degli utenti che hanno confermato le terapie (nome del medico e orario)	X		
Informazioni relative allo stato autorizzativo e di rimborsabilità del protocollo in base all’indicazione clinica ( <i>labelled</i> , <i>off-label</i> secondo specifiche normative regionali, ecc) per cui lo schema terapeutico viene prescritto	X		
Informazioni relative alla tipologia di protocollo (sperimentale, convenzionale, compassionevole, ecc)	X		

	E	O	S
Collegamento a banca dati contenente le schede tecniche di ogni farmaco		X	X
Linee guida di trattamento per ogni principio attivo		X	X
Visualizzazione delle osservazioni (note) associate al protocollo	X		
Accesso a sito web RFMO (Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio AIFA)		X	X
Accesso a eventuali altri <i>database</i> esterni utili alla prescrizione		X	X
Integrazione e visualizzazione delle terapie concomitanti (farmaci ed eventuali studi clinici, nutrizione artificiale, formule magistrali, terapie antalgiche etc.)	X		X
Possibilità di conferma di gruppo di trattamenti per singolo paziente (es. più cicli)	X		
Intervento del personale infermieristico	X		
Linee guida per il personale infermieristico		X	
<i>Feedback</i> delle informazioni	X		
Possibilità di inserire note libere di comunicazione tra medico e farmacista	X		
Possibilità di esprimere il dosaggio in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mg/mq di superficie corporea</li> <li>• mg/Kg di peso corporeo</li> <li>• UI/mq di superficie corporea</li> <li>• UI/Kg di peso corporeo</li> <li>• UI (dose fissa)</li> <li>• mg (dose fissa)</li> <li>• mL (dose fissa)</li> <li>• AUC</li> <li>• mcg (dose fissa)</li> <li>• mcg/Kg</li> <li>• mcg/mq</li> <li>• mEq (dose fissa)</li> <li>• mEq/mq</li> </ul>	X		
Possibilità di inserire eventuali note indirizzate al farmacista o all'infermiere	X		

### Funzionalità relative alla validazione delle prescrizioni e preparazione

#### Validazione delle terapie prescritte: requisiti tecnici del sistema

	E	O	S
Ai fini della validazione il sistema deve riepilogare le seguenti informazioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nominativo paziente e data di nascita</li> <li>• Codice paziente</li> <li>• Sesso paziente</li> <li>• Nome del protocollo</li> <li>• Sede anatomica</li> <li>• Indicazione clinica</li> <li>• Nominativo del medico che ha confermato la terapia e UO di appartenenza</li> <li>• Data ed ora di conferma</li> <li>• Giorno del ciclo</li> <li>• Numero del ciclo</li> <li>• Tipologia del protocollo (sperimentale, convenzionale)</li> <li>• Stato autorizzativo e di rimborsabilità dell'indicazione clinica (<i>labelled, off-label</i> secondo specifiche normative regionali, ecc)</li> <li>• Eventuali note per la farmacia da parte del medico</li> </ul>	X		

#### Altre opzioni utili ai fini della validazione

	E	O	S
Accesso a sito web RFMO		X	X
Accesso a eventuali altri <i>database</i> esterni utili alla valutazione delle terapie prescritte (es. esami ematochimici)		X	X

#### Preparazione dei MpsTO

	E	O	S
Dovranno essere previste due modalità di lavoro (per paziente e per molecola)		X	
Creazione e stampa dei fogli di lavoro (documento che riassume le procedure di allestimento per il TL/infermiere che opera presso l'UFA). I fogli di lavoro devono contenere almeno i seguenti dati: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificazione del paziente</li> <li>• UO di somministrazione</li> <li>• Nome del protocollo prescritto a ciascun paziente</li> <li>• Data di preparazione</li> <li>• Nome e firma del preparatore</li> <li>• Per ogni preparazione: volume di diluente/solvente, farmaco e volume (ev. solvente necessario per la ricostituzione), dose, numero di fiale necessarie e residuo</li> </ul>	X		

	E	O	S
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lotto e scadenza del CTA, diluente e dispositivi per la somministrazione eventualmente allestiti con il MpsTO</li> <li>• Lotto di preparazione interno del MpsTO</li> <li>• Istruzioni necessarie per la ricostituzione e diluizione</li> <li>• Informazioni relative alla stabilità del ricostituito</li> <li>• Condizioni di conservazione necessarie fino alla dispensazione</li> <li>• Per ogni sessione di lavoro viene indicato il quantitativo di farmaco da prelevare ed i residui di lavorazione dei precedenti processi produttivi</li> </ul>			
Generazione di codici a barre per garantire:	X		X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicurezza nella identificazione dei prodotti</li> <li>• Tracciabilità dei lotti e scadenza</li> <li>• Correlazione delle reazioni avverse possibili, causalità</li> <li>• Nome e firma del personale tecnico che prepara il dosaggio</li> <li>• Calcolo delle ore accumulate di lavoro</li> <li>• Controllo qualità (microbiologico, quantitativo)</li> </ul>			
Registro orario della spedizione del foglio di preparazione	X		
Preparazione delle etichette per ogni paziente, includendo almeno ognuno dei seguenti campi:	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Codice a barre o numero identificativo unico del MpsTO</li> <li>• Identificazione del paziente e della UO di somministrazione</li> <li>• Identificazione dell'UFA che ha preparato il MpsTO</li> <li>• Composizione quali-quantitativa del contenuto (principi attivi e diluenti)</li> <li>• Data, ora di preparazione</li> <li>• Giorno (ed eventualmente orario di somministrazione)</li> <li>• Ordine di somministrazione</li> <li>• Via di somministrazione</li> <li>• Velocità e durata dell'infusione</li> <li>• Condizioni di conservazione e scadenza</li> <li>• Altre specifiche avvertenze</li> <li>• In caso di pompa elastomerica indicare il flusso e il numero di ore di somministrazione</li> </ul>			
Creazione e stampa dei documenti di trasporto che accompagnano la terapia (costituita da uno o più MpsTO) di ciascun paziente. Ogni documento di trasporto deve includere almeno i seguenti dati:	X		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificazione del paziente (nome e data di nascita) e della UO di somministrazione</li> <li>• Data di somministrazione della terapia</li> <li>• Nome del protocollo</li> <li>• Riepilogo del protocollo</li> </ul>			

	E	O	S
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero del ciclo di terapia e giorno del ciclo</li> <li>• Identificazione del medico che ha confermato la terapia</li> <li>• Identificazione del farmacista che ha validato la terapia</li> <li>• Riepilogo dei MpsTO preparati e consegnati</li> <li>• Ordine di somministrazione ed ora di somministrazione di ciascuna terapia</li> <li>• Riepilogo delle note inviate dal medico alla farmacia</li> <li>• Numero (codice) della preparazione</li> <li>• Classe di rischio tissutale del farmaco (irritante/vescicante)</li> <li>• Campo per le note al personale infermieristico responsabile della somministrazione</li> <li>• Modalità conservazione farmaco</li> </ul>			
Gestione delle attività di contabilità di magazzino effettuate direttamente dal Software per la PEA o mediante interfaccia con altro sistema informativo dedicato. Queste dovranno permettere:	X		X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scelta delle singole specialità medicinali da utilizzare nelle singole sessioni di lavoro per ogni UO</li> <li>• Carico contabile sulle singole UO di somministrazione dei farmaci, diluenti e dispositivi per la somministrazione utilizzati</li> <li>• Gestione dei lotti in uso dei farmaci, diluenti e dispositivi per la somministrazione utilizzati</li> <li>• Aggiornamento delle giacenze di magazzino in tempo reale</li> <li>• Possibilità di interfaccia con Software di fatturazione e rendicontazione</li> </ul>			
Per ogni sessione di lavoro deve essere calcolato il residuo atteso e quello originato dalle precedenti sessioni di lavoro	X		
Accesso a eventuali altri <i>database</i> esterni utili alla preparazione delle terapie		X	X
Registrazione dei tempi di ritardo (tempi programmati/tempi reali di preparazione, spedizione)		X	

<b>Funzionalità relative alla somministrazione</b>			
<b>Somministrazione: requisiti tecnici del sistema</b>	E	O	S
Identificazione dell'infermiere che somministra	X		
Feedback delle informazioni farmacia-infermiere-medico	X		
Registro elettronico di somministrazione (es. codice a barre o RFID)	X		
Modalità di somministrazione (nel foglio di somministrazione: uso della pompa di infusione, velocità, incompatibilità, fotoprotezione)	X		
Notifiche delle reazioni avverse	X		X
Notifiche degli stravasi	X		X
Registro orario di somministrazione	X		
Registro dei MpsTO non somministrati		X	
Note infermieristiche	X		X

<b>Funzionalità per la riduzione del rischio clinico</b>			
<b>Funzioni "alert" e blocchi per il medico:</b>	E	O	S
Avvertimenti relativi alla superficie corporea del paziente	X		
Avvertimenti relativi a riduzioni di dosaggio adottati nei cicli precedenti	X		
Blocco della possibilità di prescrivere dosi superiori alle massime consentite per alcuni farmaci	X		
Avvertimenti riguardo le dosi cumulative di specifici farmaci o categorie	X		
Avvertimenti in merito alla definizione delle diagnosi prima dell'impostazione del programma terapeutico	X		
Avvertimenti in merito a prescrizioni effettuate prima della data prevista (non rispetto della ciclicità)	X		
Avvertimento in caso di prescrizione di farmaco soggetto a somministrazioni calendarizzate ("Drug-Day") al di fuori dei giorni concordati		X	

Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, IP)	X		
---	---	--	--

<b>Funzioni "alert" e blocchi per il farmacista:</b>	E	O	S
--	---	---	---

Avvertimenti riguardo il tipo di protocollo (sperimentale, off label, off label ma garantito da specifiche delibere regionali, off label ma inserito in elenco ai sensi L.648/96, etc)	X		
--	---	--	--

Avvertimenti riguardo la percentuale di riduzione di dose prescritta dal medico per i farmaci oncologici	X		
--	---	--	--

Evidenza di prescrizione calcolata su superficie corporea superiore ai 2 mq (nel caso in cui questo blocco non sia stato inserito sul versante della prescrizione)	X		
--	---	--	--

Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, IP)	X		
---	---	--	--

<b>Funzioni "alert" e blocchi per l'infermiere all'atto della somministrazione</b>	E	O	S
--	---	---	---

Sistema di identificazione certa del paziente	X		
---	---	--	--

Sistema di identificazione certa del MpsTO da somministrare	X		
---	---	--	--

Sistema atto a verificare la corretta sequenza di somministrazione	X		
--	---	--	--

Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, IP)	X		
---	---	--	--

<b>Tracciabilità di tutto il processo riguardante il MpsTO, attraverso l'identificazione (tramite utenze definite e/o sistemi di lettura ottica delle terapie e del paziente):</b>	E	O	S
--	---	---	---

Del medico prescrittore con firma elettronica certificata	X		X
---	---	--	---

Del farmacista validatore con firma elettronica certificata	X		X
---	---	--	---

Dell'infermiere/TLB preparatore con firma elettronica certificata		X	X
---	--	---	---

Dell'infermiere somministratore con firma elettronica certificata	X		X
---	---	--	---

Del paziente a cui viene somministrata la terapia con sistema di riconoscimento	X		X
---	---	--	---

Funzionalità “Estrazioni statistiche”			
Requisiti tecnici del sistema	E	O	S
Le analisi statistiche predefinite dovranno basarsi sui seguenti parametri (nell'unità di tempo scelta):	X		X
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attività di preparazione (numero preparazioni per farmaco e per numero di accessi)</li> <li>• Registro degli esposti (preparazioni/operatore/farmaco)</li> <li>• Attività clinica (numero pazienti trattati/patologia/protocollo e statistica di durata dei trattamenti)</li> <li>• Dati economici (costi complessivi; costo/singolo paziente; costo medio/protocollo; costo medio/patologia)</li> </ul>			
Possibilità di inserire nuove opzioni di estrazione dati sulla base delle specifiche esigenze del centro	X		
Possibilità di estrazione dei dati analitici dal <i>database</i> (in formato ASCII/excel)		X	

Funzionalità “Gestione trial clinici”			
Gestione dei trial	E	O	S
Possibilità di generare o di importare una tabella anagrafica dei farmaci sperimentali riportante almeno le informazioni previste per il commerciale e adatta alla gestione degli studi con farmaci <i>blinded</i>	X		X
Possibilità di inserire in prescrizione il <i>subject ID</i> , l'identificativo del <i>trial</i> , il <i>box identification number</i> o altri sistemi di riconoscimento dei flaconi tramite codici alfanumerici	X		X
Possibilità di inserire in preparazione i lotti impiegati ed i <i>box identification number</i>	X		X
Possibilità di prescrivere farmaci in studi in doppio cieco per farmaco o per <i>dose level</i> o per entrambe le variabili	X		X
Possibilità di eseguire preparazioni tracciando nel Software le informazioni unblinded, senza che queste siano visibili ad altre persone del <i>team blinded</i> (livelli di accessibilità ai dati impostabili)	X		X
Le etichette devono riportare in aggiunta a quanto previsto nei requisiti precedenti: <i>subject ID</i> , <i>trial ID</i> , farmaco prescritto e dose in forma <i>blinded</i> , se previsto dal protocollo	X		X

	E	O	S
Il Software deve essere in grado di generare reportistica in maniera flessibile almeno per: <i>trial ID</i> , <i>subject ID</i> , data e farmaco	X		X
Il Software deve prevedere la presenza di un link ad un'area dati dove sia presente il protocollo di sperimentazione o un documento che contenga tutte le informazioni necessarie per effettuare correttamente prescrizione, preparazione e somministrazione		X	X

## DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

Standard tecnici di prescrizione elettronica assistita (PEA). Gruppo di lavoro dell'area dell'oncologia della SIFO del 2011 (A. Palozzo, M. Cecchi, M. Vaiani, S. Colombini, E. Agostino).

Dgr n. 1335 del 28 luglio 2014-ALLEGATO C (REGIONE VENETO).

Raccomandazione Ministeriale n.14 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI DI TERAPIA CON FARMACI ANTIBLASTICI”.

Raccomandazione Ministeriale n.17 “RACCOMANDAZIONE PER LA RICONCILIAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA”.

Raccomandazione Ministeriale n.7 “RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA”.

### Altri documenti consultati

- ♦ Buone pratiche per la sicurezza del paziente-gestione dei chemioterapici antiblastici. (Delibera Regione Toscana 1005 del 01/12/2008).
- ♦ Colombini S. et al. Rilevazione dei sistemi informatici in uso presso le Unità Farmaci Antiblastici di un campione di farmacie ospedaliere italiane e valutazione dei requisiti essenziali di un software gestionale in oncologia. Bollettino SIFO n.6, vol. 56, nov-dic 2010.
- ♦ Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario Provvedimento 5 agosto 1999-GU del 7.10.1999.
- ♦ Documento PEA-Societat Espanola de Farmacia Hospitalaria (<http://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/pea.pdf>).
- ♦ FU ed. vigente.
- ♦ Farmacopea Europea e relativi supplementi, ed. vigente.
- ♦ Legge 648/1996 “Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996”.
- ♦ Linee Guida AIOM “La cartella clinica Oncologica informatizzata”, ottobre 2005.
- ♦ Linee Guida SIFO: “Terapie antiblastiche, aspetti farmaceutici dell'allestimento”, Il Pensiero.
- ♦ Manuale del sistema di gestione per la qualità SIFO.
- ♦ Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service - European Society of Oncology Pharmacy Scientifico Editore, 1998.
- ♦ Standard SIFO di Galenica Oncologica, ed. corrente.

## ALLEGATO 2

### DISPOSITIVI MEDICI E DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

---

#### DISPOSITIVI MEDICI

##### PRINCIPI E REQUISITI GENERALI

I Dispositivi Medici da utilizzare nelle fasi di allestimento e somministrazione dei farmaci oncologici devono:

- minimizzare il rischio di produzione e di rilascio di aerosol e vapori dei farmaci citotossici, assicurando così la minor esposizione professionale possibile durante le operazioni di ricostituzione dei liofilizzati, di trasferimento e/o diluizione di soluzioni concentrate e nelle fasi di somministrazione;
- minimizzare il rischio di contaminazione microbiologica del preparato sterile.

Diversi dispositivi sono commercializzati per il *compounding* dei farmaci oncologici e non esiste un unico dispositivo adatto per tutti i farmaci citotossici. La disponibilità di tali dispositivi è fondamentale per garantire la sicurezza dei pazienti e del personale. Quest'ultimo deve essere addestrato sull'uso della corretta tecnica asettica richiesta dal dispositivo utilizzato.

Al fine di escludere incompatibilità/interazioni farmaco/dispositivo, i vari materiali di costruzione devono essere testati individualmente e, nella scelta, va verificata l'idoneità attraverso l'esame degli studi di compatibilità forniti dal costruttore.

Tutti i dispositivi devono possedere la marcatura CE ed essere conformi al D lgs. 46/97.

Possono essere distinti in:

- dispositivi per la preparazione;
- dispositivi per la somministrazione al paziente.

##### DISPOSITIVI PER LA PREPARAZIONE

Comprendono una vasta gamma di prodotti, in continua evoluzione, destinati alle operazioni di miscelazione e di trasferimento durante le fasi di ricostituzione e diluizione dei farmaci citotossici: sistemi di prelievo senza ago, filtri equalizzatori, siringhe/connettori, aghi, sistemi chiusi di trasferimento, linee di miscelazione, ecc.

#### DISPOSITIVI A SISTEMA CHIUSO PER IL TRASFERIMENTO DEI FARMACI

Il NIOSH definisce 'Closed System Drug-Transfer Devices (CSTDs)' come: *“Un dispositivo per il trasferimento di farmaco, che vieta meccanicamente il passaggio di contaminanti ambientali nel sistema e la fuoriuscita di farmaci pericolosi o vapori al di fuori del sistema”*.

Ci sono diversi CSTDs attualmente messi a disposizione da produttori diversi.

Molti studi hanno dimostrato come l'uso dei CSTDs abbia limitato i livelli di contaminazione superficiale durante la manipolazione, riducendo la percentuale di campioni prelevati aventi quantità rilevabili di farmaco.

Gli standard ISOPP distinguono i “sistemi chiusi” a seconda se riferiti al contesto della contaminazione microbiologica o a quello della contaminazione chimica e dell'esposizione occupazionale; pongono inoltre l'attenzione su come la definizione americana di sistema chiuso sia la più completa in quanto tiene conto anche dei vapori.

In tale ottica i filtri da 0.22  $\mu$ m o filtri HEPA, poiché non sono in grado di trattenere i vapori di un prodotto citotossico, come tali non possono essere considerati “sistemi chiusi” o meglio, come raccomandato dagli standard ISOPP per evitare confusioni, “dispositivi di contenimento”.

Nella documentazione relativa ad un CSTDs il produttore deve indicare:

- se il dispositivo copre tutte le fasi del processo di preparazione e in quali condizioni le proprietà “chiuse” non vengano mantenute;
- se il dispositivo conserva le sue caratteristiche chiuse quando viene utilizzato per più di una preparazione;
- se gli studi hanno dimostrato che il dispositivo è in grado di eliminare o ridurre la contaminazione ambientale nella pratica quotidiana e in che misura.

Nella fase di allestimento l'uso dei CSTDs (anche in considerazione dell'incremento dei costi che ne deriva) non costituisce “raccomandazione forte” unanime nelle linee guida internazionali; secondo talune l'uso non corretto potrebbe addirittura essere controproducente e sarebbero opportuni ulteriori studi randomizzati che analizzino parametri diretti di esposizione per valutarne la loro efficacia. Infine il NIOSH puntualizza che tali sistemi non sostituiscono, nell'allestimento, la BSC (classe ISO 4.8) e l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, ma questi vanno utilizzati in contemporanea seguendo specifiche procedure operative. È infatti obbligo di legge addestrare il personale sull'utilizzo della corretta tecnica asettica richiesta dal dispositivo impiegato nella preparazione sicura di tali farmaci.

## Siringhe

Nelle fasi di allestimento e di somministrazione, per prevenire gli spandimenti e la disconnessione accidentale, è raccomandato l'uso di siringhe monouso luer-lock. La siringa deve essere riempita, per minimizzare il rischio di fuoriuscita dello stantuffo non oltre i  $\frac{3}{4}$  (75%) e deve essere coperta da un tappo durante il trasporto.

La graduazione della siringa deve essere chiara, leggibile ed accurata conformemente alla norma EN ISO 7886.

Nella fase di allestimento è sconsigliato l'uso di aghi e non devono essere usate siringhe con particolari sistemi di protezione dell'ago, in quanto potrebbero verificarsi fuoriuscite di piccole gocce nella fase di incappucciamento dell'ago.

Occorre, inoltre, assicurarsi che i farmaci o i solventi siano compatibili con il materiale di cui la siringa è costituita e non corrodano la guarnizione dello stantuffo.

È necessario assicurarsi che esistano documenti emessi dal fornitore della siringa o dal produttore del farmaco, che dichiarino la compatibilità tra materiali del *device* e soluzioni da manipolare. Siringhe scure, ambrate/opache devono essere utilizzate per le sostanze sensibili alla luce, come ad esempio la dacarbazina.

## Filtri idrofilici

Variano in dimensioni ed in materiali di realizzazione a seconda del dispositivo utilizzato. I filtri idrofilici permettono il passaggio della soluzione ed intrappolano particelle/contaminanti fino ad una dimensione specifica. Ad esempio, si utilizza un filtro da  $0,45 \mu\text{m}$  che rimuove microrganismi, particelle, precipitati e polveri non disciolte di dimensioni  $\geq 0,45 \mu\text{m}$ . L'uso dei filtri è consigliato in quanto il materiale particolato costituisce un potenziale rischio per la sicurezza del paziente, se presente nel prodotto sterile da somministrare. I preparati per somministrazione parenterale, pertanto, devono essere filtrati nel caso in cui ci sia il rischio della presenza in soluzione di particelle di vetro o di materiale elastomerico di cui è composto il tappo del flaconcino, se la soluzione è filtrabile senza perdere efficacia.

I filtri in commercio possono essere integrati all'interno di aghi o separati; questi ultimi hanno forma di disco e devono essere dotati di attacco luer-lock. Devono essere compatibili con la soluzione da filtrare e la compatibilità va preventivamente verificata. Ad esempio, i farmaci di natura proteica, come gli anticorpi monoclonali, devono essere filtrati con materiali come il PES (poliestersulfone) a basso legame proteico.

## Filtri equalizzatori di pressione

Sono filtri idrofobici e vengono utilizzati per filtrare l'aria che entra ed esce dal contenitore di farmaco. L'uso di un filtro di sfato idrofobico equalizza la pressione nel contenitore e impedisce il rilascio di aerosol. Questi dispositivi, però, non possono impedire il rilascio di vapori che vengono per lo più trattenuti all'interno della BSC.

Ci sono vari modelli che sostanzialmente sono caratterizzati dalla presenza di un filtro d'aria di  $0,22 \mu\text{m}$  o più piccolo che:

- permetta all'aria di entrare ed equalizzare la pressione;
- impedisca al particolato presente nell'aria l'ingresso nel flaconcino;
- impedisca agli aerosol di fuoriuscire dal flacone.

Tali sistemi vanno posizionati su un solo flacone.

Se non dotati di valvole autosigillanti ma di semplici attacchi luer lock per il prelievo/aspirazione e se non utilizzati correttamente, possono trasformarsi in "sistemi aperti" ovvero vulnerabili alla contaminazione microbica ed ambientale.

Non vanno utilizzati con soluzioni altamente viscosi.

Va, infine, attentamente valutata, prima dell'utilizzo, la loro integrità e la compatibilità del farmaco con i singoli materiali.

La BC Cancer Agency suggerisce di valutare i seguenti criteri (Standard) nella scelta di quale dispositivo utilizzare nella fase di preparazione:

**Il *device* deve essere approvato dal produttore per l'uso con farmaci chemioterapici antitumorali**

✓ Sistemi equalizzatori di pressione minimizzano la possibilità di formazione di aerosol e fuoriuscite accidentali.

**I dispositivi equalizzatori usati durante la preparazione di soluzioni parenterali devono avere filtri idrofilici**

✓ I filtri devono avere un'adeguata porosità per rimuovere il particolato. Filtri da  $5 \mu\text{m}$  sono raccomandati per impedire la contaminazione particellare della soluzione (es. eventuali particelle di vetro/gomma). Per minimizzare il rilascio di aerosol contaminanti vanno utilizzati filtri idrofobici da  $0,2 \mu\text{m}$ .

✓ Possono essere utilizzati CSTDs per minimizzare il trasferimento di contaminanti e la fuoriuscita del farmaco pericoloso dal sistema.

### Raccordi luer-lock devono essere utilizzati per tutte le connessioni

✓ Per ridurre al minimo l'esposizione dei siti critici ai microrganismi dovrebbero essere scelti dispositivi che riducano il numero di manipolazioni richieste per l'allestimento della preparazione.

Rimane compito del farmacista verificare l'effettiva idoneità dei *device* all'impiego con i principi attivi manipolati (valutando, ad esempio, i materiali di costruzione e le dimensioni dei pori delle membrane filtranti).

#### DISPOSITIVI PER LA SOMMINISTRAZIONE

I sistemi di somministrazione includono sacche e linee di infusione, pompe infusionali, ed altri dispositivi utilizzati nella somministrazione del farmaco per via endovenosa, intraperitoneale, intramuscolare, intradermica, intraventricolare e perfusione loco-regionale.

Tali dispositivi devono ridurre al minimo la produzione ed il rilascio di aerosol e vapori, mantenendo la sterilità del farmaco.

#### DISPOSIZIONE A SISTEMA CHIUSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

La definizione NIOSH di "sistema chiuso" è applicabile anche ai dispositivi per la somministrazione.

Negli Standard ISOPP viene definito "sistema di contenimento nella somministrazione" un dispositivo che, meccanicamente, impedisce il passaggio di contaminanti ambientali nel sistema e la fuoriuscita di farmaco o vapori pericolosi dal sistema stesso.

Il produttore deve indicare in maniera chiara:

- per quali vie di somministrazione garantisce il contenimento;
- se il *device* copre tutte le fasi di somministrazione o solo parzialmente e indicare dove, eventualmente, le proprietà di chiusura non siano mantenute;
- se il *device* conserva le sue caratteristiche chiuse in caso di riutilizzo;
- se gli studi hanno dimostrato che il dispositivo elimina o riduce (e in che misura) la contaminazione ambientale nella pratica quotidiana.

#### Set di somministrazione intravenosa

Sono disponibili in commercio numerosi tipi di sistemi infusionali *latex free* a circuito chiuso. In alcuni casi sono composti da deflussori a più vie di somministrazione con regolatori di

flusso e valvole unidirezionali antireflusso che garantiscono il contenimento del rischio di spandimento accidentale. In alternativa, esistono deflussori monovia dotati di sistema chiuso di sicurezza (valvole sui punti di iniezione) e provvisti a monte di un connettore/valvola auto sigillante luer-lock maschio girevole che garantisce il circuito chiuso al momento della disconnessione dal raccordo luer-lock femmina della sacca.

Anche qui deve essere valutata la compatibilità dei singoli farmaci con il set. Ad esempio paclitaxel, docetaxel, temsirolimus, teniposide, etoposide, cabazitaxel, ciclosporina e ixabepilone sono incompatibili con il PVC, per cui vanno somministrati utilizzando set DEHPfree.

Da evitare, inoltre, l'uso di poliuretani con farmaci che contengano il polisorbato 80 (ad esempio docetaxel, cabazitaxel o ipilimumab).

#### Sistemi Needleless vascolari

Sistemi di accesso vascolare privi di ago con connessioni luer-lock hanno mostrato nella fase di somministrazione di contenere il rischio di contaminazione per il paziente.

#### Pompe infusionali

Considerando l'elevato numero di incidenti segnalati, anche con i vari tipi di pompe infusionali, l'FDA ha pubblicato una serie di "Strategie" per la riduzione del rischio rivolte a clinici, farmacisti, aziende produttrici, pazienti e infermieri.

Inoltre anche l'ISMP (*Institute for Safe Medication Practice Canada*) ha elaborato delle specifiche raccomandazioni sull'utilizzo di tali dispositivi.

#### Elastomeri

Sono dispositivi di infusione monouso, non elettrici, che utilizzano l'energia di una membrana elastica per consentire l'erogazione del fluido. Questi permettono la somministrazione temporizzata di farmaci citostatici, che devono essere somministrati lentamente e continuamente o in sincronia con i ritmi circadiani per un periodo di diverse ore o giorni sia a livello ambulatoriale/ospedaliero che a domicilio.

Poiché ogni pompa ha una prefissata portata (precisione di +/- 10-15% secondo il costruttore), la durata dell'infusione è determinata dal volume di riempimento, mentre la dose di farmaco dalla concentrazione. Inoltre, è necessario seguire le indicazioni del produttore dal momento che la portata è influenzata dalla temperatura sia corporea che ambientale, dalla viscosità della soluzione e dalla differenza di altezza tra la pompa e l'accesso. Vanno rispettate le indicazioni del fabbricante anche riguardo la conservazione degli elastomeri in fase di stoc-

caggio. È importante attenersi alle istruzioni fornite dal fabbricante. Infatti, alcuni di questi assicurano quel determinato flusso anche se la pompa non viene riempita completamente, mentre, in altri casi, il fornitore consiglia il riempimento completo per ottenere il flusso specifico.

### **Pompe di infusione a molla**

Si tratta di pompe infusionali costituite da un contenitore riutilizzabile ed una sacca di infusione (monouso) contenente la soluzione di citostatico. Quando il contenitore è chiuso un meccanismo a molla esercita una pressione su una piastra che, a sua volta, preme sulla sacca per infusione. La portata (+/- 10%) viene regolata da un regolatore di flusso nel tubo. Anche in questo caso la portata è influenzata dalla temperatura sia corporea che ambientale, dalla viscosità della soluzione e dalla differenza di altezza tra la pompa e l'accesso (osservare le istruzioni del produttore).

Ogni pompa multiuso ha un numero di serie e una data di scadenza: fino alla data di scadenza, la pompa può essere utilizzata senza manutenzione e senza un controllo di sicurezza.

## **DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE (DPI) E VESTIARIO**

### **PRINCIPI E REQUISITI GENERALI**

Si intende per **dispositivo di protezione individuale (DPI)** “qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo” (*Art. 74 del D.Lgs 81/07*).

L'utilizzo dei DPI è la terza misura da adottare in aggiunta alle misure organizzative ed alle attrezzature tecniche. I DPI vanno dunque impiegati quando i rischi non possono essere eliminati o ridotti in maniera sufficiente dalle misure di prevenzione, dall'organizzazione del lavoro e dall'utilizzo dei dispositivi di protezione collettiva. Pertanto la loro scelta, che deriva da un'attenta valutazione dei rischi residui, va adattata alle diverse esigenze e rappresenta, quando prescritta, una misura obbligatoria per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

La corretta scelta e l'uso dei DPI sono necessari a garantire:

la protezione dell'operatore: forniscono una barriera fisica evitando o riducendo al minimo l'esposizione degli operatori sanitari ad eventuali contaminanti che si generano nella mani-

polazione del farmaco;

il controllo della contaminazione particellare nelle zone di allestimento in ambienti di lavoro classificati come “Cleanroom”;

la sterilità del prodotto finale;

la mancata diffusione di contaminanti al di fuori dell'ambiente di lavoro.

Ogni volta che viene a contatto con farmaci pericolosi, come durante la fase di allestimento, la gestione del prodotto finito, l'etichettatura, lo smaltimento dei rifiuti, la pulizia dei locali e il trasporto, il lavoratore deve indossare DPI adeguati in funzione della sua esposizione al farmaco stesso.

La gestione dei DPI è regolamentata dal D.Lgs 81/08 che stabilisce gli obblighi del datore di lavoro, dei dirigenti, dei preposti e dei lavoratori. La produzione, la classificazione ed i requisiti sono invece regolamentati dal D.Lgs 475/92 modificato dal D.Lgs 10/97 e dalla Circolare del Ministero dell'Industria del Commercio e dell'artigianato n. 759470 del 22/05/2000. Le caratteristiche specifiche dei DPI sono riportate nelle norme tecniche armonizzate come previsto nel D.Lgs 475/92.

Essi devono possedere la marcatura CE. La stampigliatura deve essere “apposta su ogni dispositivo in modo visibile, leggibile ed indelebile per tutto il periodo di durata del DPI” (Ministero delle Attività Produttive - comma 3, dell'art. 8, del D.Lgs 10/97). Se ciò dovesse risultare impossibile per le caratteristiche del prodotto, “la marcatura CE può essere apposta sull'imballaggio”.

La norma prevede per i DPI di III categoria l'obbligo di addestramento all'uso.

Risulta, inoltre, di fondamentale importanza una corretta manutenzione nonché un'appropriata procedura igienico-sanitaria e di disinfezione nel caso di dispositivi non monouso. In quest'ultimo caso, è opportuno rendere disponibile per ciascun operatore un dispositivo di protezione “personale”.

### **Abbigliamento protettivo specifico**

Nella valutazione e nella scelta dei DPI per la preparazione asettica di farmaci citostatici è essenziale che vengano presi in considerazione non solo gli aspetti di protezione personale e comfort, ma anche i requisiti di sterilità del prodotto. I principi di procedure asettiche e le linee guida GMP vanno tenute in conto così come le esigenze di protezione personale. Specifici abbigliamento protettivi sono richiesti a seconda del grado della zona di lavoro “Cleanroom”. Il più alto grado di protezione è richiesto nelle zone di classe A/B, ovvero dove la

manipolazione avviene in BSC (Biohazard Safety Cabinets) in zona di grado B (ISO 5-6). La fonte principale di emissione del particolato in una “Cleanroom” è costituita proprio dal personale che vi opera, per cui l’abbigliamento deve avere funzione di barriera/filtro in modo da impedire il passaggio di particelle/contaminanti tra l’operatore e l’ambiente esterno.

Esistono materiali in commercio certificati per assicurare sia la limitata contaminazione particellare dell’ambiente, sia la protezione dell’operatore dal rischio chimico e biologico.

I requisiti fondamentali di un tessuto idoneo all’utilizzo in ambienti certificati ISO 4-8 (A-D GMP) sono:

- ❑ basso rilascio particellare (dichiarazione del fabbricante del numero di particelle rilasciate in attività);
- ❑ assenza di passaggio di contaminanti (microbiologici/particellari) attraverso le cuciture e i polsini;
- ❑ antistaticità e sterilità (per ambienti GMP A e B/ISO 4-5 classe 10/100) con doppio imballaggio.

### Guanti

I guanti di protezione, DPI di III categoria, giocano un ruolo fondamentale nella protezione della sterilità del prodotto durante le fasi di allestimento. Devono essere utilizzati guanti sterili, monouso, depolverati, idonei alla manipolazione dei citostatici e devono essere sostituiti ad intervalli regolari o nel caso in cui si verificano episodi di contaminazione.

Essi devono essere sterili al fine di non compromettere le procedure asettiche per la preparazione di soluzioni di citostatici e devono essere senza polvere al fine di non aumentare il carico di particelle nella zona di preparazione. Per soddisfare gli standard di protezione personale e l’integrità del prodotto durante la preparazione, essi devono essere resistenti allo strappo, avere buona vestibilità e fornire una buona presa.

Un guanto di protezione ideale dovrebbe essere impermeabile alle sostanze nocive, ma tale requisito in realtà non viene mai completamente soddisfatto. La sostanza nociva può passare attraverso il materiale del guanto per penetrazione o per permeazione. Questi processi sono descritti nella norma tecnica UNI EN 374:

**Penetrazione:** il movimento di una sostanza chimica o un microrganismo attraverso pori, cuciture, fori o altri difetti nel materiale del guanto di protezione non a livello molecolare.

**Permeazione:** il processo mediante il quale una sostanza chimica passa attraverso il materiale di un guanto protettivo a livello molecolare.

La permeazione prevede i seguenti passaggi:

- ❑ assorbimento dalla superficie (esterna) del materiale;
- ❑ diffusione attraverso il materiale;
- ❑ rilascio dalla superficie opposta (interna) del materiale.

I guanti per la manipolazione dei chemioterapici antitumorali devono rispondere agli standard di “protezione contro le sostanze chimiche e microrganismi”. Devono per questo essere classificati come DPI, possedere la marcatura CE ed essere testati in conformità alle norme EN:

- ❑ EN 420 “Norme generali per i guanti”.
- ❑ EN 374 1,2,3 “Guanti di protezione contro prodotti chimici e microrganismi”.

Test di resistenza alla penetrazione: si testa la perdita d’aria o la perdita d’acqua. La norma definisce tre livelli di performance (classi 1-3).

Test di resistenza alla permeazione: viene valutato, alla temperatura di prova standard (23 ± 1)°C, il tempo di resistenza alla permeazione della sostanza chimica. La parte 1 degli standard identifica 12 sostanze di cui 10 organiche.

L’indice di protezione (classi 1-6) si basa sul tempo di passaggio misurato durante il contatto costante con la sostanza in esame, in condizioni normali di laboratorio.

<i>Indici di protezione alla permeazione</i>	
Measured breakthrough time	Protection index
>10 min	Class 1
>30 min	Class 2
>60 min	Class 3
>120 min	Class 4
>240 min	Class 5
>480 min	Class 6

La American Society for Testing and Materials (ASTM) - standard 6978-05 - richiede per la certificazione dei guanti che questi vengano sottoposti ai test di permeazione con nove agenti chemioterapici e che la temperatura di rilevazione debba essere di 35°C, in modo che sia il più vicino possibile alla temperatura corporea evitando, quindi, l’eventuale alterazione della permeabilità. Nonostante tale test abbia una limitata applicabilità - in quanto poco rispondente alla realtà operativa per la temperatura e per le modalità di contatto (tempi molto più limitati ed esposizione contemporanea a più sostanze tra cui disinfettanti, chemioterapici, solventi)-

è comunque opportuno secondo l'ISPESL eseguirlo con i relativi tempi/indici di protezione dichiarati per almeno 4-5 sostanze scelte tra quelle presenti nell'elenco che segue:

- ✓ metotrexate;
- ✓ ciclofosfamide;
- ✓ fluorouracile;
- ✓ vincristina solfato;
- ✓ daunorubicina;
- ✓ doxorubicina.

Valutazioni opportune vanno poi effettuate tenendo conto dell'utilizzo di sostanze specifiche come per esempio la Carmustina e/o Thiopeta, che mostrano, in generale, una rapida permeazione.

Esperimenti di permeabilità hanno dimostrato che i guanti in lattice forniscono una migliore protezione rispetto a quelli in PVC; alla luce di questi risultati e grazie al comfort, i guanti in lattice sono stati per molti anni preferiti.

Oggi sul mercato sono disponibili guanti in altri materiali come nitrile, neoprene o poliuretano, regolarmente testati sui chemioterapici. In considerazione dell'alto potere allergizzante delle proteine del lattice, spesso causa di allergie, ormai il lattice è stato quasi completamente superato.

Le linee guida internazionali consigliano guanti a spessore differenziale di foggia anatomica, senza polvere e abbastanza lunghi ( $\geq 27$  cm), tali da poter coprire agevolmente la prima parte dell'avambraccio/polsino. Poiché piccoli fori possono generarsi durante l'uso, i guanti devono essere maneggiati con delicatezza, evitando le attività che possono provocare lacerazioni: apertura delle fiale, applicazione di superfici adesive di etichette o sigilli. Comunque devono essere cambiati ogni 30 minuti o in caso reale o sospetto di strappo, perforazione o contaminazione.

#### INDUMENTI DI PROTEZIONE

Gli indumenti di protezione, camici e tute, devono essere classificati come DPI e possedere la marcatura CE in ottemperanza alle norme tecniche di tipo generale e specifico, necessarie a garantire la protezione da agenti chimici, quali la ISO 16602:2007, la UNI EN ISO 17491-4:2016, la UNI EN 14605:2005, la UNI EN 14325:2005, la EN ISO 13982-1/2:2005 (per le tute) ed essere classificati in categoria III (ai sensi della direttiva 686/89 CE - D. Lgs 475 del 4/12/92).

Come per i guanti, inoltre, per attestarne l'adeguatezza protettiva rispetto ai rischi dell'esposizione ad antiblastici, gli indumenti di protezione devono essere provvisti di una copia della

documentazione tecnica rilasciata da un Organismo Notificato. La documentazione deve evidenziare che i test previsti dalle norme tecniche per questi indumenti sono stati eseguiti con l'impiego di almeno 4-5 sostanze individuate nel seguente elenco, evidenziando per ognuna i relativi tempi di protezione garantiti:

- ✓ metotrexate;
- ✓ ciclofosfamide;
- ✓ fluorouracile;
- ✓ vincristina solfato;
- ✓ daunorubicina;
- ✓ doxorubicina.

Camici e tute integrali aiutano a ridurre al minimo l'esposizione degli operatori sanitari ai farmaci pericolosi, fornendo una barriera fisica per i contaminanti generati durante il processo di *compounding*.

Caratteristiche generali richieste:

- lunghi e chiusi sul collo;
- manica lunga con polsino aderente;
- chiusi sul davanti;
- allacciatura posteriore;
- impermeabili sul davanti e sulle maniche;
- con cuciture resistenti;
- sterili (classi A/B GMP);
- basso/mancato rilascio di particolato;
- antistatici;
- traspiranti;
- confortevoli da indossare;
- buona vestibilità per evitare attriti e formazione di sacche d'aria.

Le tute integrali, che coprono testa e piedi, sono da consigliare in quanto assicurano, in termini di contaminazione chimica e microbiologica, una protezione maggiore al personale che effettua l'allestimento. Tali tute sono obbligatorie nelle zone di allestimento certificate in classe A/B. Il loro utilizzo, inoltre, risulta necessario nelle manovre in cui l'operatore flette il busto o si piega (es. spandimenti accidentali) in quanto il camice, oltre a non proteggere le caviglie, diventa fonte di contaminazione strisciando sul pavimento.

Studi pubblicati mostrano che i prodotti disponibili in commercio differiscono molto nella protezione che offrono alla penetrazione e permeazione di soluzioni di citostatici. Purtroppo, il comfort e l'efficacia protettiva, generalmente, sembrano escludersi a vicenda. Caratteristica del tessuto ideale è l'assorbimento all'esterno con tenuta di liquido all'interno, che combina la protezione alla penetrazione e permeazione con elevato comfort e una buona traspirabilità. Relativamente ai tempi di utilizzo non vi sono raccomandazioni specifiche ma la norma prevede che vengano sostituiti immediatamente in caso di contaminazione o danno e che non vengano indossati per più di un turno di lavoro (EU GMP).

Come tutti i DPI, gli indumenti di protezione devono essere rimossi all'interno delle zone di lavoro per prevenire la diffusione della contaminazione.

### **Copriscarpe**

I copriscarpe fanno parte dei dispositivi obbligatori da utilizzare in caso di spandimenti accidentali, pertanto devono essere inclusi nella dotazione dei Kit di emergenza.

Sono disponibili in commercio calzari impermeabili monouso a basso rilascio particellare: ne esistono di più semplici ed economici, ad esempio quelli che coprono semplicemente il piede, oppure di più dispendiosi che offrono un livello di protezione superiore, come quelli a gambale che assicurano la protezione anche del polpaccio.

L'uso dei copriscarpe nella zona di allestimento, in associazione a calzature specifiche da "clean-room" è obbligatorio se si opera in condizioni di GMP; questi aiutano, infatti, a ridurre al minimo la diffusione della contaminazione da particelle provenienti dalle calzature indossate in camera bianca.

Inoltre, possono essere utili anche nel controllo della diffusione di contaminanti al di fuori dall'area di lavoro, tenuto conto che alcuni studi hanno dimostrato che il pavimento della camera bianca può essere contaminato dai chemioterapici antitumorali.

I copriscarpe dovrebbero, perciò, essere indossati dall'operatore prima di entrare all'interno della camera bianca ed essere rimossi con le mani guantate sulla linea di demarcazione della porta e smaltiti come rifiuti pericolosi.

### **Copricapo**

Il personale è una delle principali fonti di carico di particolato nell'area sterile di allestimento per cui i copricapo monouso dovrebbero essere indossati da tutto il personale addetto all'allestimento per ridurre al minimo il rilascio di particelle dai capelli e dalla pelle che potrebbero contaminare la BSC e l'aria nella camera bianca.

La cuffia va indossata prima del lavaggio delle mani, prima di aver indossato gli indumenti protettivi e dovrebbe essere rimossa al di fuori della camera bianca.

### **DISPOSITIVI DI PROTEZIONE DELLE VIE RESPIRATORIE**

I dispositivi di protezione delle vie respiratorie sono destinati a proteggere l'operatore da sostanze pericolose allo stato aeriforme mediante il meccanismo della filtrazione e comprendono i facciali filtranti antipolvere (indicati con FFP); questi sono realizzati prevalentemente o interamente in materiale filtrante e coprono bocca, naso e mento. L'aria può essere eliminata attraverso lo stesso materiale filtrante oppure attraverso una valvola che, riducendo la resistenza durante l'espirazione, rende più confortevole il dispositivo.

Le norme europee di riferimento per i respiratori antipolvere sono:

- ❑ UNI EN 149:2009 per i facciali filtranti antipolvere, FFP;
- ❑ EN 143/2000 per i filtri antipolvere P (montati su semimaschere multiuso).

Queste norme definiscono 3 diverse classi di protezione a efficienza filtrante crescente FFP1/P1 (efficienza filtrante minima 78%), FFP2/P2 (efficienza filtrante minima 92%), FFP3/P3 (efficienza filtrante minima 98%). I facciali filtranti riportano, inoltre, anche le sigle S ed SL:

**S = aerosol solidi**

**SL = aerosol solidi e liquidi**

I filtri facciali antipolvere sono DPI di classe III, ma oggi giocano un ruolo di minore importanza nelle fasi di preparazione, in considerazione dei nuovi requisiti strutturali e strumentali richiesti.

I dispositivi di protezione delle vie respiratorie ad elevata efficienza filtrante devono essere utilizzati quando:

- ❑ si effettua una preparazione all'interno di un ambiente che presenta un insufficiente numero di ricambi d'aria;
- ❑ in situazione di malfunzionamento della cappa a flusso laminare;
- ❑ in ulteriori circostanze di esposizione a rischi per le vie aeree dell'operatore come la pulizia approfondita della BSC, la sostituzione dei filtri, il sollevamento del vetro di protezione della BSC, oppure in caso di decontaminazione al di fuori della BSC (spandimenti accidentali).

In questi casi, è opportuno che l'operatore sanitario utilizzi una semimaschera con filtro antipolvere o un facciale filtrante antipolvere, di classe FFP3 o P3. Questi respiratori proteggono

solo dalle inalazioni di particolato ma non dall'inalazione di gas o vapori, non devono essere indossati da più di una persona ed, in genere, vanno cambiate dopo ogni turno lavorativo (non più di otto ore). Inoltre, poiché l'efficacia della maschera è legata soprattutto ad una buona tenuta sul volto, è necessario osservare le istruzioni del produttore per garantire che venga correttamente indossata.

Le maschere chirurgiche non forniscono protezione da eventuali contaminanti chimici, tuttavia, servono a proteggere l'ambiente delle camere bianche da possibili contaminazioni da parte dei lavoratori: queste dovrebbero essere indossate dal personale che allestisce (tranne nelle condizioni in cui è richiesto il filtrante facciale) in modo da coprire dal naso in giù e comprendere il mento.

#### DPI PER LA PROTEZIONE DEL VOLTO DA SCHIZZI DI LIQUIDI E/O ALTRO MATERIALE SIMILARE

I dispositivi per la protezione del volto sono costituiti da occhiali di sicurezza con protezioni laterali o da visiere. Questi devono essere conformi ai requisiti della norma **UNI EN 166: 2004** "Protezione personale degli occhi-specifiche".

Devono essere morbidi e confortevoli nella regione intorno all'occhio, resistenti all'appannamento e permettere il simultaneo uso di occhiali o lenti a contatto.

La protezione degli occhi così come per i filtranti facciali non è necessaria quando si lavora in una BSC con la finestra di visualizzazione a livello operativo. Visiere o occhiali di sicurezza con protezioni laterali devono essere indossati per la protezione dagli schizzi durante la pulizia o decontaminazione della BSC o durante le operazioni di decontaminazione in caso di spandimento accidentale al di fuori della BSC.

#### ALTRI DISPOSITIVI

##### Tappetino da lavoro

Il tappetino da lavoro impedisce la contaminazione della BSC in caso di spandimenti di citostatico. È costituito da tre strati: lo strato superiore a basso rilascio particellare è permeabile ai liquidi, lo strato intermedio è assorbente (ad esempio laminato) e può assorbire i liquidi, lo strato inferiore è impermeabile (ad esempio polietilene). La superficie deve essere sufficientemente liscia in modo da consentire anche a piccole fiale di avere una collocazione sicura. Ovviamente, è necessario controllare che il flusso d'aria della BSC non sia compromesso dal tappetino di lavoro: le prese d'aria anteriori della cappa non devono essere coperte. In caso di contaminazione, o alla fine del lavoro, va sempre sostituito.

#### GESTIONE DEGLI SPANDIMENTI

Tutto il personale che ha contatto con i citostatici deve essere istruito sui potenziali rischi e sulle misure di protezione adeguate.

Politiche specifiche e procedure dedicate basate su un'accurata analisi dei rischi devono essere sviluppate per cercare di evitare spandimenti e gestire le operazioni di pulizia in caso di fuoriuscite accidentali.

Istruzioni scritte e chiare sulle misure da adottare in caso di spandimenti devono essere disponibili in tutte le zone dove vengono gestiti citostatici. Queste istruzioni devono descrivere le modalità operative in maniera dettagliata, dalla pulizia allo smaltimento, al fine di evitare danni a persone e ambiente.

Deve essere disponibile un kit di decontaminazione che deve essere accessibile in tutte le aree in cui sono gestiti i citostatici, come la zona di allestimento, dispensazione, stoccaggio e nelle aree di ricevimento. Le procedure scritte devono specificare chi è responsabile della gestione dello spandimento.

I kit pronti per l'uso, assemblati autonomamente o acquistati già assemblati, devono contenere tutti i materiali necessari alla pulizia in caso di spandimento di farmaco, devono essere privi di lattice e dovrebbero in linea di massima contenere:

#### DPI

- tuta di protezione monouso;
- due/tre paia di guanti protettivi per chemioterapia;
- occhiali di protezione di sicurezza o visiera;
- copriscarpe;
- filtrante facciale monouso FFP3.

#### Accessori

- paletta monouso;
- contenitore;
- materiale assorbente (garze, panni, polimeri assorbenti, ecc) in quantità sufficienti;
- buste per lo smaltimento;
- agente decontaminante;
- segnaletica per la delimitazione dell'area;
- un contenitore per rifiuti resistente alle forature.

IARC	Farmaco	Degradazione chimica	Incenerimento
+	Bleomicina	sodio ipoclorito 10% 24h	1000 °C
	Carboplatino	grandi volumi di acqua 48h	1000 °C
++	Carmustina	sodio bicarbonato 8,4% 24/48h	1000 °C
++	Cisplatino	grandi volumi di acqua 48h	800 °C
+++	Ciclofosfamida	KOH 0,2 M in metanolo 1h; sodio ipoclorito 5% 24h	900 °C
	Citarabina	acido cloridrico 24h	1000 °C
	Cladribina	informazioni non disponibili	informazioni non disponibili
+	Dacarbazina	acido solforico 10% 24h	500 °C
	Dactinomicina	sodio fosfato 5%; NaOH 20% 24h	1000 °C
+	Daunorubicina	sodio ipoclorito 10% (1% cloro disponibile) 24h	700 °C
	Docetaxel	informazioni non disponibili	1000 °C
++	Doxorubicina	sodio ipoclorito 10% (1% cloro disponibile) 24h	700 °C
	Epirubicina	sodio ipoclorito 10% (1% cloro disponibile) 24h	700 °C
+++	Etoposide	sodio ipoclorito 10% (1% cloro disponibile) 24h	1000 °C
	Fludarabina	nessun agente chimico raccomandato	nessuna specifica temperatura
	Fluorouracile	sodio ipoclorito 10% 24h	700 °C
	Gemcitabina	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,5 M e potassio permanganato 0,1 M 2h	700 °C
	Idarubicina	sodio ipoclorito 10% (1% cloro disponibile) 24h	700 °C
	Ifosfamida	NaOH 2N in dimetilformammide 24h	1000 °C
	Irinotecan	informazioni non disponibili	informazioni non disponibili
+++	Melphalan	sodio tiosolfato 5% in NaOH 24h	500 °C
	Metotressato	nessun agente chimico raccomandato	1000 °C
++	Mitomicina	acido cloridrico 2-5% o NaOH 24h	1000 °C
++	Mitoxantrone	sodio ipoclorito 40% (4% cloro disponibile) 24h	800 °C
	Mostarde	NaOH+IMS+acqua 48h	800 °C
	Oxaliplatino	informazioni non disponibili	800 °C
	Paclitaxel	.....	>1000 °C
	Pentostatina	sodio ipoclorito 5%	informazioni non disponibili
	Raltitrexed	informazioni non disponibili	1000 °C
+++	Tiotepa	grandi volumi di acqua bollente	800 °C
	Topotecan	informazioni non disponibili	>800 °C
	Vinblastina	sodio ipoclorito 10% 24h	1000 °C
	Vincristina	sodio ipoclorito 5% 24h	1000 °C
+++MOOP	Vindesina	sodio ipoclorito 10% 24h	1000 °C
	Vinorelbina	sodio ipoclorito 5% 2h	1000 °C

+: cancerogeni possibili      ● NaClO efficace su 10 dei 17 p.a. più tox  
 ++: cancerogeni probabili    ● Corrosione (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)  
 +++: cancerogeni certi        ● NO nella stessa soluzione - *su ciclofosfamida riduce l'efficacia da 86,6% a 3,3% (Gohma 2015)*  
 ● Tempo di degradazione chimica diverso da inattivazione

Un deattivante multicomponente sarebbe teoricamente più efficace rispetto ad un singolo agente.

## Documenti

- segnalazione di avvenuto incidente;
- procedura operativa scritta.

Il personale deve essere rigorosamente e ufficialmente formato e aggiornato attraverso esercitazioni pratiche sull'applicazione delle procedure in caso di spandimenti e, in particolare per il nuovo personale, dovrebbe essere dimostrata la competenza acquisita.

In caso di spandimenti le superfici contaminate devono essere pulite a fondo procedendo dall'esterno verso l'interno.

Gli standard tedeschi suggeriscono, tenendo conto di studi specifici sulla decontaminazione, che la seguente procedura in due fasi porti i risultati migliori. Lavaggio con:

- soluzione di NaOH 0,05 M;
- alcool isopropilico al 98%.

L'alcool isopropilico deve essere maneggiato con cura per evitare il pericolo di esplosioni.

Queste sostanze ed un detergente tensioattivo, che non sono contenuti nei kit standard, devono essere disponibili nell'area di preparazione dei citostatici con aggiuntivi panni di pulizia.

## NORME E REFERENZE

- BC Cancer Agency Pharmacy Practice Standards For Hazardous Drugs. Module 1: Safe Handling of Hazardous Drugs-Maggio 2015.
- Canadian Society of Hospital Pharmacists. Compounding: Guidelines for Pharmacies. 1st ed.: CSHP; 2014.
- NIOSH-sito web Occupational Exposure to Antineoplastic Agents and Other Hazardous Drugs. Accesso sett. 2016.
- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. J.Oncol.Pharm.Pract. 2007;13 Suppl:1-81. DOI: 10.1177/1078155207082350.
- ASHP Council on Professional Affairs. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. American Journal of Health-System Pharmacy 2006 15 Jun;63(12):1172-1191. DOI: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp050529>.
- PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection co-operation scheme- 1 marzo 2014.
- United States Pharmacopeial. Hazardous Drugs - Handling in Healthcare Settings. USP Compounding Compendium. USP 39 - NF 34 ed. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention; 2016. p. 85-85-103.
- Safe Handling of Cytotoxic Drugs and Related Wastes: Guidelines for South Australian Health Services 2012 produced by SA Health.
- "Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario" GU n. 236 del 7 ottobre 1999.
- Documento di aggiornamento ISPEL "Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali" versione maggio 2010.
- Annex 1 Manufacture of sterile Medicinal Products, Eudralex Vol.4 GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use versione 1 marzo 2009.
- Safe Handling of parenteral Cytotoxics: Recommendations for Ontario. From [jop.ascopubs.org](http://jop.ascopubs.org), September 2009.
- U.S. Department of Health and Human Services, FDA, home page > medical device > Products and medical Procedures > General Hospital Device and Supplies > Infusion pumps. Sito web.
- DLvo 81/2008 "Testo unico sulla Sicurezza del lavoro".
- QuapoS 5. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary. German Society of Oncology Pharmacy for the European Society of Oncology Pharmacy (ESOP).

- EN ISO 7886-1,2,3,4:2006. “Sterile hypodermic syringes for single use”.
- EN 455:2001 “Medical gloves for single use”.
- EN 374:2003 “Protective gloves against chemicals and microorganisms”.
- EN 420:2010 “General standards for gloves”.
- American Society for Testing and Materials (ASTM). Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs. 2005;6978-05.
- Laidlaw, J. L. et al.: Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to twenty antineoplastic drugs, *Am J Hosp Pharm* 1984; 41:2618-2623.
- Dinter-Heidorn, H. et al.: Comparative study on protective gloves for handling cytotoxic medicines: a model study.
- Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am.J.Health.Syst.Pharm.* 1999 Jul 15;56(14):1427-1432.
- Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann.Occup.Hyg.* 2005 Oct;49(7):603-610. DOI: 10.1093/annhyg/mei023.
- Heinemann A, Eickmann U, Kiffmeyer T, Tuerk J, et al. Wipe sample monitoring on workplace contamination with antineoplastic drugs in pharmacies. 2008.
- ACB Department of Pharmacy, Cross Cancer Institute, Tom Baker Cancer Centre editors. Alberta Cancer Board Pharmacy - Training Manual for the Preparation of Parenteral Cytotoxic Admixtures. 8th Edition ed. Alberta: Alberta Cancer Board; 2005.
- United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeia (USP) <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. 2008.
- Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia – FU XII ed.
- UNI EN ISO 17491-4:2016 Indumenti di protezione - Metodi di prova per indumenti che forniscono protezione contro prodotti chimici - Parte 4: Determinazione della resistenza alla penetrazione mediante spruzzo di liquido (prova allo spruzzo).
- UNI EN 14605:2005. Indumenti di protezione contro prodotti chimici liquidi. Requisiti prestazionali per indumenti con connessioni a tenuta di liquidi (Tipo 3) o a tenuta di spruzzi (Tipo 4) incluso quelli che provvedono alla protezione di sole parti del corpo (tipo 3; tipo 4; tipo PB [3] e tipo PB).
- UNI EN 14325:2005. Metodi di prova e la classificazione delle prestazioni di materiali, cuciture, unioni e assemblaggi degli indumenti di protezione chimica.
- UNI EN ISO13982-1/2:2005. Indumenti di protezione per l'utilizzo contro particelle solide - parte 2: metodo di prova per la determinazione della perdita di tenuta verso l'interno di aerosol di particelle fini nelle tute.
- ISO 16602:2007. Indumenti di protezione per la protezione contro i prodotti chimici - Classificazione, etichettatura e requisiti di prestazione.
- Harrison, Bruce R. MS, Rph, Kloos, Michael D. Pharm D. Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs. *J Oncology Pharm Practice*, 1999;5(2):61-66.
- Laidlaw JL, Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of Four Disposable Protective-Clothing Materials to Seven Antineoplastic Drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1985;42:2449-2454.
- Connor TH. An Evaluation of the Permeability of Disposable Polypropylene-Based Protective Gowns to a Battery of Cancer Chemotherapy Drugs. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 1993;8(9):785-789.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Understanding Respiratory Protection against SARS - What is a respirator and what is a NIOSH-approved N-95 respirator. Last Updated, 2003; Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/respirators/factsheets/respsars.html>.
- (D.D. n. 1114 del 30/12/2013) Istituzione di un gruppo di lavoro per l'implementazione ed il monitoraggio della Raccomandazione ministeriale per la sicurezza nella terapia oncologica.
- Modelli Organizzativi e Standard di Riferimento per la Centralizzazione delle terapie oncologiche nella regione veneto - Aprile 2012.
- Linee Guida SIFO - Terapie antitumorali; aspetti farmaceutici dell'allestimento - IL Pensiero Scientifico Editore 1998.
- Linee di indirizzo tecnico - La tutela dell'operatore sanitario a rischio di esposizione ai farmaci antitumorali - SIFO Ottobre 2015.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ◆ Berdi F, Powell ME, Sanz C, Gonzalez R and Massoomi F. Assessing the efficiency of CSTDs for compounding. *Pharm Purch Products*. 2015; 12:4-7.
- ◆ Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ and Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface con-

- tamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002; 59:68-72.
- ◆ Clark BA and Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2013; 19:99-104.
- ◆ Davis J, McLauchlan R, Connor Th. Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away. *J.Oncol.Pharm.Pract.* 2011 mar;17(1):9-13.
- ◆ De Aussen L, De Freitas EF, Littleton L and Lustik M. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70:619-623.
- ◆ De Prijk K, D'Haese E, Vandenbroucke J, Coucke W, Robays H and Nelis HJ. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Micro*. 2008; 47:543-548.
- ◆ Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, Johnson AD, Mickens MG and Preston LM. Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2013; 19:338-347.
- ◆ Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, Latour JF and Hild P. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 18:37-45.
- ◆ Forges F, Simoens X and Chauvin F. Comparative parallel assessment of a transfer device in reducing 5-fluorouracil environmental contamination inside positive air pressure isolators. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 17:61-67.
- ◆ Garrigue P, Montana M, Ventre C, Gauthier-Villano L, Pisano P and Pourroy B. Safe cytotoxic drug preparation using closed-system transfer device: technical and practical evaluation of a new device (Vialshield/Textium) comparatively to a reference one (Phaseal). *Int J Pharm Compounding*. 2016; 20:148-154.
- ◆ Gomez-Alvarez S, Porta-Oltra B, Hernandez-Griso M, Perez-Labana F and Climente-Marti M. Evaluacion de dos sistemas cerrados en el proceso de elaboracion de quimioterapia parenteral. *Farm Hosp*. 2016; 40:36-43.
- ◆ Haifler M, Lang E, Sabler I, Gutman Y, Lindner A and Zisman A. Increasing medical staff safety by using a closed system for intravesical instillation of mitomycin C. *Urology*. 2010; 76:649-651.
- ◆ Hama K, Kitada N, Fukushima K, Hashida T and Kataoka K. Investigation on residual-related error and the effect of solution properties using protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents in actual situations. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 17:55-60.
- ◆ Harrison BR, Peters BG and Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63:1736-1744.
- ◆ Ho KV, Edwards MS, Solimando DA Jr, Johnson AD. Determination of extended sterility for single-use vials using the Phaseal closed-system transfer device. *J Hematol Oncol Pharm*. 2016; 6:46-50.
- ◆ Jorgenson JA, Spivey SM, Au C, Canann D, Ritter H and Smith B. Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Hosp Pharm*. 2008; 43:723-727.
- ◆ Kelley L. Response to the study: 'syringe plunger contamination by hazardous drugs: a comparative study' by Stephen T Smith and Mark C Szlachky. *J Oncol Pharm Practice*. 2014; 20:397-398.
- ◆ Kicenuik K, Northrup N, Dawson A, Locke J, Villamil JA, Chretien J, Sfiligoi G, Clifford C, Rosenberg M, Hamilton T, Regan R, Parsons-Doherty M, Mallett C, Philibert J, Imperlizeri J and Hofmeister E. Treatment time, ease of use and cost associated with use of Equashield™, PhaSeal®, or no closed system transfer device for administration of cancer chemotherapy to a dog model. *Vet Comp Oncol*. 2015 (Epub ahead of print). DOI: 10.1111/vco.12148.
- ◆ Kopp B, Schierl R and Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013; 86:47-55.
- ◆ Koraleski M, Massoomi F and Zock M. Evaluation of FDA-approved ONB closed-system transfer devices utilizing Cyclophosphamide as a marker. *ICU Medical Inc*. 2013; M1-1455 Rev.01.
- ◆ Kunneva L. Closed system drug transfer devices for chemotherapy. *Nursing*. 2016; 46:67-68.
- ◆ Lamerie TQ, Carrez L, Decaudin B, Bouchoud L, Goossens JF, Barthelemy C, Bonnabry P and Odou P. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 18:191-200.
- ◆ Le Garlandezec P, Rizzo-Padoin N, Aupee O, Lamand V, Broto H and Almeras D. Evaluation of the performance of transfer devices in a closed system using a radioactive solution of [(99m) Tc]. *Ann Pharm Fr*. 2011; 69:192-191 (French, English abstract).
- ◆ Massoomi F. The evolution of the CSTD. *Pharm Purchasing and Products*. 2015; 12 (2): S1-S12.
- ◆ Massoomi F and Eisenberg S. Pharmacy and nursing collaborate on CSTD training. *Pharm Purchasing Prod*. 2015; May:12-16.
- ◆ Mayer J, Menetre S, Serrurier C, Delfour A and May I. Comparison of closed-system devices for the preparation of cy-

toxic drugs. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2011; 46:116-122. (French, English abstract).

- ♦Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M and Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *SpringerPlus*. 2013; 2:273.
- ♦Mullot H, Blondeel S, Escalup L, Negellen S, Chenailler C, Pelloquin A and Courbard M. Interest and feasibility of Tevadaptor® and Phaseal® use in a centralized unit of antineoplastics preparation. *Pharm Hosp*. 2008; 43:189-199.
- ♦Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Eriksson R, Jarneborn L and Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit*. 2002; 4:739-732.
- ♦Nygren O, Gustavsson B and Eriksson R. A test method for assessment of spill and leakage from drug preparation systems. *Ann Occup Hyg*. 2005; 49:711-718.
- ♦Nygren O, Olofsson E and Johansson L. Spill and leakage using a drug preparing system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg*. 2008; 52:95-98.
- ♦Nygren O, Olofsson E and Johansson L. NIOSH definition of closed-system transfer devices (Letter to the Editor). *Ann Occup Hyg*. 2009; 53:549.
- ♦Nyman H, Jorgenson J and Slawson MH. Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer device. *Hosp Pharm*. 2007; 42:219-225.
- ♦Power LA. Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs. *Pharm Pract News*. 2013;1-16.
- ♦Rosenthal M. CSTD buyers need advocacy help. *Pharm Prac News*. 2016; April 4.
- ♦Sanchez-Rubio Ferrandez J, Lozano MC, Iglesias I, Sanchez-Rubio Ferrandez L, Rodriguez Vargas B and Moreno Diaz R. Use of a closed-system drug transfer device (PhaSeal®) and impact on preparation time. *Int J Pharm Compd*. 2012; 5:431-433.
- ♦Sessink PJM, Rolf M-AE and Ryden NS. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm*. 1999; 34:1311-17.
- ♦Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA and Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 17:39-48.
- ♦Sessink PJM, Trahan J and Coyne JW. Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 hospital pharmacies following implementation of a closed-system drug transfer device. *Hosp Pharm*. 2013; 48:204-212.
- ♦Siderov J, Kirsa S and McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract*. 2010; 16:19-25.
- ♦Sidikou O, Simon N, Sergent G, Vasseur M, Pinturaud M, Richeval C, Allorge D, Decaudin B and Odou P. In vitro assessment of a new extension set intended to reduce occupational exposure to antineoplastic drugs during hepatic chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 (Epub ahead of print).
- ♦Simons A and Toland S. Closed systems for drug delivery: a necessity, not an option. *Brit J Nurs*. 2015; 24:S20,S22.
- ♦Smith ST and Szlaczky MC. Syringe plunger contamination by hazardous drugs: a comparative study. *J Oncol Pharm Practice*. 2014; 20:381-385.
- ♦Smith ST and Szlaczky MC. Response to the editor. *J Oncol Pharm Practice*. 2014; 20:399-400.
- ♦Spivey S and Connor TH. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm*. 2003; 38:135-139.
- ♦Tans B and Willems L. Comparative contamination study with cyclophosphamide, fluorouracil and ifosfamide: standard versus a proprietary closed-handling system. *J Oncol Pharm Practice*. 2004; 10:217-223.
- ♦Vandenbroucke J and Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Practice*. 2001; 6:146-152.
- ♦Vyas N, Turner A, Clark JM and Sewell GJ. Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. *J Oncol Pharm Practice*. 2014; (Epub ahead of print) DOI: 10.1177/1078155214544993.
- ♦Vyas N, Yiannakis D, Turner A and Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J Oncol Pharm Pract*. 2014; 20:278-287.
- ♦Wakui N, Ookubo T, Iwasaki Y, Ito R, Saito K and Nakazawa H. Development of a closed drug preparation method for oral anticancer drugs. *J Oncol Pharm Practice*. 2013; 19:315-320.
- ♦Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA and Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003; 60:2314-2320.
- ♦Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S and Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg*. 2009; 53:153-160.
- ♦Zock MD, Soefje S and Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *J Oncol Pharm Practice*. 2011; 17:49-54.

### ALLEGATO 3 DICHIARAZIONE DI RAGGIUNTA ABILITÀ PER FARMACISTA

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI .....

LABORATORIO DI ALLESTIMENTO DI MEDICINALI STERILI PER TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE

DICHIARAZIONE DI “RAGGIUNTA ABILITÀ” NELLA VALIDAZIONE DI PRESCRIZIONI ONCOLOGICHE AD USO ENDOVENOSO E CONOSCENZA DELLE TECNICHE PER LA PREPARAZIONE DI MEDICINALI STERILI

Si attesta che il Farmacista Dott. ...., nato a ....., il....., che ha avviato la frequenza del servizio il....., terminando il....., ha acquisito/confermato le seguenti abilità necessarie allo svolgimento della mansione in un laboratorio galenico di medicinali sterili per terapie oncologiche personalizzate:

- ▷ Capacità organizzative del lavoro
- ▷ Conoscenza approfondita teorica e pratica di:
  - ♦Farmacologia dei farmaci per terapia oncologica
  - ♦Gestione delle più comuni tossicità da farmaci oncologici compresi i protocolli di terapie ancillari
  - ♦Tecniche generali di allestimento
  - ♦Specifiche norme della Farmacopea in vigore
  - ♦Linee-Guida SIFO applicabili
  - ♦Documento Linee-Guida per la Salute e la Sicurezza dei Lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario
  - ♦Modalità di gestione delle aree critiche per la prevenzione della contaminazione
  - ♦Requisiti e metodi per il monitoraggio ambientale
  - ♦Metodiche ed uso dei dispositivi medici nella pratica della preparazione e del controllo delle infezioni
  - ♦Metodi di calcolo delle formulazioni, stabilità e incompatibilità dei componenti sterili, caratteristiche chimiche e cliniche dei prodotti impiegati nell’allestimento dei prodotti finali, conoscenza dei protocolli più importanti
  - ♦Comuni metodi informatici usati nel calcolo e nell’archiviazione della documentazione di produzione
  - ♦Nozioni sulle caratteristiche delle apparecchiature usate per le preparazioni
  - ♦Metodi di raccolta della documentazione relativa al prodotto.
  - ♦Procedure per gli specifici controlli di qualità

Le verifiche sono state eseguite per:

- ♦ Osservazione diretta del lavoro
- ♦ Esecuzione di test verbali e/o scritti

Il Farmacista responsabile del laboratorio galenico di allestimento di medicinali sterili per le terapie oncologiche personalizzate presso cui l’addestramento è stato eseguito:

Dott. .... Firma..... Data .....

**ALLEGATO 4**  
**DICHIARAZIONE DI RAGGIUNTA ABILITÀ PER TECNICO DI FARMACIA**

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI .....

LABORATORIO DI ALLESTIMENTO DI MEDICINALI STERILI PER TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE

DICHIARAZIONE DI “*ABILITÀ OPERATIVA*” NELLE TECNICHE PER LA PREPARAZIONE DI MEDICINALI PER TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE

Si attesta che il Sig. ...., qualifica professionale....., nato a ....., il ....., presente nel servizio da..... ha acquisito/confermato le seguenti abilità tecniche necessarie ad operare presso un laboratorio di allestimento di medicinali sterili per terapie oncologiche, capacità organizzative personali e di collaborazione nell'esecuzione di specifiche attività tecniche.

▷ Conoscenza di tecniche generali di preparazione:

- ◆ delle norme della Farmacopea in vigore pertinenti la propria attività
- ◆ delle Linee-Guida SIFO applicabili
- ◆ del “Documento di Linee-Guida sull'esposizione a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario” GU 7.10.1999 e successivi aggiornamenti

▷ Fattori di contaminazione nelle aree critiche;

▷ Fattori inerenti il rischio per il personale

▷ Requisiti e metodiche per il monitoraggio ambientale

▷ Metodiche ed uso dei dispositivi medici nella pratica della preparazione

▷ Metodi di calcolo delle formulazioni e stabilità e incompatibilità dei componenti sterili

▷ Caratteristiche chimiche dei prodotti impiegati nella preparazione

▷ Conoscenza delle procedure informatiche utilizzate nel laboratorio

▷ Nozioni sulle caratteristiche delle apparecchiature e dei dispositivi in uso durante la preparazione

▷ Metodi di raccolta della documentazione relativa al prodotto

▷ Procedure per gli specifici Controlli Qualità

Le verifiche sono state eseguite per:

- ◆ Osservazione diretta del lavoro
- ◆ Esecuzione di test verbali e/o scritti
- ◆ Esecuzione di test di manipolazione per il controllo dell'asepsi (allegare eventuali documenti di controllo)

Il Farmacista responsabile del laboratorio di allestimento di preparazione di medicinali sterili per terapie antitumorali personalizzate:

Dott. ....Firma..... Data .....

**ALLEGATO 5**  
**DICHIARAZIONE DI RAGGIUNTA ABILITÀ PER PERSONALE AUSILIARIO**

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI .....

LABORATORIO DI ALLESTIMENTO DI MEDICINALI PER TERAPIE ONCOLOGICHE PERSONALIZZATE STERILI

DICHIARAZIONE DI “*ABILITÀ OPERATIVA*” NELLE TECNICHE DI COLLABORAZIONE E ALLESTIMENTO DI MEDICINALI PERSONALIZZATI STERILI PER TERAPIE ONCOLOGICHE

Si attesta che il Sig. ...., qualifica professionale....., nato a ....., il ....., presente nel servizio da....., ha acquisito/confermato le seguenti abilità tecniche, necessarie ad operare presso un laboratorio di cui sopra:

- ▷ Capacità organizzative personali e di collaborazione nell'esecuzione delle specifiche mansioni
- ▷ Conoscenza dei principali fattori di rischio (esposizione ad agenti citotossici) connessi alle procedure operative di competenza
- ▷ Fattori di contaminazione nelle aree critiche e metodiche di pulizia, sanificazione, disinfezione, decontaminazione
- ▷ Conoscenza delle procedure operative di competenza
- ▷ Conoscenza dei metodi di smaltimento dei rifiuti prodotti dal laboratorio galenico e utilizzo delle schede di sicurezza

Le verifiche sono state eseguite per:

- ◆ Osservazione diretta del lavoro
- ◆ Esecuzione di test verbali e/o scritti

Il Farmacista responsabile del laboratorio di preparazione per medicinali sterili per terapie oncologiche personalizzate presso cui l'addestramento è stato eseguito:

Dott. .... Firma ..... Data .....

