



Linea Guida Preparazione di siringhe di Bevacizumab Intravitreale

**Questo documento è di proprietà della SIFO.
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**



INDICE

1. PREMESSA	3
2. REQUISITI GENERALI	3
3. FARMACO E MATERIALI	3
4. ISTRUZIONE PER LA RIPARTIZIONE DI BEVACIZUMAB IN SIRINGHE MONODOSE	3
4.1 OPERAZIONI PRELIMINARI	3
4.2 DESCRIZIONI DELLE MODALITA' DI ALLESTIMENTO DEL BEVACIZUMAB	4
5. TRACCIABILITA'	5
6. VALUTAZIONE DELLA CONTAMINAZIONE BIOLOGICA SUL PRODOTTO FINITO	5
7. CONTROLLO QUALITA' SUL PRODOTTO FINITO	6
8. CONTROLLI E MANUTENZIONE AMBIENTALE E STRUMENTALE	7
9. TRASPORTO E CONSERVAZIONE	7
10. STABILITA' DELLE SIRINGHE MONODOSE DI BEVACIZUMAB INTRAVITREALE	7
11. FORMAZIONE	8
12. MONITORAGGIO	8
13. RIFERIMENTI	8



1. PREMESSA

Il presente documento riguarda la ripartizione sterile della specialità medicinale Avastin (BEVACIZUMAB) in più dosi per la somministrazione intravitale.

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, la ripartizione è un'operazione assimilabile all'allestimento di una preparazione magistrale e dev'essere effettuata su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei medicinali (NBP).

Le operazioni di verifica delle prescrizioni, preparazione e distribuzione delle siringhe monodose di bevacizumab intravitale devono avvenire nell' Unità Farmaci Antineoplastici (UFA) in Farmacia ospedaliera, ambiente centralizzato, appositamente dedicato e dotato di locali e apparecchiature idonei, zona filtro e locale di preparazione in depressione, cappa a flusso laminare verticale di classe A o isolatori, in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione, D.Lgs 81/2008 e s.m.i., Farmacopea Ufficiale XII ed. e DM 3/12/2008. La ripartizione di bevacizumab intravitale deve essere eseguita con tecnica asettica da personale con la qualifica e la competenza necessaria, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione.

2. REQUISITI GENERALI

Il processo di produzione deve assicurare:

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

3. FARMACO E MATERIALI

- Flacone di BEVACIZUMAB 100 mg/4ml, conc. 25mg/ml;
- siringhe sterili luer lock 1 ml in polipropilene;
- tappi per siringhe luer lock;
- garze sterili orlate;
- dispositivo sterile per il prelievo del farmaco;
- buste sterili confezionate singolarmente per confezionare le singole siringhe monodose di bevacizumab (confezionamento primario);
- una busta più grande, non necessariamente sterile, da utilizzare per sistemare le siringhe monodose confezionate come sopra;
- telino sterile a basso rilascio particellare;
- camice, maschera FFP3 e guanti sterili monouso per manipolazione farmaci antitumorali;
- flacone alcol 70% per la pulizia della cappa e per la decontaminazione del materiale;
- Contenitore rigido per lo smaltimento di aghi, di materiale e dei residui della lavorazione
- Contenitore rigido per il trasporto dei preparati.

4. ISTRUZIONE PER LA RIPARTIZIONE DI BEVACIZUMAB IN SIRINGHE MONODOSE

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab vanno effettuate da due operatori a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti:

- un operatore preparatore e un operatore assistente.

4.1 Operazioni preliminari

Gli operatori devono indossare i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), eseguire un accurato lavaggio delle mani, prima sociale poi decontaminante e indossare, quindi, guanti sterili DPI.



L'assistente

- Accende la cappa 15-20 minuti prima dell'inizio attività, secondo le istruzioni del fabbricante;
- pulisce la cappa con panno monouso/garze a basso rilascio particellare imbevuto/e di alcol 70%, eseguendo l'operazione prima sulle pareti, dall'alto verso il basso, dall'interno verso l'esterno e, per ultimo, sul piano di lavoro dopo sostituzione del panno/garze impiegato/e;
- pone sotto cappa il contenitore per aghi e taglienti e un flacone contenente una soluzione di decontaminante (es. alcol 70% oppure una soluzione di clorexidina al 2% in alcol isopropilico), preventivamente decontaminati e i guanti sterili con prodotto idoneo.

Il preparatore

- Si posiziona seduto davanti alla cappa, indossa i guanti sterili e si posiziona con le mani nella parte centrale della cappa.

L'assistente, dopo aver indossato guanti sterili, passa al preparatore i materiali in questa sequenza:

1. telino sterile monouso a basso rilascio particellare;
2. garze sterili;
3. flacone del medicinale decontaminato esternamente;
4. dispositivo di sicurezza per il prelievo del farmaco;
5. siringhe (una per volta, con tecnica asettica);
6. tappi luer lock (uno per volta, con tecnica asettica);
7. buste sterili.

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

Il preparatore

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

4.2 Descrizione delle modalità di allestimento di Bevacizumab

1. L'assistente trasferisce sotto cappa il farmaco;
2. il preparatore decontamina l'elastomero del flacone di farmaco e lo perfora con il dispositivo di prelievo del farmaco;
3. l'assistente passa ciascuna siringa, una per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che il preparatore possa prelevarla dallo stantuffo senza toccare l'innesto della stessa;
4. il preparatore collega la siringa al dispositivo per il prelievo e per garantire la somministrazione dei 1,25 mg prescritti, trasferisce dal flacone alla siringa il quantitativo di soluzione di farmaco necessario per leggere sulla tacca della siringa 0,05 ml, verificando l'assenza di bolle di aria che, in caso di fossero presenti, provvede a eliminare; le quantità da prelevare, tenuto conto anche degli spazi morti dell'ago di somministrazione, potranno essere condivise con gli oculisti;
5. al termine di questa operazione, il preparatore provvede a scollegare la siringa dal dispositivo di prelievo;
6. l'assistente passa il tappo luer lock, uno per volta, con tecnica asettica, aprendo la confezione in modo che il preparatore possa prelevarlo dal lato esterno (N.B. evitare di toccare la parte interna del tappo);
7. il preparatore chiude la siringa con il tappo luer lock, verifica il contenuto (assenza di bolle e volume corretto) e la dispone su una garza sterile;
8. alla fine della preparazione di tutte le siringhe, l'assistente apre, in prossimità del flusso della cappa, la busta che contiene la busta sterile;
9. il preparatore inserisce ciascuna siringa all'interno di una busta sterile, la chiude e la passa all'assistente che completa il confezionamento;



10. l'assistente controlla la correttezza del volume (che corrisponde al dosaggio prescritto), completa il confezionamento e l'integrità dello stesso (doppio controllo), segna l'orario di fine preparazione sull'etichetta e appone quest'ultima sulla parte trasparente di ciascuna busta esterna media (in modo da permetterne l'ispezione visiva), e la inserisce in una busta grande non sterile che verrà sigillata dopo il controllo esterno.

Il preparatore e l'assistente sono entrambi responsabili del controllo del dosaggio e del farmaco utilizzato e del rispetto della procedura di allestimento. Il farmacista è responsabile dell'intero processo.

5. TRACCIABILITA'

L'organizzazione deve garantire:

A) La tracciabilità di tutte le attività

- Farmaco utilizzato: quantitativo prescritto ed utilizzato, lotto e scadenza;
- test microbiologico sul lotto di produzione;
- etichetta della sterilizzazione delle bustine sterili per il confezionamento;
- medico prescrittore;
- farmacista che ha controllato e convalidato la richiesta;
- primo operatore addetto alla preparazione;
- secondo operatore assistente alla preparazione;
- operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- preparazione: ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo (di seguito denominato: Numero di preparazione) che permetta di risalire ai dati sopra individuati;
- etichetta: ogni preparazione deve essere corredata da un'etichetta che deve riportare le informazioni previste (vedasi paragrafo ad hoc: controlli qualità sul prodotto finito);
- devono essere presenti specifiche procedure che permettano di garantire la registrazione ed il controllo della tempistica oltre che la totale tracciabilità della consegna.

B) La presenza di Istruzioni Operative (IO) SCRITTE:

Le istruzioni operative e le procedure devono essere scritte, condivise, seguite ed aggiornate.

C) Archiviazione

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

D) Registro delle preparazioni

Il centro dovrà avere per ciascuna preparazione un **Registro delle preparazioni** in cui sono registrate e tracciabili le informazioni inerenti il preparato eseguito.

6. VALUTAZIONE DELLA CONTAMINAZIONE BIOLOGICA SUL PRODOTTO FINITO

Con lo stesso procedimento seguito per la preparazione delle siringhe monodose di bevacizumab si inoculano idonei terreni di cultura per aerobi, anaerobi e miceti preventivamente decontaminati e posti sotto cappa.

L'assistente passa al preparatore i flaconi di coltura decontaminati e, successivamente, uno per volta, con tecnica asettica, le siringhe luer lock e gli aghi. Il preparatore preleva una quantità minima di bevacizumab dal flacone, a seconda delle indicazioni del Laboratorio di Microbiologia che effettuerà le analisi e la inocula all'interno del flacone di coltura con un ago sterile. I brodi di coltura inoculati verranno etichettati, confezionati ed inviati al Laboratorio di Microbiologia per la verifica della sterilità.



7. CONTROLLO QUALITA' SUL PRODOTTO FINITO

A) Ciclo di allestimento

Ogni ciclo di allestimento può considerarsi concluso solo dopo che siano stati effettuati controlli, specificatamente indicati nel cap. 8 delle NPB della FU XII ed., eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa documentate, sotto la responsabilità del farmacista che “*deve comunque sempre effettuare, qualunque sia il tipo e la quantità del preparato allestito, alcuni controlli sul prodotto finito*”

Rientrano in questo ambito:

- Controllo della correttezza del dosaggio, dell'aspetto e dell'assenza di particelle visibili a occhio nudo effettuato in doppio;
- controllo dell'integrità e della tenuta del confezionamento;
- controllo della correttezza dei dati del paziente e dell'esatta compilazione dell'etichetta.

B) Controllo Etichetta

Ogni etichetta dovrà riportare le seguenti informazioni:

Dati	Note
Numero di preparazione	Obbligatorio
Nome e cognome del paziente Data di nascita	Obbligatorio; nel caso di preparazioni effettuate per altre strutture, potrà essere la struttura ricevente a registrare il paziente a cui la preparazione verrà somministrata
Data di preparazione	Obbligatorio
Validità	Obbligatorio
Principio attivo (p.a)	Obbligatorio
Quantità di p.a. espressa in mg	Obbligatorio
Quantità di p.a. espressa in ml	Obbligatorio
Volume finale	Obbligatorio
Particolari condizioni per la conservazione	Obbligatorio
Modalità di somministrazione	Obbligatorio

C) Controlli sterilità prodotto

In aggiunta ai controlli di processo previsti per legge (controllo microbiologico e test mediafil) e quelli sul prodotto finito sopra descritti, è prevista l'esecuzione del test controllo della sterilità su ogni lotto di allestimento eseguito secondo la procedura descritta.

Si definisce lotto di allestimento le siringhe preparate dallo stesso operatore utilizzando un singolo flacone di specialità medicinale di partenza. Per assicurare la standardizzazione del processo e quindi la validità del test di controllo, le condizioni operative durante l'allestimento del lotto devono restare costanti (ad esempio: l'operatore deve mantenere le mani sotto cappa per tutto il tempo necessario all'esecuzione delle attività).



8. CONTROLLI E MANUTENZIONE AMBIENTALE E STRUMENTALE

Nel rispetto della normativa vigente, devono essere previsti, a cadenza regolare:

1) Controlli ambientali

- sull'aria del locale (controlli microbiologici e del particolato);
- sulle superfici di lavoro (sedimentazione e contatto);
- sulle mani guantate degli operatori.

2) Adeguata manutenzione dell'impianto di condizionamento con pulizia controlli e la sostituzione dei filtri.

3) Adeguata manutenzione delle apparecchiature

- cappe (devono avvenire con regolarità i controlli della cappa, gli interventi di manutenzione e la sostituzione dei filtri) e delle altre apparecchiature in uso (da passaogetti ad apparecchiature frigorifere).

Il centro deve registrare gli interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria e avere evidenza del piano di manutenzione programmata.

9. TRASPORTO E CONSERVAZIONE

Dopo i controlli le siringhe confezionate vanno sistemate negli appositi contenitori rigidi e trasportati al richiedente (Camera Operatoria Oculistica o farmacia di altro Ospedale) garantendo la temperatura di conservazione refrigerata di 2-8°C. Nel caso in cui le siringhe confezionate non vengano distribuite immediatamente dopo la loro preparazione, dovranno essere collocate in un frigorifero per la conservazione dei medicinali, dotato di sistemi di registrazione continua della temperatura e di allarmi che segnalino interruzioni di corrente e malfunzionamenti.

10. STABILITÀ DELLE SIRINGHE MONODOSE DI BEVACIZUMAB INTRAVITREALE

Stabilità chimico fisica

E' il tempo entro cui il farmaco, ricostituito o diluito, mantiene la sua integrità in termini di quantità (concentrazione costante) e identità chimica (assenza di prodotti di degradazione).

Da dati di letteratura, la stabilità chimico-fisica del bevacizumab puro, 25 mg/ml, in siringa di polipropilene risulta essere da 30 a 90 giorni, a 4°C, alle normali condizioni di luce o al buio.

Stabilità microbiologica

I preparati parenterali, oftalmici e altri dichiarati sterili, devono soddisfare ai requisiti di sterilità; i materiali e i metodi utilizzati devono garantire la sterilità ed evitare l'introduzione e la crescita dei microrganismi. Poiché la stabilità microbiologica dipende dall'ambiente, dal personale e dalla stretta osservanza della procedura, è necessario, secondo FU, che il processo asettico sia validato.

Validità delle siringhe monodose di bevacizumab intravitreale

Per l'assegnazione della validità si rimanda ai seguenti riferimenti normativi.

1. Le specifiche linee guida EMA (*"Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution"*) prevedono che, qualora il preparato non venga usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C a meno che la preparazione sia stata effettuata attraverso un processo asettico validato e controllato.

2. La Farmacopea XII ed., NBP (Capitolo 10. Stabilità del preparato) prevede che: "... il Farmacista sia responsabile dell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni da lui effettuate...". E in particolare: "...Anche per quanto riguarda la stabilità dei prodotti sterili oltre a quanto riportato nel capitolo 11 Aspetti microbiologici dei preparati, il Farmacista deve fare riferimento, se disponibili, a documentazione e letteratura concernente la singola specifica preparazione. Nei casi di assenza di informazioni il preparato deve essere utilizzato entro 30 giorni dalla data di preparazione."



11. FORMAZIONE

Tutto il personale coinvolto, a qualsiasi titolo, nella preparazione deve essere sottoposto a formazione periodica relativamente alla procedura di allestimento, con valutazione delle competenze specifiche.

Il personale di nuova introduzione deve essere affiancato da personale esperto e adeguatamente formato e supervisionato da personale esperto.

12. MONITORAGGIO

La presente linea guida dovrà essere sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

E' attiva una rete di monitoraggio dei farmacisti ospedalieri SIFO.

Per quanto non espressamente citato si deve far riferimento alle norme igieniche, alle NBP e alla vigente legislazione. E' fortemente consigliato di effettuare tale preparazione all'inizio dell'attività quotidiana. E' auspicabile che ci sia una piena condivisione con l'oculista della tecnica di allestimento e della procedura operativa di somministrazione sterile del farmaco in Camera operatoria. Ciascun centro dovrà avere una procedura validata da un gruppo multidisciplinare e approvata dalla Direzione Sanitaria.

13. RIFERIMENTI

1. Determina AIFA 23 giugno 2014, pubblicata in GU n. 147 del 27/06/2014.
2. Norme di Buona Preparazione, Farmacopea Ufficiale XI edizione.
3. Farmacopea Ufficiale XII edizione.
4. Raccomandazione n. 14 "Prevenzione errori in terapia con farmaci antineoplastici", Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema ufficio III, ottobre 2012;
5. Good Manufacturing Practices Europee (GMP). Vol 4 Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. 25 November 2008 (rev.);
6. Provvedimento del 5 agosto 1999, "Documento Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario", GU n. 236 del 7/10/1999;
7. Titolo I e Titolo IX DLgs 81/2008 e s.m.i.;
8. Linee Guida ISPESL "Le indicazioni per la tutela dell'operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali", versione maggio 2010;
9. Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, Polzonetti V, Cespi M, Perinelli DR, Palmieri GF, Pettinari R, Pettinari C, Fiorentini G, Vincenzetti. Quantification, Microbial Contamination, Physico-Chemical Stability of Repackaged Bevacizumab Stored Under Different Conditions. S. Curr Pharm Biotechnol. 2014 Jun 19;
10. Vieillard V, Cauvin A, Roumi E, Despiau MC, Laurent M, Voytenko S, Astier A, Paul M. Stabilité physico-chimique du bévacizumab à 25 mg/mL conservée à 4°C en seringue polypropylène. SFPO Congress, France 2011;
11. Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiau M.C, Laurent M, Astier A. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration. Ann Pharm Fr; 70, 3: 139-154. 2012;
12. Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution". Committee for proprietary medicinal products (CPMP). London, 28 Jan. 1998;
13. Procedura per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab a somministrazione intravitreale. Regione Emilia Romagna, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Servizio Politica del farmaco;
14. Istruzione per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab (bevacizumab) per somministrazione intravitreale. Allegato A al Decreto della Giunta Regionale della Regione Veneto n. 147 del 19 agosto 2014;
15. Procedura per l'allestimento, il controllo e la consegna di siringhe di bevacizumab per uso intraoculare. Laboratorio di Galenica Clinica AO S. Camillo Forlanini - Roma. Rev. 0 del 7/06/2012;



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

16. Controlli di processo secondo GMP. Istruzione Operativa IOHFAA_0003UFA.IRCCS AOU San Martino. Rev. 2 del 09/05/2013;
17. RCP “Avastin 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” (aggiornamento banca dati AIFA 21.8.2014).

Hanno redatto il presente documento:

R. La Russa (Roma)* e D. Zanon (Trieste)*

** per il gruppo di lavoro: Silvia Adami (Venezia), Gaia Asaro (Roma), Stefano Bianchi (Ferrara), Maria Grazia Cattaneo (Bergamo), Susanna Ciampalini (Roma), Alberto Costantini (Pescara), Alessandro D'Arpino (Perugia), Maria Dell'Area (Bari), Ielizza Desideri (Pisa), Laura Fabrizio (Roma), Massimo Fioretti (Fermo), Elena Galfrascoli (Milano), Maria Cristina Galizia (Bari), Silvano Giorgi (Siena), Gaspare Guglielmi (Roma), Michele Lattarulo (Bari), Mirna Magnani (Bologna), Isidoro Mazzoni (San Benedetto del Tronto), Emanuela Omodeo Salè (Milano), Enrico Pasut (Udine), Luciana Pazzagli (Firenze), Alessia Pisterna (Vercelli), Piera Polidori (Palermo), Barbara Rebesco (Genova), Tullio Testa (Crema), Davide Zenoni (Bergamo).*

Hanno verificato e approvato: I componenti del CD SIFO in data 20 settembre 2014

Hanno dato il loro contributo le seguenti Strutture SIFO:

Area Scientifico-culturale SIFO Gestione del Rischio Clinico
Area Scientifico-culturale SIFO Galenica Clinica
Area Scientifico-culturale SIFO Oncologica
Area Scientifico-culturale SIFO Implementazione Sistemi Qualità
Direzione Scientifica SIFO
Sezione Regionale SIFO Liguria
Sezione Regionale SIFO Umbria
Sezione Regionale SIFO Toscana
Sezione Regionale SIFO Basilicata
Sezione Regionale SIFO Lombardia
Sezione Regionale SIFO Emilia Romagna
Sezione Regionale SIFO Puglia
Sezione Regionale SIFO Marche
Sezione Regionale SIFO Friuli Venezia Giulia
Sezione Regionale SIFO Trentino Alto Adige
Sezione Regionale SIFO Abruzzo e Molise