



La centralizzazione degli allestimenti antiblastici

**Azienda Ospedaliera Universitaria
Ospedali Riuniti di Ancona**

Dr. Andrea Marinozzi

a.marinozzi@ospedaliriuniti.marche.it



**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI TERRITORIALI**

Premessa

FARMACI ANTIBLASTICI E FARMACI BIOLOGICI: TOSSICITA'

1990 secondo la I.A.R.C. (International Agency for Reaserch on Cancer) vi è la possibilità di sviluppo di nuove neoplasie in pazienti trattati in precedenza con chemioterapici antiblastici. Inoltre la possibilità di sviluppo di tossicità acuta e ritardata negli operatori che manipolano queste sostanze

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human

Lists of IARC evaluations (Lyon 1994)

- **GRUPPO I :CANCEROGENI PER L’UOMO**
- 1,4 Butanediolo Dimetansulfonato (Myleran)
- Ciclofosfamide
- Clorambucil
- 1(2-Cloroetil)-3-(4-Metilcicloesil)-1-Nitrosourea (METIL-CCNU)
- Melphalan
- MOPP
- N,N-Bis-(-2-Cloroetil)-2-Naftilamina (Clornafazina)
- Tris(1-Aziridinil)Fosfinosolfuro (TIOTEPA)

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

GRUPPO 2A: PROBABILMENTE CANCEROGENI

- Adriamicina
- Aracitidina
- Bis(Cloroetil)Nitrosourea (BCNU)
- Cisplatino
- 1-(-2Cloroetil)-3-Cicloesil-1-Nitrosourea (CCNU)
- Mostarda azotata
- Procarbazina

GRUPPO 2B POSSIBILMENTE CANCEROGENI

- Bleomicina
- Dacarbazina
- Daunomicina
- Mitomicina C

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

TOSSICITA' OPERATORI FARMACI ANTIBLASTICI:

ACUTA

- Dermatiti
- Eruzioni orticarioidi
- Edema palpebrale
- Broncospasmo



RITARDA

- Aberrazioni cromosomiche - AC - (esposizioni pregresse anche di molti anni)
- Scambi tra cromatidi fratelli - SCE - (esposizioni recenti)
- Micronuclei (MN)



Da evidenziare l'enorme differenza tra le dosi terapeutiche e quelle derivate da esposizione professionale

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

TOSSICITA' OPERATORI FARMACI ANTIBLASTICI:

- Numerosi lavori in letteratura a partire dalla fine degli anni '70 hanno cercato di valutare l'esposizione degli operatori
- Valutare i potenziali effetti a lungo termine su chi viene a contatto con queste sostanze in ambiente lavorativo



Chemioterapici
aerodispersi in ambienti
di lavoro (positivi solo in
situazioni lavorative
estremamente disagiate)



Chemioterapici
contaminanti superfici in
ambienti di lavoro
(contaminazioni sempre
minori con il progredire
delle tecniche
protezionistiche)

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

TOSSICITA' OPERATORI FARMACI ANTIBLASTICI:

I risultati di questi studi non sono univoci

Concentrazioni urinarie
di chemioterapici in
operatori sanitari
(recenti esposizioni)
Effetti sull'organismo a
lungo termine
(leucemie ?)



Effetti sulla gravidanza
(eccesso di abortività;
eccesso di gravidanze
ectopiche; eccesso di
malformazioni
congenite –
teratogenesi)

In generale dimostrano una minore esposizione
con l'adozione di sistemi di protezione adeguati

Premessa - Normativa – Centralizzazione - Conclusioni

IN ITALIA

PRIMA DELLA 626/94

- D.P.R. n. 547/55
- D.P.R. n. 303/56
- Legge n. 1204/71
- D.P.R. 384/90
- D.L. n. 277/91
- D.P.R. n. 962/82 (vinile monomero)
- D.Lgs. n. 77/92 (agenti chimici)
- D.Lgs. n. 277/91 (amianto)



Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

D.L. 626/94

Il decreto legislativo 626/94 recepisce ed attua nel nostro paese otto direttive comunitarie riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro

Il recepimento della direttiva “agenti cancerogeni “ e’ disciplinato al titolo VII dagli articoli che vanno dal n. 60 al n. 72. L’ articolo 61 stabilisce gli agenti cancerogeni con sigla:

R45 “può provocare il cancro” e la menzione R49 “può provocare il cancro per inalazione” e tutte quelle sostanze cancerogene comprese nell’allegato VIII

I farmaci chemioterapici antitumorali non sono contrassegnati con la menzione R45 o R49 e non sono riportati nell’allegato VIII

Premessa - **Normativa** - Centralizzazione - Conclusioni

Nel 1995 la Commissione Oncologica Nazionale ha incaricato l'I.S.P.E.S.L. di coordinare un gruppo di lavoro sull'argomento e contemporaneamente la Commissione Tossicologica Nazionale ha proposto di inserire i farmaci chemioterapici antitumorali nell'allegato VIII (art. 72 titolo VII: aggiornamento periodico dell'allegato VIII)

ISPESL

INAIL

Consensus Document, presentato al congresso nazionale dell'ISPESL nel 1995 e pubblicato nel 1996 su tutte le riviste "Medicina del lavoro"

Commissione
Oncologica Nazionale

Commissione Oncologica Nazionale ha approvato nel luglio 1998 una serie di Linee Guida, inviate alla Conferenza Stato Regioni - **"Provvedimento 5 agosto 1999" pubblicato in G.U. n. 236 del 7/10/1999**

Premessa - **Normativa** - Centralizzazione - Conclusioni

“Provvedimento 5 agosto 99” G.U. n. 236 7 ottobre 1999



Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

MISURE DI PREVENZIONE

- Sorgenti di esposizione
- Centralizzazione delle strutture e delle attività
- Caratteristiche dei locali
- Sistemi di prevenzione ambientale
- Mezzi protettivi individuali
- Tecniche di lavoro
- Smaltimento
- Misure transitorie
- Conclusioni



Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

RACCOMANDAZIONE n°14

ottobre 2012

Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici

Gli errori in corso di terapia con farmaci antineoplastici provocano gravi danni

A causa della elevata tossicità dei farmaci antineoplastici e del loro basso indice terapeutico, gli errori in corso di terapia oncologica determinano danni molto gravi anche alle dosi approvate

La presente Raccomandazione è un riferimento per gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei farmaci antineoplastici e nell'informazione al paziente circa gli obiettivi di salute e i benefici attesi dai trattamenti

Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

**PREPARATI/GALENICI
MAGISTRALI**



PREPARATI/GALENICI ONCOLOGICI



NBP FARMACOPEA XII ed.



Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

Norme di Buona Preparazione

OBIETTIVI

Garantire qualità, efficacia e sicurezza del preparato attraverso professionalità, organizzazione ed un efficiente sistema integrato di gestione al fine di fornire tracciabilità delle fasi



PRINCIPI GENERALI

Adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali del laboratorio.
Identificazione delle responsabilità, qualità delle materie prime, controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro.

REQUISITI del PERSONALE

Il responsabile di ciascuna preparazione è il farmacista che fa eseguire le operazioni più semplici e ripetitive da personale tecnico sotto la sua responsabilità, adeguatamente, aggiornato e preparato.



Premessa - **Normantiva** - Centralizzazione - Conclusioni

SISTEMA DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ (SAQ)

**Responsabilità
(chi fa cosa)**

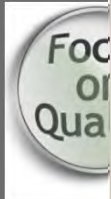
La cui complessità e
formulazione
dipendono dalla
tipologia e dal
carico di lavoro,
basato su

**Pianificazione (che
cosa bisogna fare)**

**Documentazione delle attività
(come si fa e cosa si è fatto).**

Premessa - **Normativa** - Centralizzazione - Conclusioni

Sistema di gestione della qualita'



li
protocollo
ità del farmaco
e discussione

udio

CENTRALIZZAZIONE DELL'ALLESTIMENTO DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI

- E' NECESSARIO CHE L'INTERPRETAZIONE DELLE PRESCRIZIONI, LA PREPARAZIONE E LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI SIANO RICONDOTTE AD UNA **UNITA' CENTRALIZZATA (UFA o UMaCA)** ALLOCATA PREFERIBILMENTE NELLA FARMACIA OSPEDALIERA E IN OGNI CASO SOTTO IL COORDINAMENTO E LA RESPONSABILITA' DEL FARMACISTA.
- VUOL DIRE ANCHE **RECUPERARE RISORSE UMANE ED ECONOMICHE** (ES. RIDUZIONE SCARTI/RESIDUI)

Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni



LABORATORIO



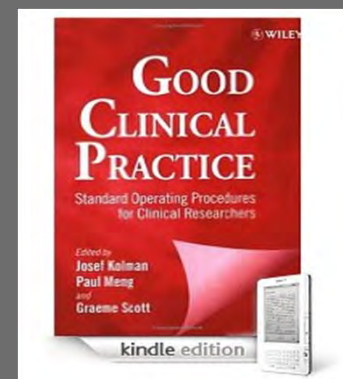
MATERIALI



CENTRALIZZAZIONE

PERSONALE

DOCUMENTAZIONE



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

Immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte

- Area logistica e risorse tecniche. **I farmaci antineoplastici devono essere conservati in aree specifiche della Farmacia, appositamente segnalate, non accessibili al personale non addetto, all'interno di armadi fissi** (classificabili come armadi di sicurezza) e, nel caso di trasporto, allocati in carrelli mobili chiusi. **Nelle zone di immagazzinamento e ricezione deve essere presente un kit per il contenimento degli spandimenti accidentali. Il personale addetto alla ricezione e allo stoccaggio dei farmaci antineoplastici deve essere adeguatamente addestrato e aggiornato ed avere a disposizione procedure scritte per le attività di routine e per la gestione di incidenti e/o rotture.** Come per tutti i farmaci, una logistica accurata ed efficiente e la disponibilità di strumenti (software e hardware), arredi ed ambienti adeguati costituiscono già un presupposto per il loro uso sicuro. Ogni passaggio deve essere condiviso con il personale addetto e descritto in procedure che vanno revisionate periodicamente e utilizzate per la formazione dei nuovi assunti.

Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

Immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

Immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte

- Gestione delle scorte. Le scorte di magazzino richiedono una rotazione elevata (soprattutto per i prodotti biologici), sia per la difficoltà di **conservazione** sia per i **costi**. Anche in presenza di un sistema informatico di gestione delle scorte di sicurezza, occorre predisporre un inventario periodico per la verifica delle giacenze reali e per il riallineamento informatico di lotti e scadenze. Per la ciclicità dei trattamenti sarebbe utile disporre di un **sistema informatico di previsione dei consumi**, che permetta un riordino mirato ed eviti carenze nelle terapie cicliche dei farmaci antineoplastici.



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

Immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte

- **Gestione dei farmaci sperimentali.** I farmaci antineoplastici sperimentali devono essere conservati in armadi o armadi frigorifero dedicati e separati dagli altri medicinali, **secondo le regole Good Clinical Practice e le specifiche della ricerca clinica.**
- **Gestione dei farmaci scaduti.** Ogni Struttura sanitaria deve fornire indicazioni per lo smaltimento dei medicinali antineoplastici. Quelli scaduti devono essere trattati con particolare attenzione come gli scarti della produzione, i dispositivi per la protezione individuale (DPI) e i dispositivi impiegati per la preparazione, procedendo al loro smaltimento nei corretti contenitori per rischio chimico.

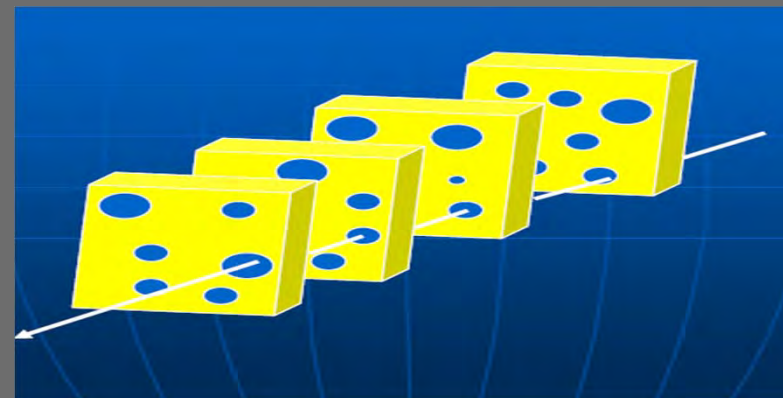


Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

PREPARAZIONE FARMACI ANTIBLASTICI

- **COMPETENZE:** I farmaci antineoplastici devono essere preparati da farmacisti o da altri operatori sanitari dedicati (infermieri e/o tecnici di laboratorio biomedico), sotto la responsabilità del farmacista, formati secondo quanto previsto da linee guida nazionali o internazionali. E' preferibile per garantire la sterilità del processo e la verifica incrociata che la preparazione sia eseguita da due operatori sanitari, uno con il compito di preparatore, l'altro di supporto, a meno che non siano disponibili tecnologie che consentano la presenza di un solo operatore e che garantiscano qualità e la sicurezza delle cure.
- Tutto il personale del laboratorio deve essere dedicato ed adeguatamente formato

**Il Rischio e l'Errore
sono come la Sfortuna:
ci vedono benissimo!!**



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

- Per la complessità delle azioni da svolgere è necessario dotarsi di un **applicativo informatico che consenta di gestire in sicurezza tutte le operazioni previste nella gestione degli antiblastici**

Sede	Polmone non microcitoma		
Sponsor	☒ Sì ☐ No ☐ Tutti		
Acronimo		Codice	
Aperto	☐	Chiuso	☐
Aperto con fine recl.	☐		
Ordina per	☐ codice ☒ nome ☐ data ch.		
Ricerca			

ID	Acron./Cod./Sede	Chiusura	
112	STAR - Vaccino nel NSCLC - Avanzato (I linea) Polmone non microcitoma	21/01/2010	Dett.
176	Radiometabolica PH- F16 SIPI131 - Avanzato (II linea, III linea, IV linea) Colon, Colon-retto (da sostituire), Mammella, Ovaio, Polmone microcitoma, Polmone non microcitoma, Prostata, Varie		Dett.
177	Radiometabolica PH-L19 SIP I131 - Avanzato (II linea, III linea, IV linea) Colon, Colon-retto (da sostituire), Polmone microcitoma, Polmone non microcitoma, Prostata, Tiroide, Varie		Dett.
217	BMS CA 196-005 - Avanzato (I linea) Polmone non microcitoma		Dett.
219	Anemia nel NSCLC - Avanzato (I linea) Polmone non microcitoma		Dett.
222	CERTO - Avanzato (I linea) Polmone non microcitoma		Dett.
27	INTEREST - Avanzato (II linea) Polmone non microcitoma	08/05/2008	Dett.
26	Iressa 0126 fase III: mantenimento dopo CT + RT o - Avanzato (I linea) Polmone non microcitoma	28/03/2008	Dett.
234	IRESSA USO TERAPEUTICO - Avanzato (II linea, III linea, IV linea) Polmone non microcitoma		Dett.
134	MAGRIT, vaccino - Adjuvante Polmone non microcitoma		Dett.
172	MOA-4000 - Avanzato (I linea, II linea, III linea, IV linea, V linea) Service uterina, Colon, Endometrio, Fegato, Mammella, Melanoma, Pancreas, Polmone microcitoma, Polmone non microcitoma, Prostata, Rene, Retto, Stomaco, Testa e collo (da definire), Vescica e urotelio		Dett.
178	LUME-Lung 1 - Avanzato (II linea) Polmone non microcitoma		Dett.

CytoSISO - WORK PLAN - rel. 1.0.4

Patient: MARIA Date of birth: Sex:

Height: cm Weight: kg Body surface: Creatinine: Clearance:

Date	Protocol	Cycle	Days	Preparation	Drug	Dose P.	Var. %	Dose E.	State
15/03/2001	CPT11-DE GRAMONT	1	1	IRINOTECAN	IRINOTECAN	302,4	0	302,4	
15/03/2001	CPT11-DE GRAMONT	1	1	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	672	0	672	
15/03/2001	CPT11-DE GRAMONT	1	1	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	2016	0	2016	
15/03/2001	ANTIEMETICO	1	1	ZOFRAN 1 fiala	ONDANSETRON 1 da 8 mg	8	0	8	
16/03/2001	CPT11-DE GRAMONT	1	2	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	672	0	672	
16/03/2001	CPT11-DE GRAMONT	1	2	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	2016	0	2016	
16/03/2001	ANTIEMETICO	1	2	PLASIL 1 fiala	METOCLOPRAMIDE 10mg/	10	0	10	
05/04/2001	CPT11-DE GRAMONT	2	1	IRINOTECAN	IRINOTECAN	302,4	0	302,4	
05/04/2001	CPT11-DE GRAMONT	2	1	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	672	0	672	
05/04/2001	CPT11-DE GRAMONT	2	1	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	2016	0	2016	
05/04/2001	ANTIEMETICO	2	1	ZOFRAN 1 fiala	ONDANSETRON 1 da 8 mg	8	0	8	
06/04/2001	CPT11-DE GRAMONT	2	2	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	672	0	672	
06/04/2001	CPT11-DE GRAMONT	2	2	FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	2016	0	2016	
06/04/2001	ANTIEMETICO	2	2	PLASIL 1 fiala	METOCLOPRAMIDE 10mg/	10	0	10	

☐ Carried out
 ☐ Delayed
 ☐ Annul
 ☐ Current
 ☐ Day's dose
 ☐ Selected

Form:
 Administration:
 Technician handling:
 Technician handling:

Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

PREPARAZIONE FARMACI ANTIBLASTICI



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

ALLESTIMENTO MANUALE

- Nelle fasi più critiche, deve essere previsto il sistema dei doppi controlli validati da controfirma degli operatori coinvolti. Prima della preparazione deve essere verificata attentamente la prescrizione medica. E' necessario verificare, per ogni singolo allestimento, la stabilità chimico-fisica del farmaco e la compatibilità dello stesso con il diluente ed il contenitore finale.
- ADOTTARE LA TECNICA DEL DOPPIO OPERATORE



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

ALLESTIMENTO ROBOTIZZATO

- I ROBOT DIMINUISCONO DI MOLTO LA POSSIBILITA' DI FARE ERRORI DURANTE L'ALLESTIMENTO DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE



Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

ALLESTIMENTO ROBOTIZZATO

- AL TERMINE DI TUTTE LE PREPARAZIONI I ROBOT RILASCIANO UN "CERTIFICATO" DI CONTROLLO DI QUALITA' DELLA SINGOLA PREPARAZIONE.

- POSSIAMO CONOSCERE L'ESATTO CONTENUTO QUALIQUANTITATIVO DI OGNI ALLESTIMENTO FATTO CON I LOTTI DI TUTTI I COMPONENTI UTILIZZATI.

Report finale

Id Rdi sta: 272881
Id Preparazione: 285939
Stato: PRONTO

LABORATORIO U.M.C.A.
A.O. OSPEDALI RIUNITI ANCONA
via Cinquanta, 1 ANCONA
Tel: 01-93955

Device
Apoteca 1

Anagrafica Preparazione

Paziente: ALAI A ATONI O
Data di nascita:
Reparto di riferimento: CLINICA MEDICA DI
Medico di riferimento: CLINICA MEDICA DI
Reparto di consegna: CLINICA MEDICA DI
Data di lavorazione: 18/11/2013 0.05
Data di consegna: 18/11/2013
Somministrare et ro: 18/11/2013
Fotosensibile: No
Note:

Sesso: M

Conservazione: Frigo

Dettagli Prescrizione

Principio Attivo: RITUXIMAB
Dose (mg): 1000
Volume (l): 100
Contenitore finale: SACCA NCI 0 %
Aspirazione:
Solvente di diluizione:
Volume di prelevare (ml):

Dettagli Lavorazione

Principio Attivo: MABTHERA 1mg / ml (FCHE)
Dose indicata (mg): 1001,78 % 0.38
Volume indicata (l): 100,18
Contenitore finale: SACCA 100ml NCI 0
Volume aspirato (l):
Solvente di diluizione:
Volume indicata (l):
Peso totale finale (g): 1219,53

Componente	Quantità (l)	Lotto	Scadenza
SACCA 100ml NCI 0		13A31L64	31/12/2015
MABTHERA 50mg / 50ml (FCHE)	100,00	H0637B01	30/05/2015

Responsabile conf erra: Bufarini Cestiro
Preparatore: Marinuzzi Andrea
Responsabile preparazione: Bufarini Cestiro

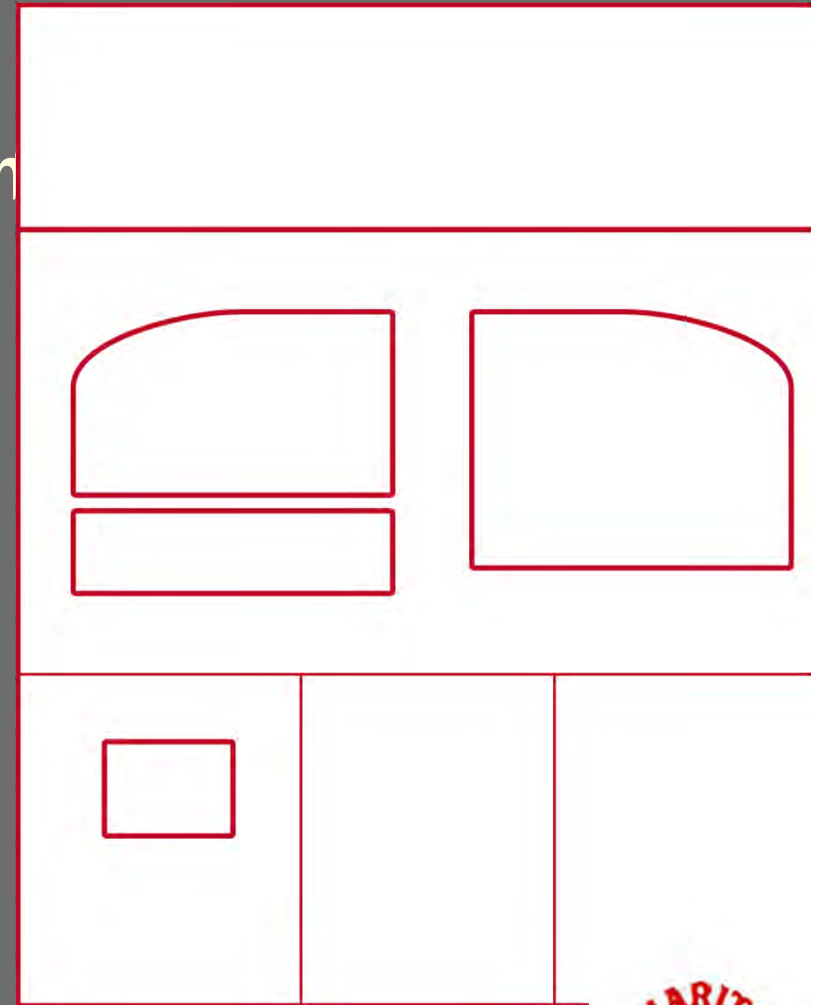
Il Farmacista

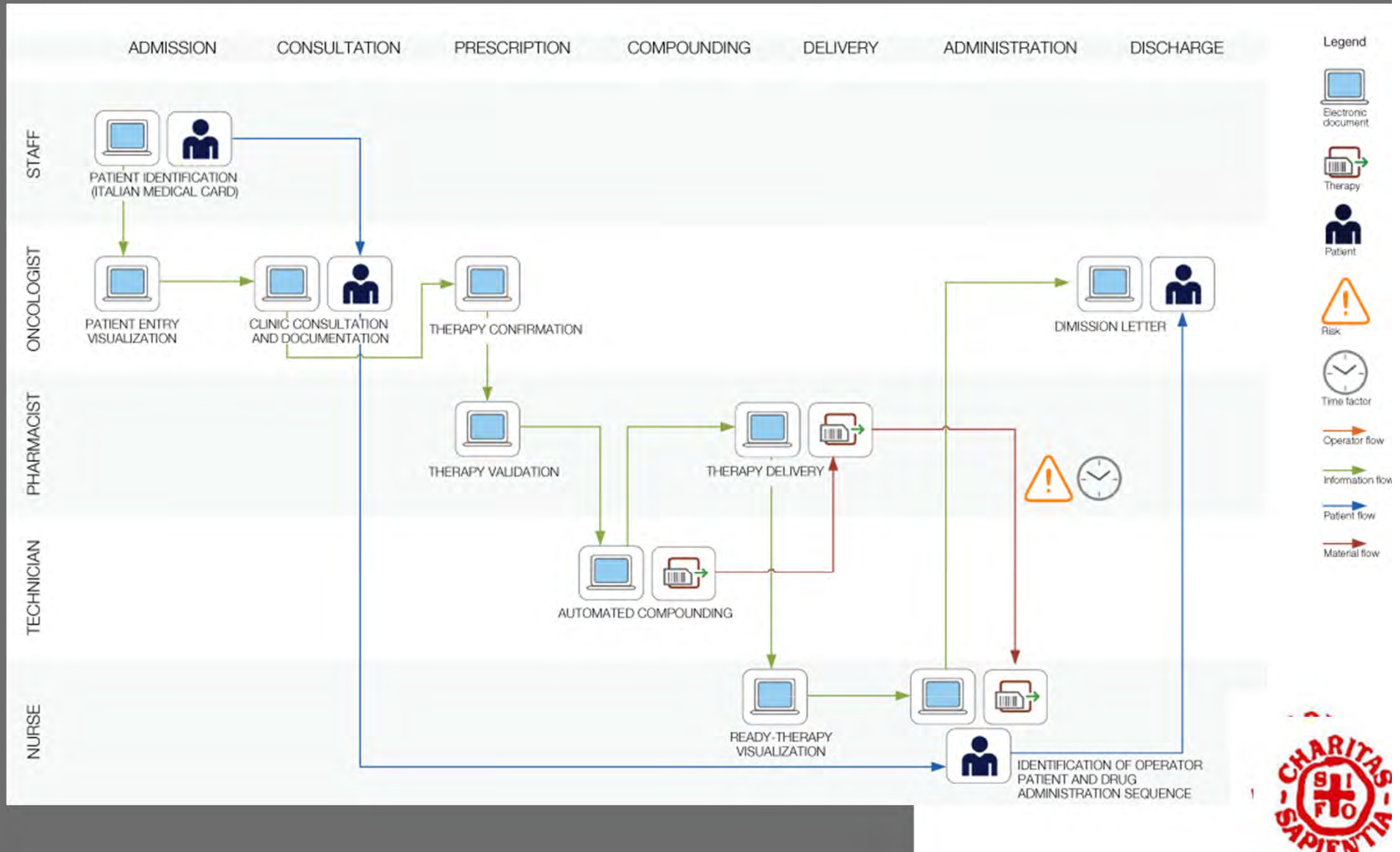
18/11/2013 9.08.36

Premessa - Normativa - **Centralizzazione** - Conclusioni

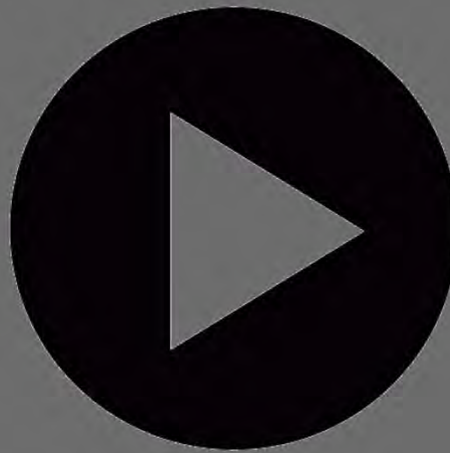
Implementation of a high technology robotic system into the oncology drug compounding laboratory and integration with the electronic health record for a safe onco-hematology workflow

*Andrea Marinozzi, PharmD
Ancona University Hospital - Italy*





Safe and integrated onco-hematology workflow



2 min. video on the
current workflow

Il Laboratorio U.Ma.C.A.



Premessa - Normativa - Centralizzazione - **Conclusioni**

CONCLUSIONI

- La notevole ricerca dell'industria farmaceutica e l'attenzione dell'opinione pubblica verso le patologie onco-ematologiche, hanno fatto sì, che gli organi che vigilano sulla salute umana emanassero aggiornate ed attuali disposizioni per la tutela del paziente e dell'operatore sanitario che lo assiste in ogni suo processo;
- La Centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antitumorali è una fase necessariobbligatoria per la corretta logistica, gestione, allestimento e consegna al paziente di un preparato antitumorale idoneo e di qualità; nonché un recupero di risorse umane ed economiche
- La figura del farmacista riveste un ruolo fondamentale e centrale in tutto il processo di Centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antitumorali; una continua formazione e informazione di tutto il personale, è indispensabile per mantenere quel necessario sistema di qualità che domina tutte le fasi dell'intero flusso di lavoro nella complessa attività onco-ematologica.

Premessa - Normativa - Centralizzazione - **Conclusioni**

Grazie alla squadra!



Grazie per l'attenzione e buon lavoro!

a.marinozzi@ospedaliriuniti.marche.it