



SIFO

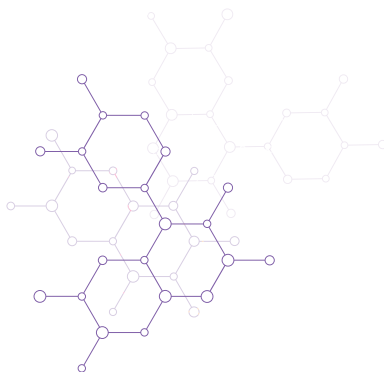
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie

REQUISITI PER I LABORATORI DI GALENICA

a cura dell'Area scientifico-culturale SIFO Oncologia e
dell'Area scientifico-culturale SIFO Galenica Clinica,
con la collaborazione dell'Area scientifico-culturale SIFO Malattie Metaboliche,
Malnutrizione e Nutrizione Clinica e di ASCCA,
Associazione per lo Studio e il Controllo della Contaminazione Ambientale

REQUISITI PER I LABORATORI DI GALENICA

a cura dell'Area scientifico-culturale SIFO Oncologia e
dell'Area scientifico-culturale SIFO Galenica Clinica,
con la collaborazione dell'Area scientifico-culturale SIFO Malattie Metaboliche,
Malnutrizione e Nutrizione Clinica e di ASCCA,
Associazione per lo Studio e il Controllo della Contaminazione Ambientale



“La nostra conoscenza si arricchisce ogni qualvolta
entra in contatto con altre conoscenze.”

Xavier Wheel



PREFAZIONE

Mi ha fatto molto piacere vedere lo sforzo che i colleghi delle Aree scientifico-culturali Oncologia e Galenica Clinica SIFO hanno fatto mettendo insieme esperienze e competenze per arrivare alla stesura della nuova edizione dei “Requisiti per i laboratori di galenica”.

Lo scopo del presente documento è quello di implementare un sistema di controllo (processo ciclico) dell'intero processo di produzione e manipolazione di farmaci per valutare l'efficacia di tutte le misure strategiche di monitoraggio impiegate per identificare, limitare e gestire il rischio residuo di contaminazione.

Lo sviluppo del documento si basa sulla conoscenza approfondita del processo e dei prodotti specifici, sulle conoscenze fondamentali di come produrre e lavorare in regime di sterilità e di qualità e infine sui controlli generali della contaminazione; tutti aspetti e requisiti fondamentali stabiliti e richiamati da numerose linee guida, regolamenti, norme UNI EN ISO e rapporti tecnici che indicano approcci all'avanguardia.

Nello specifico, il FARMACISTA OSPEDALIERO è chiamato, alla luce della normativa vigente, a produrre un documento legato al processo di produzione e manipolazione dei chemioterapici antitumorali eseguito presso l'Unità Farmaci Antitumorali (UFA) che deve essere conforme a quanto richiesto dall'ANNEX-1 delle GMP UE Edizione 2022.

Questo documento ha l'ambizione di diventare uno strumento pratico che raccoglie tutte le informazioni necessarie per i colleghi che devono dimostrare di avere ben chiaro cosa e come devono operare per soddisfare quanto ci viene richiesto dalla norma e dal senso di responsabilità che professionisti competenti devono conoscere.

Emanuela Omodeo Salè

PREFAZIONE

La SIFO ha da sempre dedicato la massima attenzione alla qualità dei preparati galenici oncologici e nutrizionali, quando ancora non erano definibili veri e propri “galenici magistrali”.

A partire dal 2002, con l’entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, tali preparati sono stati “assimilati” a galenici magistrali.

In quegli anni sono state pubblicate diverse norme che hanno favorito la nascita delle Unità di Manipolazione Chemioterapici Antiblastici (UMaCA), diventate poi Unità Farmaci Antiblastici (UFA), cioè delle vere e proprie officine di preparazione di medicinali personalizzati.

L’evoluzione normativa ci ha visto impegnati a trasformare questi laboratori “artigianali” in veri e propri laboratori, spesso certificati, in grado di rispettare i più alti standard qualitativi. Con l’entrata in vigore del Nuovo Annex 1 (2022), si è avvertita la necessità di revisionare e aggiornare gli standard tecnici SIFO in oncologia integrandoli con altre Norme attualmente in vigore a cui è fortemente richiesto di aderire per garantire la qualità, sicurezza ed efficacia delle terapie allestite.

L’Area scientifico-culturale SIFO Oncologia, in collaborazione con l’Area scientifico-culturale SIFO Galenica Clinica, attraverso il lavoro portato avanti da un gruppo di esperti e sotto il Coordinamento dei Responsabili di tali aree, ha realizzato questo importante strumento di lavoro mettendolo a disposizione di tutti i colleghi impegnati nei Laboratori di Galenica. Ritengo che gli Standard SIFO rappresentino quindi uno strumento indispensabile per tutte le Farmacie Ospedaliere impegnate nella preparazione delle terapie personalizzate che grazie alla generosità dei colleghi che lo hanno elaborato e grazie alla SIFO, è oggi a disposizione di tutti.

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

Alessandro D’Arpino



PREFAZIONE

La preparazione dei medicinali da parte delle farmacie è essenziale per garantire opportunità di cura a pazienti che altrimenti non troverebbero il farmaco più adatto alle loro esigenze.

Compito dei professionisti sanitari coinvolti nella cura dei pazienti è garantire una prestazione ottimale e in questo senso testi e manuali di supporto al professionista sono estremamente importanti, tanto più se oltre a essere redatti con competenza sono anche pensati in modo da essere facilmente usufruibili.

Questo è il caso. Il testo rende di facile accesso informazioni tecniche e normative, fondamentali per garantire sicurezza e qualità nei preparati.

La stesura di questo vademecum ha visto coinvolte le Aree scientifico-culturali di Oncologia, Galenica Clinica e Nutrizione Clinica di SIFO, che hanno contribuito con competenze specialistiche e altissime conoscenze delle problematiche del settore. Inoltre, prezioso è stato il supporto di Associazione per lo studio e il controllo della contaminazione ambientale (ASCCA) e di Società Italiana dei Farmacisti Preparatori (SIFAP), che hanno apportato contributi specifici della sanificazione ambientale e delle buone pratiche di preparazione.

Il vademecum è strutturato in tabelle sinottiche di facile consultazione, con contenuti esposti per punti e suddivisi per argomenti chiave, per consentire una ricerca rapida e mirata delle informazioni essenziali. Questa guida rappresenta un utile compendio che integra le Good Manufacturing Practices (GMP), l'Annex 1 delle GMP (per la produzione sterile) e le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale Italiana, XII edizione, con un approccio, ispirato agli standard di certificazione ISO, che consente di garantire tracciabilità e riproducibilità di processi di qualità.

La tracciabilità, elemento chiave secondo le certificazioni ISO, consente di monitorare ogni fase del processo, dal reperimento delle materie prime fino alla distribuzione del prodotto finale, supportando il controllo di qualità e la gestione delle eventuali non conformità. La riproducibilità è garantita attraverso linee guida dettagliate sia per la preparazione galenica sterile, con indicazioni su asepsi, sanificazione, gestione delle attrezzature e verifiche, sia per la preparazione non sterile, con un focus sulla manipolazione sicura e il controllo della qualità. In un contesto normativo in continua evoluzione, questo vademecum si propone come una risorsa affidabile e versatile, utile tanto nella formazione quanto nella pratica quotidiana. Con l'obiettivo di promuovere sicurezza e precisione, auspichiamo che questo testo possa rappresentare un riferimento prezioso per i professionisti della salute, favorendo elevati standard qualitativi e garantendo un servizio farmaceutico sicuro ed efficiente.

Paola Minghetti

INTRODUZIONE

PRINCIPI GENERALI

La buona pratica di preparazione dei medicinali in farmacia è basata sui seguenti principi generali:

- adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali, alla tipologia e al carico di lavoro svolto dalla farmacia;
- identificazione delle responsabilità;
- qualità delle materie prime;
- controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro;
- manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione;
- aggiornamento continuo e specifico del personale.

Le norme di seguito descritte si applicano alle preparazioni, magistrali o officinali, eseguite in farmacia, sia essa aperta al pubblico che ospedaliera laddove queste rappresentano l'unica possibilità terapeutica in tutti i casi in cui l'industria farmaceutica non è in grado di soddisfare una particolare esigenza prescrittiva.

Per quanto attiene ai requisiti relativi alle Sperimentazioni Cliniche si rimanda alla normativa specifica di settore.

PRESENTAZIONE

La preparazione dei medicinali in base alla PRESCRIZIONE del medico (preparato o formula magistrale) o in base alle indicazioni di una Farmacopea dell'Unione Europea (preparato o formula officinale) è una componente importante dell'esercizio della professione di Farmacista.

L'allestimento delle preparazioni galeniche, come indicato dalle Norme di Buona Preparazione (FU XII), deve rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità, e pertanto deve fare riferimento a un apparato documentale, scritto o su sistema informatico, redatto in modo chiaro per evitare ambiguità di interpretazione e che assicuri una rigorosa tracciatura di tutto il processo di lavorazione (locali, attrezzature, materie prime, preparati magistrali ed officinali).



A questo si affiancano gli aspetti relativi alla sterilità dei preparati (Annex-1) e alla protezione del personale da possibile esposizione a sostanze nocive per la salute, in particolare per i farmaci citotossici, che richiede un adeguato utilizzo di dispositivi di protezione individuale e la compilazione del Registro degli Esposti (Decreto legislativo 9 aprile 2008/81 (art. 243)). Infatti come previsto dall'Art. 224 del D.Lgs 81/2008 i rischi derivanti da agenti chimici pericolosi devono essere eliminati o ridotti al minimo mediante le seguenti misure:

- a) progettazione e organizzazione dei sistemi di lavorazione sul luogo di lavoro;
- b) fornitura di attrezzature idonee per il lavoro specifico e relative procedure di manutenzione adeguate;
- c) riduzione al minimo del numero di lavoratori che sono o potrebbero essere esposti;
- d) riduzione al minimo della durata e dell'intensità dell'esposizione;
- e) misure igieniche adeguate;
- f) riduzione al minimo della quantità di agenti presenti sul luogo di lavoro in funzione delle necessità della lavorazione;
- g) metodi di lavoro appropriati comprese le disposizioni che garantiscono la sicurezza nella manipolazione, nell'immagazzinamento e nel trasporto sul luogo di lavoro di agenti chimici pericolosi nonché dei rifiuti che contengono detti agenti chimici.

Il "Documento di Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario" approvato dalla conferenza Stato Regioni e pubblicato nella GU n. 236 del 7 ottobre 1999, identifica inoltre standard organizzativi e requisiti strutturali da adottare in ogni ospedale comprendendo la necessità di predisporre di una struttura centralizzata, isolata, chiusa, protetta, segnalata: l'Unità Farmaci Antitumorali (UFA), in grado di gestire in modo multidisciplinare ed integrato tutte le attività connesse alla manipolazione.

Questo documento si rivolge pertanto a Farmacisti che lavorano nell'ambito dei laboratori di Galenica Clinica e definisce i requisiti necessari ad assicurare l'allestimento di preparazioni galeniche, magistrali o officinali, tali da soddisfare da un lato le esigenze cliniche dei pazienti e dall'altro garantire gli aspetti di qualità, sicurezza, efficacia e tempestività di erogazione, che non dipendono soltanto dalla professionalità, dalla competenza tecnica dell'operatore, ma anche dall'accuratezza dell'organizzazione e dal costante controllo del sistema produttivo, nel rispetto della sicurezza degli operatori.

Significa quindi che è necessario imparare a gestire i rischi con un approccio “risk based” che rappresenta uno degli elementi fondamentali della norma ISO 9001:2015: quest’ultima revisione infatti rende la gestione dei rischi un requisito esplicito, calandola in ogni parte del documento in modo da assicurare che chi si occupa della stesura delle procedure applichi il “risk based thinking” fin dall’inizio.

Per tutti i processi aziendali diventa pertanto indispensabile l’analisi dei rischi e delle opportunità in funzione di fattori e condizioni interne ed esterne che possono influire sul raggiungimento dei risultati attesi (ad esempio: modifiche dell’assetto delle Aziende Sanitarie in seguito alle unificazioni, con conseguenti passaggi di responsabilità e competenze). Gestire il rischio vuol dire anche agire per un miglioramento permanente e le competenze del personale rappresentano, in questo senso, un elemento chiave.

L’ASC (Area scientifico-culturale) Oncologia e Galenica Clinica SIFO hanno raccolto il bisogno di molti Farmacisti di riprendere e aggiornare la precedente revisione degli standard tecnici SIFO Oncologia, alla luce delle novità normative in materia di preparazioni sterili (Annex 1 in vigore da agosto 2023).

Come gruppo siamo fermamente convinti che la SIFO abbia il compito di promuovere, sostenere e realizzare progettualità e documenti che siano un punto di riferimento per tutti coloro che lavorano e rendono disponibili le loro conoscenze nel campo della Farmacia Clinica e che mostrano una crescente attenzione come soci al miglioramento continuo della qualità dei processi a maggiore rilevanza per le attività farmaceutiche definendo i requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnologici, senza dimenticare l’aspetto di protezione dei lavoratori (DL.vo 81/2008).

MATERIALI E METODI

L’aggiornamento della normativa richiede necessariamente al Farmacista che lavora in un laboratorio galenico una costante revisione delle procedure.

Lo scopo di questo progetto è stato quello di rivedere i requisiti necessari a garantire una produzione galenica di qualità, rispondente alle attuali normative in ambito di sicurezza e tracciabilità del prodotto allestito.

Il Progetto, iniziato nell’anno 2022, ha impegnato molti professionisti esperti che operano su tutto il territorio nazionale che si sono confrontati e hanno dibattuto sui numerosi



argomenti trattati utilizzando, oltre alle fonti normative e bibliografiche, anche la raccolta di informazioni provenienti da survey tra i soci SIFO e corsi di formazione specifici per addetti alle preparazioni galeniche e loro esperienze. I confronti avvenuti attraverso i molti incontri virtuali sono stati utili a costruire il documento, selezionando gli aspetti normativi più rilevanti sia a livello nazionale che internazionale e laddove non presenti, strutturando requisiti specifici come gruppo di lavoro ASC Oncologia.

Il risultato finale è un manuale in cui sono esposti per punti tutti i requisiti necessari alla gestione del laboratorio; il testo è stato costruito appositamente in un formato tabellare così che il lettore possa trovarvi risposte immediate grazie all'applicazione di ricerche rapide (ad es. tramite filtri). Tale formato sarà sicuramente utile al Farmacista anche come check list per la predisposizione di schede di valutazione del livello di adeguamento strutturale e organizzativo del proprio laboratorio oltre che per la formazione del personale o per un'autovalutazione rispetto a quanto richiesto dalla normativa e per la conseguente predisposizione di piani di miglioramento.

Come punto di partenza dopo molti anni di esperienza maturata nel settore galenico e considerando che la qualità del servizio erogato è una questione che riguarda tutta la collettività, il documento è pensato per essere arricchito in futuro con nuovi suggerimenti e nuove collaborazioni, lasciando che il pensiero che ci unisce sia proprio che "La nostra conoscenza si arricchisce, ogni qual volta entra in contatto con altre conoscenze".

Elisabetta Rossin (Coordinatrice ASC Oncologia)

e

Davide Zanon (Coordinatore ASC Galenica Clinica)

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti professionisti coinvolti e impegnati nello sviluppo del Progetto “Requisiti per i Laboratori di Galenica” e nella realizzazione di questa pubblicazione.

Un particolare ringraziamento è rivolto a:

- al Responsabile del CURF che ha collaborato con puntuali integrazioni necessarie a completare il documento;
- ai farmacisti coinvolti nel Progetto Nazionale che con grande professionalità e competenza hanno reso possibile il raggiungimento dell’obiettivo condiviso tra le Aree scientifico-culturali SIFO Oncologia e Galenica;
- ai farmacisti dell’area scientifico-culturale SIFO Malattie Metaboliche, Malnutrizione e Nutrizione Clinica: Emilia Falcone, Emanuela Andresciani, Angela Maria Felicità Garzone;
- ai Soci ASCCA che con l’interesse dimostrato, sia nelle fasi di revisione delle bozze sia nella fase di stesura definitiva del Documento, hanno contribuito a rafforzare la collaborazione tra le due società scientifiche.



AUTORI

Area scientifico-culturale SIFO Oncologia

Elisabetta Rossin
Costantino Jemos
Caterina Donati
Nicoletta Jannitti
Antonio Serafini
Alice Ballerio
Alessandra Riva
Massimo Boni
Alberto Vergati
Marianna Veraldi
Paolo Amari

Area scientifico-culturale SIFO Galenica Clinica

Davide Zanon
Gabriele Bagaglini
Nicola Nigri

ASCCA Associazione Controllo e Contaminazione Ambientale

Antonio Armenante
Andra Cenni
Riccardo Damasco
Vincenzo Iaconianni
Leonello Sabatini

INDICE

1. GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA _____

- 1.1 Responsabilità
- 1.2 Pianificazione
- 1.3 Documentazione
- 1.4 Sistema informatico e registrazioni elettroniche
- 1.5 Manuale qualità
- 1.6 Sistema di controllo dei documenti
- 1.7 Procedure

2. PERSONALE _____

- 2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità
- 2.2 Procedure e istruzioni

3. LABORATORIO, ATTREZZATURE E CONTROLLI, STRATEGIE DI PREVENZIONE E MISURE DI PROTEZIONE DELL'OPERATORE _____

- 3.1 Caratteristiche del laboratorio
- 3.2 Gestione delle emergenze
- 3.3 Apparecchiature
- 3.4 Controlli periodici
- 3.5 Monitoraggio in continuo
- 3.6 Strategie di Prevenzione e Misure di Protezione dell'operatore

4. DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA _____

- 4.1 Locali (e attrezzature)
- 4.2 Materie prime
- 4.3 Preparati magistrali e officinali

5. MATERIE PRIME E SPECIALITÀ MEDICINALI - GALENICI INDUSTRIALI _____

- 5.1 Scelta dei preparati da utilizzare ai fini dell'allestimento
- 5.2 Qualifica dei fornitori
- 5.3 Conservazione materie prime
- 5.4 Controlli qualità materie prime

6. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE _____

- 6.1 Istruzioni
- 6.2 Controlli
- 6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione

7. CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO _____

- 7.1 Controlli di qualità
- 7.2 Responsabilità dei controlli
- 7.3 Controlli sul prodotto finito
- 7.4 Controlli sulle forme farmaceutiche a dose unica
- 7.5 Controlli sulle soluzioni
- 7.6 Controlli sulle sospensioni
- 7.7 Controlli sui preparati officinali
- 7.8 Preparazione e controlli siringhe di Bevacizumab Intravitale
- 7.9 Metodi



8. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

- 8.1 Contenitore primario
- 8.2 Etichettatura

9. RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA

- 9.1 Trasporto
- 9.2 Confezionamento trasporto esterno
- 9.3 Confezionamento trasporto interno
- 9.4 Procedura in caso di emergenza tecnologica
- 9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura

10. OPERAZIONI DI CHIUSURA

- 10.1 Operazioni di chiusura

11. STABILITÀ DEL PREPARATO

- 11.1 Stabilità del preparato

12. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI

- 12.1 Garanzia della sterilità
- 12.2 Ambienti di preparazione
- 12.3 Ingresso ai locali
- 12.4 Caratteristiche delle strutture e impianti
- 12.5 Addestramento del personale
- 12.6 Vestizione
- 12.7 Pulizia e disinfezione
- 12.8 Convalida del processo di allestimento (Media Fill)
- 12.9 Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche e delle sostanze per uso farmaceutico non sterili

13. SOFTWARE GESTIONALI

- 13.1 Caratteristiche dei software
- 13.2 Validazione del software
- 13.3 Gestione utenti
- 13.4 Sicurezza
- 13.5 Software training
- 13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica

14. CONTRATTI ESTERNI

- 14.1 Farmacie Ospedaliere
- 14.2 Certificazioni necessarie
- 14.3 Requisiti per l'approvvigionamento

15. GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

- 15.1 Strumenti di gestione
- 15.2 Pianificazione e gestione dei programmi di audit

16. RECLAMI E DIFETTI

- 16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti

RIFERIMENTI NORMATIVI

1. D.Lgs 81/08 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro
2. NBP FU XII ed. Norme di Buona Preparazione- Farmacopea Italiana edizione vigente
3. FU: requisiti richiesti dalla monografia sostanze per uso farmaceutico (n. 2034) richiamata al DM 17 maggio 2018
4. Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work, 2023
5. Linea Guida SIFO “Preparazione di siringhe di Bevacizumab Intravitale” (rev 00 del 20/09/2014).
6. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)
7. Position Paper SIFAP-SIFO: Formule Magistrali (Rev. 2019)
8. Raccomandazione Ministeriale n°7 Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica – Marzo 2008
9. Raccomandazione Ministeriale per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n°14)
10. Requisiti e Standard per le Unità Farmaci Antiblastici (UFA) della Regione Sicilia, 2018 (Standard UFA Regione Sicilia)
11. Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)
12. Standard ISO 9241-11 Ergonomic requirements for office work with visual display terminals- Guidance on usability (ISO 9241-11)
13. The European Statements of Hospital Pharmacy, 2014 (EAHP)
14. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)
15. UNI EN ISO 9001:2015
16. DIN 12980:2005
17. DIN EN 12479:2002-09
18. Parte 11 ISO 14644-2:2019 EN 17141 14644-3:2019
19. UNI EN ISO 14644-7:2005
20. UNI EN 12469 (Annex J)
21. ISO 14644
22. COMUNICATO ISPETTORATO GCP AIFA: UTILIZZO DEI SISTEMI ELETTRONICI NELL'AMBITO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI 2023
23. Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023
24. GAMP: Good Automated Manufacturing Practice 2008



25. Documento Italiano di Consenso “GESTIONE DEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza – SIFO Aprile 2017
26. Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016
27. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human use-Annex 13 Investigational medicinal products.
28. PDA TR70
29. Directive 2004/37/EC of the European Parliament
30. Direttiva 2022/431/UE
31. Regolamento UE 2016/425
32. Ispels, Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antiblastici (2010)
33. Sistema di prevenzione e protezione nelle strutture sanitarie per i farmaci pericolosi non oncologici (2021)
34. UNI EN 16523-1:2019
35. Gurusamy KS, Best LMJ, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussi eres JF. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD012860. DOI:10.1002/14651858.CD012860.pub2.
36. Tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali (GU n°250 del 25/10/2017).
37. D.Lgs. 219/2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano
38. Documento INAIL 2024 “Agenti cancerogeni e mutageni. Lavorare sicuri”
39. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici
40. Provvedimento 5.8.1999, “Documento di linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario” (repertorio atti n. 736)
41. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare Settings
42. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)



GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA

N° CAPITOLO	CAPITOLO 1
TITOLO DEL CAPITOLO	GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA
A cura di	ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	VINCENZO IACONIANNI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	I Sistemi Sanitari moderni sono impegnati a governare l'alta complessità derivante dai numerosi elementi umani e tecnologici che li compongono, orientando le attività verso standard di qualità in sintonia con le aspettative dei pazienti. Il miglioramento della qualità richiede necessariamente di porre attenzione ai temi della Sicurezza dei pazienti e di attuare misure di gestione del Rischio Clinico. La Sicurezza dei pazienti è una priorità che il nostro Servizio Sanitario si pone a garanzia della qualità ed equità delle cure prestate su tutto il territorio nazionale. Il sistema di controllo attraverso il quale viene gestita la qualità è generalmente chiamato Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ). La complessità e la formalizzazione del sistema di assicurazione della qualità dipendono dalla tipologia e dal carico di lavoro della farmacia. Comunque la farmacia nella quale si eseguono preparazioni deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo. La gestione della qualità in farmacia si basa essenzialmente su tre strumenti: responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività. RESPONSABILITÀ Il Farmacista titolare o direttore è il responsabile generale. È altresì responsabilità del Farmacista titolare o direttore fare in modo che le attività di preparazione e il normale servizio ai pazienti non si ostacolino a vicenda. Le attività da considerare critiche per il livello di qualità della farmacia devono essere sempre effettuate sotto il controllo di un responsabile. PIANIFICAZIONE La pianificazione delle attività della farmacia in funzione degli obiettivi di qualità è essenziale ed è una attribuzione tipica della dirigenza della farmacia. Tuttavia la pianificazione deve essere integrata a tutti i livelli nelle attività della farmacia, dal magazzino all'archivio. L'efficacia della pianificazione è direttamente correlata all'efficienza con cui la farmacia è in grado di rispondere anche alle richieste che per loro natura non possono essere facilmente programmate.
--	--

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ La Farmacia deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate, che possono essere in forma cartacea e/o elettronica. Nel caso in cui siano solo in forma elettronica, le procedure devono essere comunque di facile accesso al personale addetto. L'attività connessa con la preparazione dei medicinali sia direttamente che indirettamente (per esempio: attribuzione delle mansioni, acquisti, immagazzinamento, archiviazione) deve essere documentata e l'archivio che contiene la documentazione deve essere efficacemente protetto.
--	---



1. GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA

1.1 Responsabilità	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n.14)	In relazione alla Raccomandazione n. 14 del Ministero della Salute, "(...) la preparazione di farmaci antiblastici per somministrazione parenterale, con personalizzazione e diluizione della dose su prescrizione medica, è una preparazione galenica magistrale sterile, regolamentata dalle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana e deve essere allestita sotto la responsabilità del Farmacista, che garantisce la qualità e la sicurezza della terapia preparata". Sempre secondo quanto indicato dalla suddetta Raccomandazione, tale preparazione deve essere effettuata esclusivamente in ambiente centralizzato, denominato UFA (Unità Farmaci Antiblastici), ubicato preferibilmente nella Farmacia Ospedaliera e in ogni caso sotto il coordinamento e la responsabilità del Farmacista Ospedaliero.
1.1 Responsabilità	NBP FU XII ed.	Il Farmacista titolare o direttore è il responsabile generale. All'interno della gestione della qualità, ha le seguenti responsabilità: • definire gli obiettivi e la politica della qualità della farmacia; • assicurare le risorse necessarie per raggiungere e mantenere il livello di qualità stabilito; • assegnare le responsabilità per le attività critiche; • riesaminare periodicamente il sistema per assicurare che gli obiettivi siano definiti in modo adeguato. Per risultare adeguato alla fabbricazione di medicinali, il sistema di assicurazione della qualità DEVE prevedere che esistano disposizioni SCRITTE atte a garantire (nei limiti del possibile) che i medicinali siano immagazzinati, distribuiti e successivamente maneggiati in modo da mantenerne inalterata la qualità per tutto il loro periodo di validità.
1.1 Responsabilità	NBP FU XII ed.	Il sistema di assicurazione della qualità deve essere documentato ed approvato dal titolare o dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato.
1.1 Responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Tutte le attività di allestimento di preparazioni magistrali sterili e/o contenenti principi attivi pericolosi secondo le tabelle del NIOSH sono considerate ad alto rischio.

1.1 Responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Tutta la gestione del sistema Qualità della Struttura Semplice o Complessa a cui afferisce l'UFA, dovrebbe preferenzialmente essere certificata secondo la normativa degli enti di Certificazione e Accreditamento.
1.1 Responsabilità	UNI EN ISO 9001:2015	L'Alta Direzione, a intervalli pianificati, DEVE riesaminare il Sistema di Gestione per la Qualità dell'Organizzazione, per assicurarne la continua idoneità, adeguatezza ed efficacia, nonché l'allineamento agli indirizzi strategici dell'Organizzazione. Il Riesame di Direzione è pianificato e condotto prendendo in considerazione: a) lo stato delle azioni derivanti da precedenti Riesami di Direzione; b) i cambiamenti nei fattori esterni e interni che sono rilevanti per il Sistema di gestione per la Qualità; c) le informazioni sulle prestazioni e sull'efficacia del Sistema di Gestione per la Qualità, compresi gli andamenti relativi: 1) la soddisfazione del cliente e alle informazioni di ritorno dalle parti interessate rilevanti; 2) la misura in cui gli obiettivi per la qualità sono stati raggiunti; 3) le prestazioni di processo e conformità di prodotti e servizi; 4) le non conformità e le azioni correttive; 5) i risultati del monitoraggio e della misurazione; 6) i risultati di audit; 7) le prestazioni dei fornitori esterni. d) l'adeguatezza delle risorse; e) l'efficacia delle azioni intraprese per affrontare i rischi e le opportunità; f) le opportunità di miglioramento. Gli output del Riesame della Direzione comprendono decisioni e azioni relative a: a) opportunità di miglioramento; b) ogni esigenza di modifica al Sistema di Gestione per la Qualità; c) risorse necessarie. L'Organizzazione conserva informazioni documentate quale evidenza dei risultati dei Riesami di Direzione.
1.1 Responsabilità	UNI EN ISO 9001:2015	La Politica per la Qualità: a) è disponibile e mantenuta come informazione documentata; b) è comunicata, compresa ed applicata all'interno dell'Organizzazione.



1.1 Responsabilità	UNI EN ISO 9001:2015	L'Alta Direzione assicura che le responsabilità e le autorità per i ruoli pertinenti sono assegnate, comunicate e comprese nell'ambito dell'Organizzazione. L'Alta Direzione assegna le responsabilità e autorità per: a) assicurare che il Sistema di Gestione per la Qualità sia conforme ai requisiti della Norma Internazionale; b) assicurare che i processi producano gli output attesi.
1.2 Pianificazione	NBP FU XII ed.	La pianificazione delle attività della Farmacia in funzione degli obiettivi di qualità è essenziale ed è una attribuzione tipica della dirigenza della Farmacia. La pianificazione deve essere integrata a tutti i livelli nelle attività della Farmacia, dal magazzino all'archivio.
1.2 Pianificazione	The European Statements of Hospital Pharmacy, 2014 (EAHP)	I Farmacisti ospedalieri devono assicurare che sia impiegato un sistema appropriato per il controllo e la verifica della qualità, nonché per la tracciabilità dei farmaci e dei preparati galenici. I Farmacisti DEVONO assicurare lo sviluppo di strategie appropriate per la garanzia di qualità dei farmaci utilizzati, il che permetterebbe di individuare meglio gli errori e le priorità di miglioramento.
1.2 Pianificazione	The European Statements of Hospital Pharmacy, 2014 (EAHP)	I Farmacisti ospedalieri dovrebbero assicurare che gli ospedali affidino la CERTIFICAZIONE delle procedure di gestione dei farmaci a un organismo esterno di valutazione della qualità, e diano seguito ai riscontri ricevuti al fine di migliorare la qualità e la sicurezza delle citate procedure.
1.2 Pianificazione	ASC ONCOLOGIA	Deve essere individuato il RQSP (responsabile qualità e sicurezza paziente) che sovrintende il processo ed è responsabile della qualità e sicurezza paziente.
1.2 Pianificazione	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione determina i rischi e le opportunità* che è necessario affrontare per assicurare che il Sistema di Gestione per la Qualità possa conseguire i risultati attesi. Le azioni intraprese per affrontare i rischi e le opportunità DEVONO ESSERE proporzionate al potenziale impatto sulla conformità dei prodotti e servizi. *Nota 1: le opzioni per affrontare i rischi e opportunità possono comprendere: - evitare il rischio; - assumersi il rischio per cogliere una opportunità; - rimuovere la fonte del rischio; - modificare le probabilità o le conseguenze del rischio; - condividere il rischio; - mantenere il rischio sulla base di una decisione informata.

		Nota 2: le opportunità possono comprendere l'adozione di nuove prassi, il lancio di nuovi prodotti, l'apertura verso nuovi mercati, l'indirizzarsi a nuovi clienti, la creazione di partnership, l'utilizzo di nuove tecnologie ed altre possibilità desiderabili e praticabili per affrontare le esigenze dell'Organizzazione o dei clienti.
1.2 Pianificazione	UNI EN ISO 9001:2015	L'organizzazione promuove l'utilizzo dell'approccio per processi e del risk-based thinking. L'organizzazione dispone di un documento che renda evidenza che sono stati affrontati i rischi e le opportunità.
1.2 Pianificazione	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n.14)	Strumenti di prevenzione e controllo La Direzione Sanitaria/Aziendale deve adottare strumenti di prevenzione e controllo per la prevenzione degli errori in terapia che vanno condivisi e diffusi a tutti gli operatori sanitari, tra cui: a) Studio e analisi dei rischi esempio FMECA (Failure Mode and Critical Effect Analysis), HCCP b) Sistemi per la segnalazione di eventi avversi e near miss. In tutte le Strutture sanitarie va implementato un sistema strutturato di raccolta spontanea di eventi avversi allo scopo di predisporre idonee misure preventive dopo appropriata analisi. c) Audit clinici. E' altresì necessario che siano condotti Audit clinici per la valutazione dei processi al fine di mettere in atto adeguate azioni correttive e/o di preventive. d) Check list anche attraverso strumenti automatizzati. Per garantire che siano raggiunti gli obiettivi di sicurezza prefissati è consigliato (dalla prescrizione alla somministrazione) l'uso delle checklist, che devono essere validate prima dell'utilizzo in funzione del processo da sottoporre a controllo.
1.2 Pianificazione	ASC ONCOLOGIA	La gestione del rischio può essere applicata ad una intera organizzazione, alle sue numerose aree e livelli o a specifiche funzioni, progetti ed attività, attraverso l'approccio descritto nella norma internazionale UNI ISO 31000:2018.
1.2 Pianificazione	Position Paper SIFAP-SIFO: Formule Magistrali (Rev. 2019)	Il preparato magistrale DEVE essere allestito solo dopo una attenta valutazione del rischio, a garanzia della qualità, sicurezza, efficacia del prodotto, in accordo all'albero decisionale proposto dal "Position Paper - Formule Magistrali".



1.2 Pianificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	I processi, le attrezzature, gli impianti e le attività di produzione devono essere gestiti in conformità con i principi della gestione del rischio e qualità (QRM); in primo luogo deve essere considerata una progettazione appropriata dell'impianto aia, delle attrezzature e dei processi, dall'implementazione di procedure ben progettate e infine dall'applicazione di sistemi di monitoraggio. L'aiuto concreto per applicare al meglio una politica di qualità è la realizzazione di una solida e concreta strategia di controllo della contaminazione (CCS) che possa guidare il continuo miglioramento dei metodi di preparazione dei prodotti sterili. La CCS deve essere periodicamente riesaminata e deve includere tutta una serie di elementi base del processo: Progettazione, Locali e attrezzature, Personale, Materie prime, Gestione del rischio di processo, Convalida del processo, Pulizia e disinfezione, Vestizione, Manutenzioni, Sistemi di monitoraggio, Meccanismi di prevenzione e Miglioramento continuo.
1.3 Documentazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	I risultati della gestione del rischio DEVONO essere rivisti regolarmente come parte della gestione continua della qualità, durante il cambiamento, in caso di un problema emergente significativo e durante la periodica revisione della qualità del prodotto. Un efficace sistema di gestione del rischio è integrato in tutte le aree del ciclo di vita del prodotto con l'obiettivo di ridurre al minimo la contaminazione microbica e di garantire la qualità dei prodotti sterili. La gestione del Rischio DEVE essere documentata e dovrebbe includere la motivazione delle decisioni prese in relazione alla riduzione del rischio e all'accettazione del rischio residuo.
1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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 loro quantità, concentrazione o volume; - le soluzioni da utilizzare e loro quantità, concentrazione o volume; - i lotti delle specialità medicinali compresi i solventi di diluizione ed i dispositivi impiegati;

		- la data e ora di preparazione; - la data di somministrazione e la scadenza del preparato; - le informazioni necessarie per effettuare correttamente la preparazione; - eventuali note o avvertenze.
1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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, nel caso il software fosse temporaneamente non funzionante o nelle more della sua attivazione, è obbligatorio un doppio controllo sul calcolo effettuato.
1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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.
1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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.
1.3 Documentazione	ASC ONCOLOGIA	I fogli di lavoro devono essere conservati per almeno 6 mesi. I fogli di lavoro relativi a preparazioni ad uso sperimentale devono essere conservati in accordo a quanto previsto dal Protocollo Sperimentale e dalla normativa vigente in materia di Sperimentazioni Cliniche.
1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; D.Lgs 81/08	Registro degli esposti Deve essere mantenuto all'interno dell'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. DEVONO ESSERE INCLUSI 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 estratto dal Registro delle preparazioni o essere un registro a sè stante. Nota: esposto=personale che effettua la preparazione (tecnico preparatore); non esposto/parzialmente esposto=personale in turno di supporto.



1.3 Documentazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Devono essere conservati secondo le modalità suggerite negli STANDARD TECNICI DI GALENICA ONCOLOGICA SIFO: elenco degli schemi codificati, Elenco delle stabilità dei residui di preparazione e dei farmaci diluiti, Fogli di lavoro, Fogli di lavoro nell'ambito di protocolli sperimentali, Fogli di consegna, Registro delle preparazioni, Registro degli esposti, Descrizione delle modalità di diluizione per singolo principio attivo, Certificati di taratura/calibrazione degli strumenti/apparecchiature, Risultati dei controlli di prodotto a campione, Risultati dei controlli ambientali microbiologici/particellari, Risultati dei controlli ambientali di contaminazione chimica, Risultati del Media Fill, Convalide e Qualifiche di installazione, Report attività di pulizia, compresa tutta la documentazione che evidenzia l'attività svolta in outsourcing e i relativi controlli in capo all'organizzazione/Laboratorio.
1.3 Documentazione	Requisiti e Standard per le Unità Farmaci Antiblastici (UFA) della Regione Sicilia, 2018 (Standard UFA Regione Sicilia)	Nel caso di gestione informatica, viene assicurata la tracciabilità di eventuali correzioni e degli operatori che vi hanno provveduto.
1.3 Documentazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Tutta la documentazione inerente la formazione del personale , la revisione periodica delle conoscenze/capacità acquisite durante il training, eventuali aggiornamenti, compresa la regolarità dei controlli effettuati dalla medicina preventiva e la regolare iscrizione all'ordine professionale di appartenenza devono essere disponibili. Le persone responsabili della certificazione/rilascio di prodotti sterili hanno accesso adeguato alle informazioni sulla produzione e sulla qualità e devono possedere adeguate conoscenze ed esperienza in materia di produzione di prodotti sterili.
1.3 Documentazione	UNI EN ISO 9001:2015	Il Sistema di Gestione per la Qualità dell'Organizzazione comprende le informazioni documentate che l'Organizzazione ha determinato necessarie per l'efficacia del Sistema di Gestione per la Qualità; l'estensione delle informazioni documentate può variare da un'Organizzazione all'altra in base a: a) dimensione dell'Organizzazione e tipo di attività, processi, prodotti e servizi; b) complessità dei processi e delle loro interazioni; c) competenza del personale.

1.3 Documentazione	UNI EN ISO 9001:2015	INFORMAZIONI DOCUMENTATE Le informazioni documentate richieste dal Sistema di Gestione per la Qualità e da questa Norma Internazionale sono tenute sotto controllo per assicurare che: a) siano disponibili e idonee all'utilizzo dove e quando necessario; b) siano adeguatamente protette (es. da perdita di riservatezza, da uso improprio, da perdita di integrità).
1.3 Documentazione	UNI EN ISO 9001:2015	Le informazioni documentate di origine esterna, ritenute necessarie dall'Organizzazione per la pianificazione ed il funzionamento del Sistema di Gestione per la Qualità, sono identificate, per quanto appropriato, e tenute sotto controllo.
1.3 Documentazione	UNI EN ISO 9001:2015	Per tenere sotto controllo le informazioni documentate, l'Organizzazione intraprende le seguenti attività, per quanto applicabili: a) distribuzione, accesso, reperimento e utilizzo; b) archiviazione e preservazione, incluso il mantenimento della leggibilità; c) tenuta sotto controllo delle modifiche (per esempio il controllo delle versioni).
1.3 Documentazione	ASC ONCOLOGIA	Il titolare o il direttore della Farmacia nomina il responsabile dell'archivio . Il controllo della qualità presuppone che si provveda a redigere, manualmente e/o con appositi strumenti, documenti che possano dimostrare che tutti i campionamenti, le ispezioni e le procedure di controllo prescritte siano state effettivamente svolte. Qualunque deviazione va registrata integralmente ed esaminata.
1.3 Documentazione	NBP FU XII ed.	Il sistema di assicurazione della qualità necessita di una documentazione, scritta o su sistema informatico riguardante: - i locali; - le attrezzature; - le materie prime; - i preparati magistrali ed officinali.
1.4 Sistema informatico e registrazioni elettroniche	ASCCA	Per tutti i sistemi di registrazione elettronica critici sono previste politiche, procedure operative standard e elementi di sistema per mantenere l'accuratezza, l'integrità, l'identità e la riservatezza di tutti i record. L'accesso alle registrazioni elettroniche è limitato a PERSONE AUTORIZZATE.



		Il sistema di registrazione elettronica critica conserva identificatori unici. Le registrazioni devono essere protette per consentirne il recupero accurato e pronto per tutto il periodo di conservazione. Per tutti i sistemi critici di registrazione elettronica deve esistere un sistema alternativo per tutte le registrazioni elettroniche che consenta il funzionamento continuo nel caso in cui non siano disponibili sistemi critici di registrazione elettronica. Il sistema alternativo deve essere convalidato e il personale deve essere formato al suo utilizzo. Per tutti i sistemi di registrazione elettronica critici sono previste procedure operative standard scritte per la registrazione, la verifica e la revisione. È stabilito un metodo o il sistema prevede il riesame dei dati prima dell'accettazione finale. È stabilito un metodo o il sistema prevede l'identificazione inequivocabile della persona responsabile di ogni registrazione. Per tutti i sistemi critici di registrazione elettronica è prevista la possibilità di generare copie reali dei dati in formato sia leggibile dall'uomo che elettronico, idonee per l'ispezione e la revisione. Per tutti i sistemi critici di registrazione elettronica sono previste procedure e documentazione convalidate relative a: formazione e competenza continua del personale nell'uso dei sistemi; monitoraggio dell'integrità dei dati: backup regolare del sistema di registrazione elettronica; assegnazione del sistema di identificatori unici.
1.5 Manuale qualità	ASCCA	Il Piano di Gestione della Qualità include, o riassume e fa riferimento, al sistema completo per il controllo dei documenti. Devono essere identificati i tipi di documenti considerati e devono essere conformi ai requisiti del sistema di controllo dei documenti. I documenti controllati comprendono almeno: - politiche, protocolli, procedure operative standard e linee guida; - fogli di lavoro; - forme; - etichette. Devono essere presenti politiche o procedure operative standard per lo sviluppo, approvazione, implementazione, distribuzione, revisione e archiviazione di tutti documenti critici.

1.6 Sistema di controllo dei documenti	ASCCA	Il sistema di controllo dei documenti deve comprendere: - formato standardizzato per documenti critici; - assegnazione di un identificatore numerico o alfanumerico e di un titolo a ciascuna versione documentale regolamentata all'interno del sistema; - un sistema per l'approvazione dei documenti, compresa la data di approvazione, la firma di approvazione individuale e la data di entrata in vigore; - un sistema per proteggere i documenti controllati da accidentali modifiche o modifica non autorizzata; - revisione dei documenti controllati almeno ogni due (2) anni; - sistema per il controllo delle modifiche dei documenti che include una descrizione la modifica, la versione, la firma di approvazione individuale, approvazione, date, comunicazione o formazione sul cambiamento, se del caso, data di entrata in vigore e data di archiviazione; - archiviazione di documenti controllati, le date di utilizzo incluse e la loro sequenza storica per un minimo di dieci (10) anni dall'archiviazione o secondo la politica governativa o istituzionale, a seconda di quale è più lungo; - un sistema per il ritiro di documenti obsoleti per prevenire uso involontario.
1.7 Procedure	ASCCA	All'interno del Sistema Qualità devono essere presenti le seguenti procedure: - gestione degli audit; - gestione delle non conformità; - introduzione di nuovo personale; - formazione del personale; - valutazione delle competenze; - gestione della documentazione; - gestione dei reclami.





PERSONALE

N° CAPITOLO	CAPITOLO 2
TITOLO DEL CAPITOLO	PERSONALE
A cura di	MASSIMO BONI, ALICE BALLERIO, ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI, CATERINA DONATI, ALESSANDRA RIVA

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Nel laboratorio della Farmacia si allestiscono diverse tipologie di preparati galenici, sia sterili che non sterili. Le preparazioni si differenziano inoltre a seconda delle materie prime manipolate, che possono essere tossiche oppure non tossiche per l'operatore che le manipola. Per tali motivi le nozioni fondamentali delle quali deve essere in possesso il personale, includono la tecnica farmaceutica, la tecnica asettica, cenni sulla chimica delle materie prime utilizzate e conoscenza della loro tossicità, la sicurezza in laboratorio, la pulizia, la taratura degli strumenti, ecc... Uno dei punti fondamentali per ottenere una preparazione galenica di qualità garantita è rappresentato dal "personale", il quale deve essere adeguatamente formato, istruito, tirocinato ed è necessario che la formazione ed il periodo di tirocinio effettuato siano documentati per iscritto. Il piano di formazione deve essere definito per iscritto. Inoltre uno degli strumenti sui quali si basa la gestione della qualità è la "responsabilità". Il Farmacista titolare o direttore assegna le responsabilità per le attività critiche, che devono sempre essere effettuate sotto il controllo di un responsabile. Il Farmacista preposto è responsabile dell'organizzazione e della supervisione delle attività necessarie per ottenere un prodotto di qualità, per garantire la sicurezza degli operatori e del paziente. Data la complessità dell'organizzazione e la necessità di operare con un sistema basato sulla qualità si raccomanda che il laboratorio di galenica clinica sia una "Struttura Semplice" con autonomia gestionale. Il personale che opera in un laboratorio di galenica clinica può includere tecnici di laboratorio biomedico, infermieri, Farmacisti assunti a tempo determinato, specializzandi e tirocinanti purchè sotto la responsabilità di un unico Farmacista. e comunque del Direttore di Farmacia. Tutto il personale, prima di accedere ai laboratori, deve essere formato sulle procedure del sistema della qualità, sul rischio chimico e di contaminazione ambientale e personale, sul risk management e deve avere compreso le mansioni affidate e assegnate per iscritto.
--	---



	La formazione del personale deve essere periodicamente rivalidata. Il numero degli operatori deve essere adeguato al carico di lavoro. Deve essere vietato l'accesso al laboratorio al personale non espressamente autorizzato: per quanto riguarda i visitatori occasionali, tecnici della manutenzione, operatori individuati per le pulizie, ecc, devono essere istruiti sul rischio, sulle modalità e le dotazioni obbligatorie per potere accedere ai locali.
--	---

2. PERSONALE

2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	RESPONSABILITÀ: il Farmacista è responsabile per lo sviluppo, l'organizzazione e la supervisione di tutte le attività relative alla preparazione di farmaci citotossici sterili ed è tenuto a garantire la sicurezza del personale. L'Unità Centralizzata dovrebbe essere preferibilmente una Struttura Semplice afferente alla Struttura Complessa di Farmacia.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA; D.Lgs 81/08	Considerato l'alto livello di rischio della Struttura, il Responsabile deve essere preferenzialmente identificato come Preposto per i conseguenti obblighi sulla sicurezza dettati dal Decreto Legislativo 81/2008.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Per ciascuna Struttura Semplice deve essere identificato un Responsabile Qualità e Sicurezza Paziente .
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	NBP FU XII ed.	Il responsabile di ciascuna preparazione è un Farmacista, il quale può fare eseguire, se le attività di preparazione sono significative nella Farmacia, parte delle operazioni più semplici e ripetitive da personale tecnico o tirocinante, purché autorizzato e sotto la sua supervisione e la sua responsabilità.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)	Sono ammessi in UFA i Farmacisti Ospedalieri specializzati, specializzandi, tecnici ed infermieri (inclusi quelli in formazione) che hanno raggiunto un livello di conoscenza e di pratica adeguato alle attività previste. Il personale deve essere competente nelle procedure di gestione della qualità e del rischio e deve essere coinvolto attivamente nel loro miglioramento.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Il piano formativo dei Farmacisti Specializzandi deve essere condiviso con il Responsabile della Struttura e, laddove necessario, integrato con la parte di formazione della Struttura.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Il piano formativo del personale tecnico e Farmacista tirocinante deve essere ben definito, verificato e conforme alla mansioni, al fine di assicurare qualità e sicurezza del preparato allestito.



2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il personale dell'UFA deve essere formato e addestrato sui sistemi di gestione della qualità e sul risk management (e incoraggiato a partecipare ai corsi aziendali nell'ambito di percorsi di certificazione), sulle normative nazionali e regionali, su stabilità e incompatibilità, sulla farmacia clinica, sulle tipologie di cancro e sulle opzioni terapeutiche, sulla patologia e sulle conseguenze delle variazioni di dosaggio, sulle sperimentazioni cliniche di farmaci oncologici, sul controllo di qualità.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Il personale deve essere formato e addestrato sui sistemi di gestione della qualità tramite definizione di procedure, pianificazione delle attività e documentazione delle stesse. Il personale deve essere competente nelle procedure di gestione della qualità e deve essere coinvolto attivamente nel loro miglioramento. Il numero degli operatori deve essere adeguato al numero degli allestimenti richiesti.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6) ; Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Deve essere disponibile un organigramma. Le persone in posizioni di responsabilità dovranno avere incarichi specifici, definiti per iscritto con la descrizione delle relative mansioni, e un'autorità adeguata per poterli svolgere. Esse potranno delegare i propri compiti a persone che dispongano di qualifiche soddisfacenti; non dovranno esserci lacune o sovrapposizioni inesplicitate nelle responsabilità del personale interessato.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	NUMERO DEGLI OPERATORI: il numero di operatori deve essere calcolato non solo sulla base del carico di lavoro ma anche in funzione della complessità organizzativa, tecnologica e logistica della Struttura. Il dimensionamento del personale potrebbe essere valutato attraverso l'utilizzo di un modello di simulazione (vedi ad es. "Il dimensionamento ottimale delle Unità Farmaci Antiblastici in condizioni di efficienza gestionale", HTA Focus Volume 6, n. 3 (2019); 99- 161) e con la consulenza di un Ingegnere gestionale Aziendale.

2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	NUMERO DEGLI OPERATORI: Solo il numero minimo di personale richiesto deve essere presente nelle camere bianche. Il numero massimo di operatori deve essere determinato, documentato e considerato durante le attività di qualifica partecellare/microbiologica e durante la qualifica iniziale dell'APS (Media Fill) in modo da non compromettere la garanzia di sterilità.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	"Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6); D.Lgs 81/08	Deve essere ridotto al minimo il numero del personale esposto. Gli operatori esposti devono essere sottoposti a controlli periodici (wipe-test e pad-test), in accordo con quanto disposto con la medicina del lavoro e RSPP. La programmazione dei controlli deve essere disponibile al Responsabile della Struttura in forma scritta e calendarizzata. L'esposizione del personale deve essere documentata per tipologia e quantità di farmaci movimentati e frequenza delle preparazioni.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Il personale afferente l'UFA deve essere informato sui rischi a cui è potenzialmente esposto e ne deve essere lasciata traccia documentale. La rivalutazione dei rischi deve essere effettuata periodicamente e comunque almeno una volta all'anno.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Relativamente al rischio chimico specifico, per gli aspetti di manipolazione e gestione in sicurezza, si deve far riferimento all'RCP.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	PAUSE DURANTE IL LAVORO Il personale non dovrebbe lavorare per più di 2 ore consecutive; quindi è raccomandata una pausa ogni 2 ore allo scopo di mantenere la concentrazione sulle attività da svolgere.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	La pausa a intervalli periodici deve essere garantita anche per i Farmacisti che lavorano nei Laboratori, in particolare nelle fasi più a rischio (ad esempio: validazione delle prescrizioni, inserimento di nuovi protocolli, acquisizione di nuovi farmaci, consulenza alle Unità Operative, valutazione delle sperimentazioni cliniche).



2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	ASC ONCOLOGIA	Devono essere periodicamente verificate le conoscenze e competenze del personale anche in relazione ai contenuti delle procedure afferenti al Sistema Qualità e ai codici di comportamento igienico-sanitario (ad es. nelle aree di preparazione è vietato mangiare, bere, masticare gomme, applicare cosmetici, indossare qualsiasi tipo di gioielli). Tali informazioni devono essere supportate da una specifica e chiara cartellonistica.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Il responsabile deve garantire che via sia sufficiente personale adeguatamente qualificato, formato ed esperto nella fabbricazione/manipolazione di prodotti sterili per garantire la conformità alle GMP.
2.1 Qualifiche, competenze e responsabilità	D.Lgs 81/08	Il personale deve utilizzare dispositivi di protezione individuali che soddisfino gli standard CE: guanti, camici/tute, dispositivo per le vie respiratorie, cuffie per barba/capelli, occhiali protettivi, copriscarpe.
2.2 Procedure e istruzioni	NBP FU XII ed.	Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto. Devono essere stabiliti dei programmi dettagliati che prevedano delle procedure di istruzione ai compiti specifici assegnati al personale che opera nel laboratorio, in particolare per quello la cui attività può influire sulla qualità dei medicinali preparati.
2.2 Procedure e istruzioni	ASC ONCOLOGIA	È necessario provvedere all'addestramento di tutto il personale i cui incarichi comportino l'ingresso nelle zone di produzione o nei laboratori di controllo (personale tecnico, di manutenzione e di pulizia). Oltre alla formazione di base riguardante la teoria e la pratica delle GMP il personale di nuova assunzione dovrà ricevere un adeguato addestramento ai compiti ad esso assegnati.
2.2 Procedure e istruzioni	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Occorre anche prevedere un addestramento continuo , la cui efficacia pratica andrà valutata periodicamente. Dovranno essere previsti programmi di addestramento approvati a seconda dei casi dal Responsabile della Struttura o da quello del controllo della qualità. I risultati dell'addestramento andranno registrati.

2.2 Procedure e istruzioni	NBP FU XII ed.	Le operazioni già convalidate che richiedano l'uso di mezzi meccanici o semiautomatici possono essere eseguite anche dal personale tecnico o da tirocinanti, sotto la responsabilità "in vigilando" del Farmacista. In ogni caso il personale tecnico e i tirocinanti possono essere adibiti solo a compiti ben individuati e limitati e devono essere debitamente istruiti nelle loro mansioni in modo da comprenderne l'importanza ai fini della qualità; i loro compiti devono essere precisi ed inequivocabili, dati per iscritto ed aggiornati se necessario.
2.2 Procedure e istruzioni	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Anche il personale esterno al laboratorio (ad es. manutenzione, ingegneri, tecnici, etc...) deve essere istruito e ricevere le dotazioni adeguate per la protezione quando accede ai laboratori. I visitatori e il personale non qualificato non dovranno essere ammessi nelle zone di produzione e di controllo della qualità. Qualora sia inevitabile farli accedere a tali zone essi dovranno essere informati in anticipo, in particolare per quanto riguarda l'igiene personale e gli indumenti protettivi prescritti.
2.2 Procedure e istruzioni	ASC ONCOLOGIA	Il personale che può accedere ai laboratori deve essere chiaramente identificato dall' organigramma aggiornato e da dedicata cartellonistica (in particolare per gli aspetti relativi ai rischi e alla sicurezza del personale).
2.2 Procedure e istruzioni	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	La qualità dei medicinali preparati in farmacia deriva dalla capacità e dalla specifica competenza del Farmacista addetto, il quale, pertanto, va incoraggiato ad approfondire le proprie conoscenze seguendo corsi di aggiornamento e seminari specifici, disponendo di testi scientifici e pubblicazioni tecniche che gli consentano una continua formazione post-universitaria e ricorrendo, se necessario, alla consultazione e al confronto con colleghi già esperti.
2.2 Procedure e istruzioni	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Tutto il personale, compresi quelli che eseguono la pulizia, la manutenzione, il monitoraggio e quelli che accedono alle camere bianche, devono ricevere una formazione regolare, la qualifica di vestizione e la valutazione nelle discipline pertinenti alla corretta fabbricazione di prodotti sterili. La formazione deve includere elementi di base della microbiologia e dell'igiene, con particolare attenzione alle pratiche in camera bianca, al controllo della contaminazione, alle tecniche asettiche e alla protezione dei prodotti sterili. Il livello di formazione deve essere basato sulla criticità della funzione e dell'area in cui il personale lavora.





LABORATORIO, ATTREZZATURE E
CONTROLLI, STRATEGIE DI PREVENZIONE E
MISURE DI PROTEZIONE DELL'OPERATORE

N° CAPITOLO	CAPITOLO 3
TITOLO DEL CAPITOLO	LABORATORIO, ATTREZZATURE E CONTROLLI, STRATEGIE DI PREVENZIONE E MISURE DI PROTEZIONE DELL'OPERATORE
A cura di	CATERINA DONATI, NICOLETTA JANNITTI, COSTANTINO JEMOS, ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	RICCARDO DAMASCO, ANTONIO ARMENANTE, LEONELLO SABATINI, ANDREA CENNI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Il capitolo descrive le specifiche dei locali di preparazione, le tecniche costruttive e i materiali previsti; sono individuate le caratteristiche e la posizione dei locali con funzione di filtro, spogliatoio, stoccaggio, attività logistica e amministrativa. La classificazione prevista per le varie aree è garantita dalla validazione iniziale e deve essere mantenuta tramite controlli periodici. Monitoraggi periodici sono programmati anche a garanzia della sicurezza dei preparati e della sicurezza dei lavoratori. Le caratteristiche delle cappe a flusso laminare verticale, degli isolatori, dei sistemi automatici, semiautomatici e assistiti di preparazione sono analizzate. L'uso crescente di farmaci biologici, apparentemente caratterizzati da minore pericolosità, deve essere considerato con attenzione per attuare un'appropriata strategia di prevenzione e idonee misure di protezione. In tale contesto è da osservare con estrema attenzione quanto delineato dalla vigente legislazione nazionale, i.e D.Lgs 81/08 e successive modifiche e integrazioni, (recepimento delle Direttive della UE in materia di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro), con particolare riferimento al Titolo IX (recepimento della Direttiva 98/24/CE e s.m.i., della Direttiva 2004/37/ CE e s.m.i., della Direttiva 1907/ 2006 / CE Reach), che impone di evitare l'esposizione ai farmaci sopra citati anche in assenza di dati scientifici in grado di evidenziare l'esatta tipologia di danno alla salute che si possa causare mediante l'esposizione. L'aggiornamento del documento INAIL "Agenti cancerogeni e mutageni. Lavorare sicuri" fornisce indicazioni solo per i chemioterapici antitumorali classificati dalla IARC come cancerogeni per i pazienti e gli utilizzatori professionali. Pur tuttavia, in attesa che nuove valutazioni definiscano il rischio occupazionale da manipolazione di anticorpi monoclonali, il
---------------------------------	---

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	principio di precauzione impone che nell’impiego degli anticorpi monoclonali si debbano adottare tutte le misure specifiche di prevenzione e protezione in completa conformità agli artt.225, 226, 229, 230 del Titolo IX Capo I D.Lgs. 81/08, come per gli agenti con riconosciuta attività cancerogena/mutagena; si ritiene infatti che, pur in assenza di informazioni connesse alle proprietà cancerogene/mutagene, il rischio chimico dei lavoratori sia da considerare sempre al di sopra del rischio irrilevante per la salute. Il NIOSH ha inizialmente incluso alcuni farmaci biotecnologici nell’elenco, periodicamente aggiornato, dei farmaci considerati pericolosi per i lavoratori esposti, per un aumentato rischio di incidenza di neoplasie o di progressione neoplastica, attraverso un meccanismo secondario, non genotossico ma epigenetico, dovuto alla loro azione farmacologica. Dall’esperienza con i citotossici tradizionali l’esposizione per via endovenosa o sottocutanea a cui segue una biodisponibilità significativa del prodotto può avvenire solo nel caso di iniezioni accidentali durante la sua manipolazione e si può affermare che il rischio per gli operatori derivi principalmente dalla inalazione dell’aerosol formatosi durante la preparazione o somministrazione dei mAbs. Bisogna tener conto anche delle modalità di preparazione e di impiego (per esempio: fiale multiprelievo, complessità dell’allestimento, aumentato rischio di errore di terapia, etc.). Pertanto il datore di lavoro e ogni attore della prevenzione dovranno sempre considerare con molta attenzione ogni innovazione tecnologica- attuale o futura- che si possa qualificare quale ulteriore o migliore tutela della salute, poiché essa dovrà essere attuata nello svolgimento delle attività sanitarie come indica la legislazione di riferimento tra gli adempimenti. Si precisa che il termine “qualificare” significa che l’innovazione tecnologica deve essere considerata come tale dagli organismi nazionali o internazionali di riferimento nel settore quale idonea misura di sicurezza per la tipologia di rischio individuata. Il capitolo descrive come importante misura di prevenzione e protezione l’utilizzo dei Closed System Drug Transfer Device (CSTD).

3. LABORATORIO, ATTREZZATURE E CONTROLLI, STRATEGIE DI PREVENZIONE E MISURE DI PROTEZIONE DELL'OPERATORE

3.1 Caratteristiche del laboratorio	Documento Italiano di Consenso "GESTIONE DEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza – SIFO Aprile 2017; D.Lgs 81/08	Sarà da ritenersi naturalmente appropriato il laboratorio o l'area di contenimento che un organismo nazionale, competente in materia, abbia qualificato come insieme di misure di sicurezza conformi ai disposti della vigente legislazione, i.e. D.Lgs 81/08 e s.m.i.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	NBP FU XII ed.	Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di stoccaggio, preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali. La zona destinata alla preparazione deve essere separata o deve avere la possibilità di essere isolata mediante una funzionale compartimentazione che ne impedisca l'attraversamento e costituita da partizioni rigide idonee all'utilizzo in ambito di produzione farmaceutica. Il laboratorio deve essere segnalato e devono essere presenti i cartelli di indicazione di pericolo in funzione del tipo di preparazioni che vi vengono allestite (rischio chimico, biologico). Le aree di immagazzinamento dovranno avere una capacità sufficiente a consentire di depositarvi in modo ordinato le varie categorie di materiali e di prodotti: materie prime e materiali di confezionamento, prodotti semilavorati, sfusi e finiti, nonché prodotti in quarantena, approvati, respinti, restituiti o richiamati.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASCCA	Il laboratorio deve essere allocato in zona non interessata dai percorsi del personale o di eventuali visitatori, se possibile in zona segregata. Pertanto il magazzino dovrà essere suddiviso in aree dedicate e controllate termicamente a seconda della tipologia di prodotto immagazzinata; deve, inoltre, essere prevista una zona di ingresso per l'accettazione dei materiali in arrivo.



3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	Deve essere prevista un' area dedicata allo sconfezionamento , valutando il rischio legato alla tipologia e al rischio specifico del farmaco.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Provvedimento n. 236 del 5 agosto 1999	Al fine di garantire un adeguato sistema di protezione per i soggetti che impiegano professionalmente sostanze pericolose negli ambienti sanitari, è opportuno prevedere l'istituzione di una specifica "Unità Farmaci Antitumorali – UFA" a cui viene affidato l'intero ciclo lavorativo : preparazione, trasporto, somministrazione, smaltimento, eliminazione dei contaminati, manutenzione degli impianti.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	NBP FU XII ed.	Durante l'attività di preparazione dei medicinali l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto a quel preciso compito (comunque tutta l'area di preparazione dovrebbe essere ad accesso controllato). È comunque importante consentire l'accesso all'area soltanto al personale abilitato e formato (operatori sanitari, personale delle pulizie, tecnici di manutenzione e assistenza tecnica ecc.), attraverso sistemi di controllo accessi a più livelli.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; NBP FU XII ed., ISO 14644-7 EucGMP	Gli ambienti di preparazione delle terapie devono essere separati dagli altri locali del laboratorio e dovranno essere classificati in conformità all'Annex 1 dell'EucGMP: in situazioni di non rispondenza agli standard che prevedono lavorazioni in cappe per citotossici equiparate alla classe A quando munite di flusso unidirezionale a protezione della apertura frontale, inserita in background di classe B, deve essere costituito un gruppo aziendale multidisciplinare (costituito da rappresentanti della Direzione Sanitaria, Risk Management, Ingegneria clinica, Farmacia, Ufficio Qualità, Medicina Preventiva, Ufficio Tecnico); il gruppo avrà il compito di condurre un'analisi del rischio, definire una gap analysis e predisporre un piano di miglioramento, contenente sia misure finalizzate alla mitigazione del rischio per il paziente e per l'operatore, nel breve termine, sia le misure correttive a medio e lungo termine. Le misure correttive, eventualmente anche strutturali, saranno pianificate dal gruppo multidisciplinare in un documento scritto, corredato di cronoprogramma.

		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 "alto rischio microbiologico" l'utilizzo di isolatori, in luogo di cappe per citotossici di grado A con background di classe B, o di appoggiarsi ad UFA dotate dei requisiti strutturali adeguati.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); NBP FU XII ed.; DIN 12980/EN 12479	Sintesi delle specifiche dei locali di preparazione con allestimento: - classificazione dei locali di background in base ai Gradi GMP; - specifica destinazione all'allestimento di preparati sterili in locali e/o aree differenziate per le tipologie di preparati con piano di prevenzione della cross contamination (farmaci a rischio chimico, biologico e farmaci non pericolosi); - 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; - prevedere una zona di decontaminazione posizionata in un'area adiacente l'area di preparazione dei farmaci citotossici o velocemente raggiungibile in caso di contaminazione, che deve essere dotata di lavaocchi e doccia a pedale (vietata la presenza di scarichi non sigillati in area Grado B); - superficie dell'area di background rispetto all' Area Classificata A (BSC) indicativamente è 16 m2 (50m3); - pulsante di emergenza ed uscite di sicurezza; - interfono e/o apparecchio telefonico o altro sistema di comunicazione adatto alla classificazione del locale; preferibilmente posto a filo delle pareti con continuità superficiale (a filo), che garantisca tenuta all'aria (senza fessurazioni, fori), funzionamento a "viva voce", perfettamente sanitizzabile e realizzato con materiali resistenti ai detergenti e sanitizzanti; - in termini di ricambi/h il valore di progetto deve essere definito in riferimento alla classificazione e verificato dal sistema di convalida dell'impianto in operation: bisogna garantire che la portata d'aria fornisca protezione del prodotto, del materiale che si sta manipolando e dell'operatore;



		- aria in uscita filtrata su filtro hepa H14 prima di essere espulsa (100%) in copertura. Il filtro deve essere inserito all'interno di un contenitore di sicurezza a contenimento (sistema Canister) a tutela degli operatori durante le fasi di manutenzione / sostituzione e contenere il filtro esausto come rifiuto speciale; - differenziale di pressione di almeno 10 Pa tra un locale e l'altro a differente classificazione ambientale; - l'intera installazione deve essere segregata dal resto dell'edificio in modo che agenti attivi non possano da essa uscire e trasmettersi ad altri reparti. Pertanto l'intera installazione deve prevedere che i locali di confino con l'ambiente esterno siano in depressione, ivi compresi i controsoffitti e le intercapedini di ripresa; - locale di preparazione in depressione di almeno 10 Pa relativamente al locale attraverso il quale si accede ad esso; - recovery time pari al tempo necessario per abbattere di un fattore 100 la contaminazione aerotrasportata; - microclima T° 22+/-1° C; UR 50+/-5% se non diversamente convenuto; - sistema di allarme visivo/sonoro per il controllo dei differenziali di pressione nelle aree critiche; - sistema di controllo visivo per la verifica di presenza di personale all'interno delle "zone critiche" (es. locale preparazione) costituito da vetrate complanari poste nelle pareti divisorie. È comunque consigliabile dotare l'area di di telecamere a circuito chiuso (soprattutto nel caso in cui non sussistesse la possibilità di inserire vetrate nelle pareti) che indirizzino le immagini in zone presidiate dal personale della sicurezza o di primo intervento. Anche in questo caso le telecamere dovranno essere idonee all'utilizzo in ambienti classificati e realizzate con componenti resistenti ai detergenti e sanizzanti.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	NBP FU XII ed.	Il laboratorio deve avere un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione, se necessario. Le condizioni ambientali come la luce solare, l'illuminazione, la temperatura, l'umidità, la ventilazione, ecc. devono essere appropriate e tali da non esercitare effetti negativi, direttamente o indirettamente, sulla preparazione dei medicinali e sul corretto funzionamento delle apparecchiature. Le condizioni ambientali devono poter essere controllate.

3.1 Caratteristiche del laboratorio	NBP FU XII ed.; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	La pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate di esecuzione e controllo, che garantiscano la massima igiene prevista e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente (VEDI CAPITOLO 6) secondo quanto previsto in merito alla contaminazione microbiologica delle superfici per i GRADI A,B,C,D dell'EucGMP. Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive e procedure operative.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASCCA	Le condizioni ambientali devono essere mantenute invariate rispetto a quelle di validazione dell'impianto.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	"UNI-ISO-EN 14644/2-4-5 "	Il laboratorio deve essere dotato di un adeguato sistema di monitoraggio e riqualifica periodica programmata secondo un razionale che massimizzi l'affidabilità della installazione.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	Particolare attenzione deve essere prestata a: tenuta delle porte, efficienza degli impianti e manutenzione delle superfici delle pareti, soffitti e pavimenti. Anche per questo aspetto deve essere definito un programma di manutenzione e riqualifica periodica.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	Nella progettazione della Clean Room dovranno essere utilizzate le più recenti tecniche costruttive del settore, volte a conferire all'insieme massima flessibilità gestionale, funzionalità, semplicità, affidabilità e performance. Il Fornitore, nello sviluppo della proposta, dovrà attenersi ai requisiti richiesti, ovvero utilizzare/installare: • componenti silicone-free, per evitare fenomeni di out-gassing fonte di contaminazione e danneggiamento dei dispositivi; • tenute a guarnizione, per consentire una rapida rimozione dei componenti per accesso, modifica, manutenzione delle aree; • materiali non friabili, ovvero componenti costruiti esclusivamente in alluminio e/o acciaio verniciato a polveri epossidiche e/o acciaio inox; • elettroventilatori di tipo direttamente accoppiati, per eliminare organi di trasmissione cinghia/puleggia, che garantiscono alta affidabilità di esercizio e bassa necessità di manutenzione;



		• setti fonoassorbenti rivestiti, per eliminare il rischio di contaminazione generata dall'invecchiamento della lana minerale, garantendo il prolungamento della vita dei filtri HEPA; • nota sulla resistenza e non propagazione incendi e resistenza ad acidi, solventi, biocidi ecc. e dovrà rispettare i requisiti di sicurezza imposti all'area di installazione.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	I materiali/componenti dovranno essere selezionati tenendo in considerazione quanto segue: • la Classe di contaminazione; • il recovery time; • affidabilità e mantenimento delle prestazioni nel tempo; • accessibilità e manutenzione; • flessibilità, espandibilità ed implementabilità delle aree; • effetti dovuti ad abrasioni ed impatti; • metodi e frequenze di pulizia e sanificazione; • corrosioni ed attacchi dovuti ad agenti chimici. Tutte le superfici che entrano a contatto con l'aria immessa in Clean Room possono, per loro natura o condizione, influenzare la qualità dell'aria stessa: per tale ragione tutti i materiali e le finiture delle superfici dei sistemi di ventilazione, delle controsoffittature, delle pareti, dei pavimenti ecc. devono essere specificatamente adeguati a tale scopo. Tutti i materiali devono essere idonei a frequenti cicli di pulizia e disinfezione ed avere superfici prive di asperità o porosità, spigoli vivi, fessure, anfratti o comunque volumi difficilmente raggiungibili per le normali operazioni di pulizia e sanitizzazione al fine di evitare ritenzioni di particolato o contaminazioni chimiche.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	Dovrà inoltre essere possibile monitorare e gestire tutti parametri critici, funzionali e gli allarmi della Clean Room da remoto tramite software dedicato.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA; ISO 14644/1/3/4	Sono a carico del Fornitore tutte le attività di avviamento, taratura e validazione e certificazione delle prestazioni della Clean Room: la validazione dovrà essere eseguita in ottemperanza alle norme ISO14644/1/3/4 vigenti. Il Fornitore dovrà produrre idonea documentazione di collaudo e di convalida. Quest'ultima parte documentale dovrà essere proposta, discussa e concordata con i responsabili della farmacia nell'ottica della definizione dei test da effettuare e dei limiti di accettabilità.

3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA; ISO 14644/1/2/3	Al termine dell'installazione e collaudo della Clean Room, a corredo della stessa dovrà essere fornita la seguente documentazione, sia in formato cartaceo che digitale: • dichiarazioni di conformità degli impianti alla regola d'arte; • dichiarazione di conformità alle norme e linee guida specifiche di settore ed alle norme tecniche indicate per legge; • manuali di uso e manutenzione di tutte le apparecchiature incluse nella fornitura; • schede tecniche dei componenti; • certificati di conformità; • libretti d'impianto; • certificati e verbali di collaudo; • relazione di certificazione delle prestazioni; • elaborati grafici, in particolare: • pianta layout generale definitiva; • pianta controsoffitto (inclusi sistema illuminazione e rilevazione incendi); • schema funzionale strumentato sistema trattamento condizionamento aria, pianta con il posizionamento degli elementi in campo; • pianta/schema distribuzione elettrica; • piano di interventi di assistenza tecnica, manutenzione programmata, monitoraggio e riqualifica periodica sia delle apparecchiature che della Clean Room.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Spogliatoio: la zona spogliatoio è una zona utilizzata per poter riporre gli indumenti personali. Lo spogliatoio deve essere attiguo al laboratorio razionalizzando i percorsi del personale e i parametri critici degli ambienti.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Locale/locali filtro: in funzione della definizione della classificazione dell'area di background possono essere locali di Grado B o C. Il locale appena adiacente al locale di preparazione deve essere nelle condizioni di riposo, dello stesso Grado del locale della stessa classe del locale di preparazione stesso (quando sia richiesta la preparazione di farmaci hazardous), 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.



3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Locale adibito allo stoccaggio dei farmaci e Dispositivi Medici: a) l'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente a illuminazione e ricambi d'aria; b) l'accesso deve essere riservato al personale autorizzato; c) gli arredi devono possedere caratteristiche tali da evitare incidenti; d) temperatura non superiore a 25 °C o comunque tale da garantire la corretta conservazione dei farmaci; e) pavimento e arredi sanificabili; f) arredi e spazi proporzionati all'attività svolta.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Gli armadi dedicati alla conservazione dei farmaci devono essere conformi ai requisiti di sicurezza previsti per lo stoccaggio dei farmaci che possono presentare un alto rischio di contaminazione in seguito a rottura accidentale.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	ASC ONCOLOGIA	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 farmaci oncologici. In questo locale dovrebbero essere posizionate le strumentazioni informatiche, fax, telefoni eventuali che non siano adeguate ad essere impiegate in aree classificate. L'ambiente deve essere conforme alla normativa vigente relativamente a: illuminazione, ricambi d'aria e sicurezza sul lavoro.
3.1 Caratteristiche del laboratorio	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	La norma UNI EN ISO 14644-1 stabilisce i criteri di classificazione della nuova area a contaminazione controllata realizzata definendone prima di tutto gli stati occupazionali: as built, at rest ed operational. Infine essa definisce il numero massimo di particelle ammesse in un metro cubo d'aria in seguito a campionamento effettuato con discrete particle counter nei punti definiti dalla norma in base ai metri quadri di superficie ed identificati in base alla risk analysis effettuata dal validatore ed approvata dal committente. Sono di particolare interesse in campo farmaceutico, e di conseguenza per le UFA, in quanto costituiscono un richiamo all'Annex 1 delle GMP, i due sizing 0,5- 5,0 µm sia in condizioni at rest che operational.

3.2 Gestione delle emergenze	NBP FU XII ed.	Le strutture presenti devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità sotto il profilo del controllo, del funzionamento e della gestione delle emergenze derivanti da rotture o interruzioni di corrente.
3.2 Gestione delle emergenze	NBP FU XII ed.	Il laboratorio dovrebbe poter disporre di gruppi di continuità elettrica allo scopo di assicurare in condizioni di emergenza il continuo funzionamento di apparecchi che hanno un impatto sulla qualità della preparazione; tali gruppi di continuità devono essere soggetti a manutenzione e controllo.
3.2 Gestione delle emergenze	ASC ONCOLOGIA	In tutte le aree di ricezione, stoccaggio, preparazione, confezionamento deve essere presente un kit per lo spandimento accidentale di farmaci citotossici, unitamente alla procedura specifica della Struttura in cui sia previsto anche il modulo per tracciare la formazione periodica degli operatori e dei neoassunti.
3.3 Apparecchiature	NBP FU XII ed.	Tutte le apparecchiature, in particolare quelle che generano movimento o riscaldamento, devono essere utilizzate da personale all'uopo addestrato secondo procedure scritte. Le procedure relative alla gestione delle attrezzature devono essere scritte e periodicamente aggiornate; possono essere in forma cartacea e/o elettronica. Nel caso che siano solo in forma elettronica, le procedure devono essere comunque di facile accesso al personale addetto. Apparecchi ed utensili obbligatori in farmacia: 1) bilancia sensibile a 1 mg della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile a 1 mg della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g della portata di almeno 2 kg; 2) bagno maria od altra apparecchiatura idonea ad assicurare, nel riscaldamento, temperature fino a 100 °C; 3) armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione, compresi i limiti di temperatura quando previsti; 4) apparecchio per il punto di fusione; 5) corredo di vetreria chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni;



		6)percolatore - Concentratore a vuoto (Obbligatori per le farmacie che preparano estratti. Devono essere di materiale e dimensioni adeguate al volume ed al carattere delle preparazioni da eseguire); 7) incapsulatrice (Obbligatoria per le farmacie che preparano capsule); 8) comprimitrice (Obbligatoria per le farmacie che preparano compresse); 9) sistema di aspirazione per polveri (Obbligatorio per le farmacie che preparano compresse, capsule, tisane, o bustine); 10) stampi o valve in plastica per ovuli e supposte (Obbligatori per le farmacie che preparano supposte e/o ovuli); 11) strumentazione e dispositivi necessari a garantire la sterilità delle preparazioni (Per le farmacie che eseguono preparazioni sterili). Oltre agli apparecchi elencati, le farmacie devono essere fornite di tutti gli apparecchi, utensili, materiali, prodotti e reattivi adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite e di idonee apparecchiature per il loro controllo da effettuare secondo le indicazioni della Farmacopea. Le farmacie che eseguono preparazioni iniettabili devono essere corredate anche del materiale, dell'attrezzatura e dell'apparecchiatura indispensabili alla preparazione di questa forma farmaceutica.
3.3 Apparecchiature	NBP FU XII ed.	Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione. È importante che tutti gli strumenti definiti "critici" (sulla base della Risk Analysis preventivamente sviluppata), siano oggetto di qualifica e riqualifica periodica (convalida e riconvalida).
3.3 Apparecchiature	ASC ONCOLOGIA	I frigoriferi dovrebbero essere posti in un'area di grado inferiore al B (C o D).

3.3 Apparecchiature	NBP FU XII ed.	Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U., devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite. Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, ne contaminarle con prodotti, come i lubrificanti, necessari al loro funzionamento; esse dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una regolare pulizia. La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettate e sterilizzate; la vetreria, gli utensili e le apparecchiature devono essere conservati adeguatamente in apposita zona. Nella preparazione di medicinali sterili si deve usare solo vetreria sterile e parti sterili monouso oppure sterilizzate mediante trattamento convalidato periodicamente.
3.3 Apparecchiature	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Cappe a flusso laminare verticale La preparazione dei medicinali contenenti antiblastici deve avvenire in una cabina di sicurezza biologica di classe II (BSC). La BSC deve essere specificamente concepita per la preparazione e manipolazione in sicurezza di farmaci antiblastici con realizzazione e installazione certificati secondo le norme DIN 12980 (cappe manipolazione citotossici) e EN 12469 (cappe biohazard). La cabina deve presentare le seguenti caratteristiche: - possibilmente realizzazione in 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 frontale di circa 0,45 m/s (20%); - dotazione di filtri assoluti HEPA adatti a trattenere aerosol di citostatico;
3.3 Apparecchiature	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	- 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); - eventuale supporto porta-monitor su parete di fondo della cappa; - manuale d'uso in italiano.
3.3 Apparecchiature	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	L'isolatore è caratterizzato da specifici requisiti di tutela per l'operatore e per l'ambiente di lavoro. Caratteristiche principali: - conformità del prodotto al D.Lgs 81/2008 e successive modifiche; - certificazioni dell'isolatore quale dispositivo di protezione collettivo; - eventualmente dotato di un sistema integrato per l'assistenza o l'automatizzazione di tutte le operazioni di manipolazione di farmaci citostatici ed alla loro diluizione; - 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 dello stato 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 di 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 flusso dell'aria; - essere dotato di allarmi acustici e visivi.

3.3 Apparecchiature	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Sistemi automatici o semi automatici di preparazione 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 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 in una qualsiasi fase del suo ciclo produttivo l'intervento umano. 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, avere 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.
3.3 Apparecchiature	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Sistemi assistiti di preparazione Si definiscono sistemi assistiti di preparazione apparecchiature dotati 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, avere 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.



3.4 Controlli periodici	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); EN ISO 14644-1 EN 17141	RIQUALIFICA delle camere bianche e delle apparecchiature a cadenza programmata obbligatoria e necessari al mantenimento della classificazione dei locali: - Conta particellare (cappe e ambiente) - Numero di ricambi aria per ora (cappe e ambiente) - Velocità del flusso dell'aria nelle aree A - Controllo dell'integrità dei filtri terminali (cappe e ambiente) - Verifica dei differenziali pressori L'intervallo temporale massimo per la riqualificazione delle aree di grado A e B è di 6 mesi. L'intervallo temporale massimo per la riqualificazione delle aree di grado C e D è di 12 mesi. Verifica dei parametri microbiologici e particellari ambientali in condizioni "at rest ed in operation" secondo la norma EN ISO 14644-1 EN 17141. Un'adeguata riqualifica deve essere considerata sia dopo il COMPLETAMENTO DELLE AZIONI CORRETTIVE attuate per rettificare un'attrezzatura o una condizione dell'impianto dell'aria e sia dopo interventi straordinari che possono includere modifiche, quali: - Interruzione del movimento dell'aria; - Modifica della progettazione della camera bianca o dei parametri di impostazione operativa del sistema HVAC; - Manutenzioni speciali (tipo cambio dei filtri HEPA Terminali).
3.4 Controlli periodici	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati Frequenza controlli ai fini del monitoraggio parametri fisici - Differenze pressorie tra le stanze del laboratorio, frequenza raccomandata: prima di ciascuna giornata lavorativa o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia. - Differenza di pressione attraverso i filtri HEPA delle cappe, frequenza raccomandata: prima di ciascuna giornata lavorativa o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia. - Conta particellare, frequenza raccomandata: ogni 6 mesi almeno in Grado B e Grado A in operational state o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia. Frequenza raccomandata per lo svolgimento dei controlli microbiologici. - Piastre a sedimentazione: durante la sessione di lavoro (zona a grado A-cappa isolatore), settimanale (background) o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia.

3.4 Controlli periodici	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	- Impronte dei guanti: alla fine del turno di lavoro (zona a grado A-cappa isolatore), alla fine del turno di lavoro (background) o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia. - Campionamenti delle superfici: settimanale (zona a grado A-cappa isolatore), mensile (background) o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia. - Campionamenti attivi dell'aria: ogni 6 mesi (zona a grado A-cappa isolatore), ogni 6 mesi (background) o secondo il Sistema di Controllo della Contaminazione interno alla Farmacia.
3.4 Controlli periodici	ASC ONCOLOGIA	È opportuno effettuare verifiche periodiche sui sistemi di allarme installati per la sicurezza degli ambienti in cui sono stoccati i farmaci chemioterapici. Laddove previsto dalla normativa (compresa la tutela della privacy), installare sistemi di videosorveglianza al fine di tenere sotto controllo gli ingressi negli ambienti con limitazione di accesso.
3.4 Controlli periodici	ASC ONCOLOGIA	Il Farmacista vigila sulla tenuta in sicurezza dei farmaci valutando l'opportunità della chiusura a chiave di armadi, frigoriferi e/o locali oltre l'orario di apertura del laboratorio.
3.4 Controlli periodici	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016 Titolo I e Titolo IX D.Lgs. 81/08 e s.m.i. Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings- DHHS (NIOSH) Publication Number 2023-130 (Aprile 2023)	Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori. Almeno ogni anno, preferibilmente con periodicità semestrale, è raccomandato effettuare controlli sulle superfici (pavimenti, maniglie, strumenti di lavoro) al fine di verificare i livelli di contaminazione chimica da antitumorali all'interno e fuori dal laboratorio di preparazione. Tale controllo viene effettuato su farmaci traccianti, quali a titolo di esempio: composti del platino, 5-Fluoruracile, Ciclofosfamide. Un protocollo sfidante prevede wipe tests su superfici e pad tests su torace, braccia e mani degli operatori esposti ai CTA, oltre al campionamento dell'aria in punti definiti da risk analysis. Inoltre, è raccomandato prelevare un campione delle urine degli operatori prima dell'inizio dell'attività lavorativa ed al termine della stessa, confrontandoli per comprendere se al termine del turno di lavoro si ravvisa un picco di concentrazione delle sostanze traccianti in esse. La frequenza minima prevista è ogni due anni, ma come precisato, è consigliato effettuare il controllo a cadenza semestrale/annuale.



		Ai fini della valutazione dei livelli di contaminazione non esiste ad oggi un valore-soglia di accettabilità definito normativamente, ma l'European Biosafety Network e la letteratura rilevante riportano valori soglia dell'ordine di 0,1-0,2 ng/cm². Le metodiche analitiche impiegate dovrebbero avere quindi un LOD minimo di 0,1ng/cm²
3.5 Monitoraggio in continuo	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); 21 CFR Parte 11; ISO 14644-2; ISO 14644-3; EN 17141	Monitoraggio particellare inerte continuo: La compliance al nuovo Annex 1 passa anche attraverso l'installazione di impianti di monitoraggio del particolato inerte in continuo nei punti critici definiti da risk analysis, in genere nelle aree di Grado A e Grado B o comunque laddove il prodotto lavorato è esposto. Monitoraggio microbiologico continuo: È allo stesso modo da implementare un sistema di controllo in continuo della "non-crescita" microbica nei punti in cui il prodotto è esposto. Negli impianti di nuova realizzazione è assolutamente raccomandata la predisposizione all'installazione di sistemi di monitoraggio indispensabili per la compliance al nuovo Annex 1 nei centri sottoposti ad audit da parte del Regolatore per sperimentazioni cliniche in corso. Nuove realizzazioni: vi è l'esigenza di prevedere il monitoraggio in continuo del particolato inerte e microbiologicamente attivo in Grado A (cappa o isolatore) e Grado B (in genere intorno della cappa). Per le UFA esistenti presso le quali deve essere implementato il sistema di monitoraggio, la risk analysis avrà il compito di stabilire se tutte le operazioni critiche sono condotte sotto cappa e, in questo caso sarà implementabile il monitoraggio in continuo solo in Grado A, con la prescrizione di impostare un protocollo che preveda controlli microbiologici e particellari nel Grado B con cadenza almeno bisettimanale.
3.6 Strategie di Prevenzione e Misure di Protezione dell'operatore	D.Lgs 81/08	Close System Transfer Device (CSTD): Il D.Lgs. 81/2008 (art.235, comma 2) prescrive l'adozione di sistemi chiusi per la protezione dei lavoratori addetti alla manipolazione di sostanze cancerogene o mutagene.

3.6 Strategie di Prevenzione e Misure di Protezione dell'operatore	Documento INAIL 2024; NIOSH	Un sistema chiuso, secondo la definizione del Niosh, analoga a quella dell'ISOPP, fatta propria dall'INAIL con specifico documento, è un “sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, in quanto impedisce meccanicamente gli scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa”; l'efficienza è valutata dal Niosh in base ad un protocollo di analisi del contenimento di vapori; dal suddetto protocollo/standard, ne consegue che non possono essere considerati “sistemi chiusi” o “sistemi a barriera” i sistemi che adoperano filtri. La valutazione della caratterizzazione tecnico – funzionale e prestazionale del CSTD a barriera come reale “sistema chiuso”, si effettua, quindi, in base al suddetto standard del Niosh o in relazione a successivi standard riconosciuti dallo stesso organismo altrettanto validi e da considerarsi di riferimento, sino a quando non siano disponibili standard o metodologie di valutazione nella UE indicate dalla Commissione.
3.6 Strategie di Prevenzione e Misure di Protezione dell'operatore	ASC ONCOLOGIA	È compito del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione, in collaborazione con la Farmacia Ospedaliera, individuare i dispositivi in grado di garantire la migliore tutela dell'operatore, esaminando la documentazione tecnico-scientifica e tenendo anche in considerazione la tensione di vapore specifica di ciascuna sostanza manipolata e le evidenze di efficacia dimostrate dalla letteratura.
3.6 Strategie di Prevenzione e Misure di Protezione dell'operatore	Documento INAIL 2024; NIOSH; D.Lgs 81/08	I CSTD sono qualificabili come misura di sicurezza di tipo collettivo, in conformità ai disposti del D.Lgs. 81/08 e s.m.i., con particolare riferimento a quanto indicato al Titolo IX e Titolo I del suddetto atto legislativo.





DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA

N° CAPITOLO	CAPITOLO 4
TITOLO DEL CAPITOLO	DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA
A cura di	ELISABETTA ROSSIN, ALICE BALLERIO
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Un sistema di qualità ha tra i principi quello di “scrivere ciò che si fa e fare ciò che è scritto”. È su questo principio che si determina l’esigenza di avere la documentazione necessaria a dimostrare nel tempo il rispetto di quanto disposto dalla norma. Quindi la ricetta medica, con i dati in essa riportati, il foglio di lavorazione, l’etichetta, o comunque le indicazioni in essa riportate, così come la documentazione che garantisca la qualità delle materie prime, deve essere conservata per un tempo sufficiente a garantire la “tracciabilità”, per una eventuale verifica successiva, delle operazioni relative alla preparazione eseguite e delle sostanze utilizzate per tali preparazioni. Tutto quanto sopra riportato naturalmente deve essere disponibile per ciò che riguarda gli allestimenti, il personale e i locali in cui dette preparazioni vengono allestite; nonchè le convalide relative ad attrezzature e impianti e la programmazione delle manutenzioni ordinarie. Si deve poi tenere traccia di tutti gli interventi straordinari al fine di poter periodicamente rivalutare interventi di miglioramento sul processo e sulle infrastrutture. Tutta la documentazione raccolta è finalizzata alla tenuta sotto controllo del sistema di gestione della Qualità e alla definizione di un DOCUMENTO DI GAP ANALYSIS e relative azioni di miglioramento.
--	---



4. DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA

4.1 Locali (e attrezzature)	UNI EN ISO 9001:2015	INFRASTRUTTURA Le infrastrutture utilizzate per la gestione del processo devono essere adeguate e mantenute adeguate. L'infrastruttura può comprendere: a) edifici e relativi impianti; b) apparecchiature, compresi hardware e software; c) risorse per il trasporto; d) tecnologie dell'informazione e comunicazione.
4.1 Locali (e attrezzature)	NBP FU XII ed.	LOCALI Deve essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica.
4.1 Locali (e attrezzature)	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Devono essere conservate le registrazioni della convalida iniziale dei locali e di quelle di routine effettuate nell'area di preparazione, i risultati dei monitoraggi ambientali e delle manutenzioni.
4.1 Locali (e attrezzature)	NBP FU XII ed.	ATTREZZATURE I manuali di istruzioni per l'uso delle attrezzature devono essere disponibili con la relativa documentazione di manutenzione e di convalida.
4.1 Locali (e attrezzature)	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	I dettagli delle convalide dei processi, delle apparecchiature e degli operatori devono essere mantenuti in conformità con le procedure.
4.1 Locali (e attrezzature)	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	REGISTRO DELLE MANUTENZIONI Deve essere mantenuto un registro di manutenzione delle apparecchiature, che dovrebbe includere le date e i risultati di tutta la manutenzione ordinaria e le certificazioni relative agli impianti utilizzati per la produzione dei citotossici. Se una delle apparecchiature non supera un qualsiasi test, deve essere effettuato un follow-up e la relativa documentazione dovrà essere archiviata. I dettagli di eventuali riparazioni, sostituzione filtri e problemi tecnici relativi alle apparecchiature dovrebbero essere registrati.
4.1 Locali (e attrezzature)	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS)	IMPIANTI e UTA La Programmazione delle manutenzioni ordinarie deve essere resa disponibile al Responsabile della Struttura in forma scritta e calendarizzata.

4.1 Locali (e attrezzature)	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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.
4.1 Locali (e attrezzature)	ASC ONCOLOGIA	Tipologia di documenti e tempi di conservazione suggeriti: - certificati di taratura/calibrazione degli strumenti/apparecchiature: documentazione obbligatoria, tempo di conservazione: almeno annuale e comunque in conformità a quanto previsto dalle direttive Aziendali in materia di archiviazione; - convalide e qualifiche di installazione: documentazione obbligatoria, tempo di conservazione: continuo.
4.2 Materie prime	NBP FU XII ed.	La DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLE MATERIE PRIME deve contenere: - Denominazione e/o nome chimico della Materia Prima (Dato presente nel Documento di trasporto) - Quantità acquistata (Dato presente nel Documento di trasporto) - Data di arrivo (Dato presente nel Documento di trasporto) - Numero di lotto (Dato presente in etichetta) - Nome del fornitore- grossista (Dato presente nel Documento di trasporto) - Riferimento al numero del documento di acquisto (Dato presente nel Documento di trasporto) - Limite di utilizzo (o rititolazione) (Dato presente in etichetta) - Eventuali condizioni di conservazione (Dato presente in etichetta) - Eventuali condizioni di manipolazione.
4.2 Materie prime	NBP FU XII ed.	Accettazione o rifiuto per l'utilizzazione nella preparazione, datata e firmata dal Farmacista Responsabile.



4.2 Materie prime	NBP FU XII ed.	La documentazione deve comprendere il CERTIFICATO DI ANALISI ottenuto dal fornitore o distributore, comprensivo dei seguenti requisiti: - Numero del Certificato; - Nome del Prodotto; - Numero di lotto; - Indicazione della Farmacopea di riferimento; - Data di fabbricazione o di ultimo controllo eseguito; - Dati analitici, caratteristiche chimico-fisiche; - Risultati dell'analisi e dei saggi; - Data e firma del responsabile o del Direttore Tecnico che garantisca la conformità o il possesso del certificato originale. Il Farmacista deve apporre sul certificato di analisi la data di ricezione dello stesso.
4.2 Materie prime	NBP FU XII ed.	DOCUMENTAZIONE ATTESTANTE L'UTILIZZO della Materia Prima per preparazioni: apporre sulla confezione la data di primo utilizzo della Materia Prima.
4.2 Materie prime	NBP FU XII ed.	TEMPI DI CONSERVAZIONE • Conservare per 6 mesi dall'ultimo utilizzo (o in funzione delle indicazioni Aziendali in materia di archiviazione): - certificato di analisi; - etichetta con: numero progressivo, data primo utilizzo; - eventuale scheda materia prima. • Certificato conformità alla FU dei contenitori primari: conservare per almeno i 6 mesi successivi all'utilizzo dell'ultimo contenitore. • Conservazione della ricetta e foglio di lavoro: 6 mesi RR o RNR (o in funzione delle indicazioni Aziendali in materia di archiviazione).
4.3 Preparati magistrali e officinali	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	REGISTRO PREPARAZIONI Le documentazione relativa alle preparazioni 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 quali quantitativa 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.

4.3 Preparati magistrali e officinali	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Ulteriori informazioni del FOGLIO DI LAVORO: - soluzioni e principi attivi da utilizzare: quantità, concentrazione e volume; - lotti delle specialità medicinali; - lotti dei solventi di diluizione e dei device impiegati; - data, ora di preparazione e di scadenza; - informazioni necessarie per effettuare correttamente la preparazione: descrizione delle modalità di preparazione e calcoli per la conversione dei mg in mL per la preparazione volumetrica; - nome, cognome e firma del tecnico preparatore e del tecnico di supporto; - nome, cognome e firma del Farmacista.
4.3 Preparati magistrali e officinali	NBP FU XII ed.	Contenuto del FOGLIO DI LAVORO: - data di preparazione; - composizione quali-quantitativa completa, forma farmaceutica e posologia, se nota; - numero di riferimento interno o numero di lotto del fornitore delle sostanze utilizzate, con l'indicazione di quelle utilizzate per motivi tecnologici; - riferimento alle procedure operative; - data limite di utilizzazione/ora; - contenitore utilizzato, se necessario o previsto dalle procedure; - copia dell'etichetta oppure le avvertenze da riportare in etichetta, se necessario; - nome e firma del preparatore; - risultati dei controlli di qualità effettuati; - accettazione o rifiuto della preparazione, datata e firmata dal Farmacista responsabile. Per i preparati magistrali la documentazione deve anche riportare: - numero progressivo; - nome del medico prescrittore; - nome del paziente, ove indicato. Per i preparati officinali la documentazione deve anche riportare: - nome del preparato; - numero di lotto e sua consistenza numerica.



4.3 Preparati magistrali e officinali	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	TEMPI DI CONSERVAZIONE 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 (o in funzione delle indicazioni Aziendali in materia di archiviazione). I fogli di lavoro relativi a preparazioni ad uso sperimentale devono essere conservati secondo quanto previsto dal Protocollo di studio e dalla normativa specifica di riferimento.
4.3 Preparati magistrali e officinali	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n°14)	ELEMENTI ESSENZIALI DI UNA PRESCRIZIONE - Data di prescrizione. - Nome e cognome del paziente, data di nascita e sesso. - Altezza e peso per il calcolo della superficie corporea (BSA) o altre variabili per il calcolo di specifici farmaci, come l'area sotto la curva (AUC) o la dose cumulativa di antracicline nel caso di nuova somministrazione di farmaci cardiotossici. - Diagnosi, sede della patologia. - Nome dello schema, numero del ciclo di trattamento, numeri di cicli di trattamento previsti, numero del giorno all'interno del ciclo di trattamento. - Nome e codice numerico del protocollo del trattamento sperimentale, nel caso di studio clinico. - Denominazione del principio attivo (evitando acronimi e nome commerciale). - Indicazione della metodologia utilizzata per il calcolo della dose o indicazione degli standard di riferimento, come nel caso del calcolo della clearance della creatinina. - Dose per ogni farmaco presente (riferendosi a valori in mg, ove possibile, ed evitando le virgole e gli zeri non necessari). - Percentuale di riduzione della dose rispetto allo schema standard di base e/o ai cicli precedenti. - Via, durata di somministrazione e diluente (tipologia e volume).

		- Intervalli di trattamento tra i vari farmaci somministrati nello stesso giorno del ciclo e tra i vari cicli. - Sequenza con la quale devono essere somministrati i farmaci (anche la terapia ancillare). - Regime di supporto appropriato (pre e post medicazioni, idratazione, fattori di crescita, antiallergici, antiemetici, soluzione ipotonica per lavaggio dei cateteri venosi centrali e periferici).
4.3 Preparati magistrali e officinali	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	I Farmacisti devono avere la possibilità di accedere alle seguenti informazioni: a) dati del paziente, comprese le variabili di dosaggio (età, altezza, peso, BSA calcolata, amputazione); b) piano di trattamento in corso, inclusa la malattia e lo stadio, protocollo chemioterapico e scopo della terapia; c) misurazioni di laboratorio; d) allergie e reazioni avverse a farmaci; e) storia clinica del paziente; f) farmaci assunti dal paziente.





MATERIE PRIME E SPECIALITÀ MEDICINALI/ GALENICI INDUSTRIALI

N° CAPITOLO	CAPITOLO 5
TITOLO DEL CAPITOLO	MATERIE PRIME E SPECIALITÀ MEDICINALI/GALENICI INDUSTRIALI
A cura di	ALBERTO VERGATI, ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO

Nell'attività di allestimento galenici il Farmacista sceglie tra le specialità medicinali, le materie prime ed i dispositivi medici disponibili in commercio i prodotti più idonei 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.

L'idoneità dei prodotti è valutata in base a compatibilità, stabilità, sicurezza dei pazienti e degli operatori; una valutazione specifica è necessaria per selezionare prodotti da inserire in processi di preparazione effettuati attraverso sistemi automatizzati o assistiti, al fine di massimizzarne l'efficienza e l'impiego.

Le materie prime utilizzate nelle preparazioni devono essere scelte tra le sostanze per uso farmaceutico o devono rispondere ai requisiti di qualità della relativa monografia di Farmacopea Ufficiale edizione vigente; in assenza di tale monografia, si fa riferimento alle specifiche di qualità fornite dal produttore.

Il fornitore deve essere scelto tra quelli qualificati.



5. MATERIE PRIME E SPECIALITÀ MEDICINALI/GALENICI INDUSTRIALI

5.1 Scelta dei preparati da utilizzare ai fini dell'allestimento	ASC ONCOLOGIA	Il Farmacista, per quanto di propria competenza e nell'ambito delle politiche di acquisto Regionali, sceglie tra le specialità/materie prime ed i device disponibili in commercio, il prodotto più idoneo per compatibilità, stabilità e per 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. Inoltre la selezione dei prodotti di partenza deve tener conto dell'efficienza dei processi di preparazione effettuati attraverso sistemi automatizzati o assistiti al fine di massimizzarne l'impiego.
5.1 Scelta dei preparati da utilizzare ai fini dell'allestimento	NBP FU XII ed.	ANALISI DEI RISCHI Il DM 17 maggio 2018 include la monografia "Preparazioni farmaceutiche", da intendersi come fonte di riferimento degli standard di Farmacopea per le sostanze attive, gli eccipienti e le forme farmaceutiche, che devono essere applicati nella produzione/preparazione di preparazioni farmaceutiche. I prodotti soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio devono essere conformi ai requisiti previsti dalla loro autorizzazione. Per prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio, è di particolare importanza l'esecuzione di una analisi del rischio in linea con quanto previsto dalla sezione "Considerazioni etiche e guida per la preparazione di prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio".
5.2 Qualifica dei fornitori	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Per essere qualificato un fornitore deve attestare per ogni materia prima: - la provenienza e il nome del produttore (qualora il fornitore sia un rivenditore); - il lotto di produzione; - la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione.
5.2 Qualifica dei fornitori	NBP FU XII ed.	PER I GALENICI INDUSTRIALI: - l'indicazione dell'appartenenza allo stesso lotto di produzione di tutta la quantità di materia prima fornita, - certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore, che riporti la rispondenza ai requisiti di Farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione

		- DDT o fattura o prova di acquisto, - le eventuali impurezze presenti e la loro concentrazione.
5.3 Conservazione materie prime	NBP FU XII ed.	La conservazione delle materie prime deve essere fatta seguendo le indicazioni del produttore.
5.4 Controlli qualità materie prime	NBP FU XII ed.	Prima dell'uso nella preparazione, le materie prime devono essere sottoposte a controlli allo scopo di accertarne la qualità e l'idoneità all'uso. Il controllo deve comprendere l'analisi quali-quantitativa sia del principio attivo (purezza del composto) che delle sostanze correlate (impurezze) la cui concentrazione deve essere contenuta nei limiti di accettabilità menzionati dalle specifiche di qualità. Può essere accettata la certificazione dettagliata della ditta produttrice/fornitrice, ma rimane comunque responsabilità del Farmacista accertare l'identità, lo stato di conservazione, la data limite di utilizzazione per ogni materia prima impiegata.
5.4 Controlli qualità materie prime	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Le specifiche per le materie prime, i componenti e i prodotti devono includere requisiti per i limiti microbici, di particolato ed endotossine/pirogeni quando la necessità è richiesta dal monitoraggio e/o dalla CCS (contamination control strategy).





OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

N° CAPITOLO	CAPITOLO 6
TITOLO DEL CAPITOLO	OPERAZIONI DI PREPARAZIONE
A cura di	ALBERTO VERGATI, ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	In questo capitolo sono trattati i requisiti organizzativi inerenti alle operazioni di allestimento dei medicinali in farmacia. È stata sottolineata la necessità della predisposizione di apposite procedure scritte, contenenti le modalità di lavoro di tutti gli operatori coinvolti in ogni fase del processo. Le operazioni vengono convalidate da una serie di controlli sui prodotti finiti e sul processo, al fine di garantire la maggiore sicurezza per il paziente. Il capitolo descrive inoltre le attività di pulizia e disinfezione, inserite in apposite procedure, dalla scelta dei prodotti, alle frequenze di utilizzo, all'addestramento degli operatori. Sono analizzati infine i controlli necessari per il rilascio di preparati obbligatoriamente sterili. Gli ambienti e gli operatori sono anch'essi oggetto di controlli puntuali, dettati dalle normative (NBP e Raccomandazione Ministeriale n.14) e dalle linee guida di riferimento (SIFO, ISOPP, ANNEX 1).
--	---

6. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

6.1 Istruzioni	NBP FU XII ed.	Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere corredate da un foglio di lavoro in cui vengano riportate, anche dall'operatore, le varie fasi della preparazione. Nelle istruzioni andranno anche indicati tutti i controlli da eseguire. Nel caso di preparazioni magistrali potranno essere sufficienti istruzioni più generiche a seconda della forma farmaceutica. Procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di prodotti pericolosi e/o nocivi. Le istruzioni dovranno essere periodicamente aggiornate .
6.2 Controlli	NBP FU XII ed.	L'operatore deve eseguire preventivamente tutti i calcoli numerici relativi alle quantità dei vari prodotti che dovranno essere utilizzati, facendo particolare attenzione alle cifre significative da considerare in base all'ordine di grandezza delle quantità delle singole sostanze da utilizzare.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	È vietato superare il 100% della dose calcolata sui parametri fisici del paziente (sulle riduzioni di dosaggio sono consentiti arrotondamenti compresi tra il +/-5% fino ad un massimo del 50% della dose). La prescrizione informatizzata permette di ridurre drasticamente gli errori di scrittura, lettura della trascrizione e calcolo.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Ogni passaggio di calcolo della dose deve essere automatizzato il più possibile ed eventuali arrotondamenti devono essere eseguiti in accordo alle procedure aziendali vigenti e comunque dovrebbero essere sempre giustificati con una nota in calce alla prescrizione .
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Tutti i sistemi informatizzati devono essere validati e deve essere tenuta traccia documentale della validazione da parte del Fornitore del Software.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Controllo della correttezza e completezza della prescrizione (si vedano requisiti definiti nel capitolo 4).
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Qualunque deviazione evidenziata in fase di controllo della prescrizione deve essere registrata e segnalata al prescrittore, il quale deve provvedere alla correzione della deviazione, se necessario con una nuova prescrizione.

6.2 Controlli	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Controlli precedenti al rilascio in caso di allestimento manuale: - Prima dell'allestimento: corrispondenza quali-quantitativa dei farmaci da prelevare e corrispondenza quali-quantitativa del materiale in ingresso (sacche, elastomeri, solventi e diluenti, ecc), compresa la data di scadenza degli stessi. - Durante l'allestimento: correttezza dei quantitativi di farmaco trasferiti, coerenza dei solventi e soluzioni infusionali e volumi, compatibilità dei dispositivi. - Al termine dell'allestimento del dosaggio del farmaco: controllo gravimetrico/volumetrico del preparato finito, verifica della corretta compilazione dei dati inseriti nel foglio di lavorazione, verifica della corretta compilazione dell'etichetta, confezionamento (es: fotosensibilità) e ispezione visiva (sperlatura e tenuta contenitore).
6.2 Controlli	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il controllo sulla stabilità chimico fisica del preparato finale deve tenere in considerazione studi internazionali. Il Farmacista ha la responsabilità di assegnare la stabilità e quindi la data entro la quale la terapia può essere somministrata, considerando: la formulazione utilizzata, diluente/solvente, la concentrazione finale, il contenitore finale, la temperatura di stoccaggio e la protezione dalla luce durante lo stoccaggio (si veda capitolo 10).
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Il materiale utilizzato per garantire la fotoprotezione del preparato deve essere certificato dal fornitore per l'uso richiesto.
6.2 Controlli	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Controlli precedenti al rilascio in caso di allestimento automatizzato o assistito: Per poter dispensare preparati sterili senza effettuare un saggio di sterilità pre-rilascio è quindi raccomandato: - convalidare il processo; - disporre di locali classificati; - effettuare un protocollo di Media-Fill completo (ciascun operatore deve partecipare ad almeno 3 APS consecutivi in prima convalida) a cadenza almeno semestrale; - effettuare controlli ambientali; - effettuare controlli microbiologici (saggio di sterilità e LAL test) su prodotto finito a campione. Per alcuni prodotti potrebbe non essere possibile ottenere un risultato del test di sterilità prima del rilascio perché la durata di conservazione del prodotto è troppo breve per consentire il completamento di un test di sterilità.



		In questi casi, sono necessari ulteriori considerazioni sulla progettazione del processo e sui monitoraggi aggiuntivi e/o test alternativi. I metodi necessari per attenuare i rischi individuati dovrebbero essere valutati e documentati.
6.2 Controlli	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	I controlli di rilascio della preparazione devono essere effettuati tramite un doppio controllo da parte di personale formato (Farmacista laureato, specializzando o altro personale purchè opportunamente addestrato alla mansione/ controllo); detti controlli prevedono anche la riconciliazione delle terapie allestite per ciascun paziente qualora la produzione avvenga per principio attivo e non per paziente.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Di norma non devono essere eseguite contemporaneamente preparazioni diverse dallo stesso operatore. Qualora si operasse in contemporanea nello stesso ambiente, dovranno essere adottate tutte le precauzioni , compresi eventuali controlli sul prodotto finito, necessarie ad evitare possibili contaminazioni crociate, e altri rischi correlati all'allestimento (LASA, errori di dosaggio, confondimento etichette, etc...).
6.2 Controlli	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Analisi supplementari sul prodotto finito. Oltre alla validazione dei processi tramite metodologia Media-Fill , è obbligatorio effettuare il saggio di sterilità ed il LAL test sul prodotto finito sterile , quando l'esecuzione degli stessi sia compatibile con la stabilità dei preparati, ovvero sia possibile ottenere i risultati ai fini del rilascio del lotto. Come riportato dalla Farmacopea Ufficiale XII edizione, il saggio di sterilità si applica alle sostanze, alle preparazioni o ai materiali che, in accordo con la Farmacopea, devono essere sterili.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Alla fine dei cicli di lavorazione giornaliera vengono distrutti i residui di preparazione scaduti e/o non più utilizzabili. I residui dei farmaci che, in base alla stabilità, possono essere conservati, vengono debitamente etichettati indicando la quantità residua e correttamente stoccati.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	I residui della giornata dovrebbero essere preferenzialmente riconciliati tra quanto in ingresso e in uscita dalla camera bianca durante il ciclo di manipolazione.

6.2 Controlli	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il volume residuo nelle fiale multidose generato durante la manipolazione di composti antineoplastici deve essere rietichettato con data e ora di ricostituzione e primo utilizzo e scadenza secondo le condizioni di stoccaggio raccomandate.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	I residui sono spesso materie prime impiegate parzialmente che possono essere impiegate fino a scadenza o ri-titolazione se correttamente impiegate.
6.2 Controlli	ASC ONCOLOGIA	Controllo del foglio di lavoro e dell'etichetta; controllo dei lotti e delle scadenze dei componenti e del numero di unità posologiche richieste per l'allestimento, pulizia della strumentazione. Durante l'allestimento: controllo in doppio di pesate critiche oppure utilizzo di bilancia che stampa le pesate; controllo in doppio dei volumi nel caso si allestiscano sospensioni/soluzioni; controllo della corretta ricostituzione se si usano farmaci iniettabili per os; al termine dell'allestimento: controllo della correttezza procedure eseguite, controllo dei residui; eventuali controlli previsti da NBP (uniformità massa, ridispersibilità delle fasi, pH, ...) controllo tenuta flacone.
6.2 Controlli	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Ulteriori controlli di qualità possono includere l'utilizzo di HPLC.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	La disinfezione delle camere bianche è un processo particolarmente critico. Dovrebbero essere pulite e disinfettate accuratamente secondo un programma scritto e le operazioni di pulizia devono essere documentate, registrate e validate.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Affinché la disinfezione sia efficace, prima della pulizia, rimuovere la contaminazione superficiale ed efficacemente residui di disinfettante. Per garantire ciò, è necessario utilizzare più di un tipo di agente disinfettante con diverse modalità di azione (uso combinato efficace contro batteri e funghi). La disinfezione dovrebbe includere l'uso periodico di un agente sporicida. Il monitoraggio dovrebbe essere intrapreso regolarmente al fine di valutare l'efficacia del programma di disinfezione e di rilevare cambiamenti nei tipi di flora microbica (ad es. organismi resistenti al regime di disinfezione in corso di utilizzo).



6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Disinfettanti e detergenti utilizzati nelle aree di grado A e B devono essere sterili prima dell'uso.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Se i disinfettanti e i detergenti sono diluiti, questi devono essere preparati in modo da prevenire la contaminazione e devono essere monitorati per la presenza di contaminanti. Le diluizioni devono essere conservate in contenitori precedentemente puliti (e sterilizzati dove applicabile) e devono essere conservati solo per il periodo definito. Se i disinfettanti e i detergenti sono forniti già pronti, possono essere accettati i risultati dei certificati di analisi o di conformità (vedi qualifica del fornitore appropriato).
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Le attività di pulizia devono essere proceduralizzate ed il personale impiegato in dette mansioni, anche se di ditte esterne, deve essere formato appositamente.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	ASC ONCOLOGIA	In caso di allestimenti al di fuori dell'orario lavorativo (reperibilità, festività, etc.) deve essere prevista una pulizia straordinaria degli ambienti di allestimento pre- e post- attività lavorativa.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Le procedure di pulizia includono la deattivazione, decontaminazione, pulizia e disinfezione; gli agenti utilizzati per la pulizia devono essere valutati in relazione al bioburden, tempo di applicazione del prodotto, ai dispositivi indossati e ad eventuali problemi di resistenza (potrebbe essere dovuta all' uso di inefficaci disinfettanti, dosaggi sub-efficaci o sub-efficaci tempi di contatto). Si deve considerare infatti anche il materiale con cui vengono a contatto (es. incompatibilità tra neoprene e IPA 70%); prodotti a base di cloro sono corrosivi e quindi da non utilizzare sulle cappe anche se possono essere utilizzati come decontaminanti nei kit antispandimento per molti chemioterapici; le soluzioni diluite, secondo procedure scritte, dovrebbero essere tenute in contenitori puliti evitandone la contaminazione e non devono essere spruzzate nelle cappe per evitare di danneggiare i filtri.

6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP); PDA TR70	Disinfettanti e detergenti. Disinfettanti e detergenti dovrebbero essere selezionati per prevenire la contaminazione microbica. Occorre prestare particolare attenzione alla compatibilità, efficacia e residui tossici. Il programma di utilizzo e modalità di applicazione dovrebbero essere in accordo le procedure scritte. Soluzioni diluite devono essere conservate in contenitori puliti. Non dovrebbero essere conservati per lunghi periodi a meno che non siano sterilizzati e ne sia stata definita la stabilità chimica. Contenitori parzialmente vuoti non devono essere rabboccati.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Materiali per la pulizia come panni, stracci e disinfettanti devono essere costituiti da materiali che generano un basso numero di particelle. Si consigliano materiali per la pulizia usa e getta. Dopo l'utilizzo devono essere smaltiti insieme ad altri rifiuti citotossici. Tutti gli strumenti per la pulizia da usare in camera bianca devono essere dedicati e senza perdita di peli. Se gli strumenti di pulizia vengono riutilizzati, dovrebbero essere puliti e disinfettati dopo l'uso e conservati in un ambiente pulito tra un utilizzo e l'altro.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP); UNI EN 12469 (Annex J)	CAPPA - All'inizio di ogni sessione di lavoro, alla fine, al termine della giornata o quando avviene uno spandimento le superfici devono essere pulite con acqua per irrigazione e detergenti per rimuovere il materiale e i residui solubili in acqua; successivamente disinfettate con alcol sterile al 70% (attenzione alle superfici plastiche che potrebbero danneggiarsi). - Durante la giornata potrebbe essere necessario pulire per almeno due o tre volte la cappa quando resta in funzione senza interruzione. Dopo l'applicazione del disinfettante la cappa non dovrebbe essere utilizzata per almeno 10 minuti. - Decontaminazione ordinaria: la cappa dovrebbe essere decontaminata almeno una volta alla settimana, ogni volta che si verifica una fuoriuscita citotossica, prima e dopo interruzione volontaria o richiesta, quando viene fisicamente spostata/trasferita.

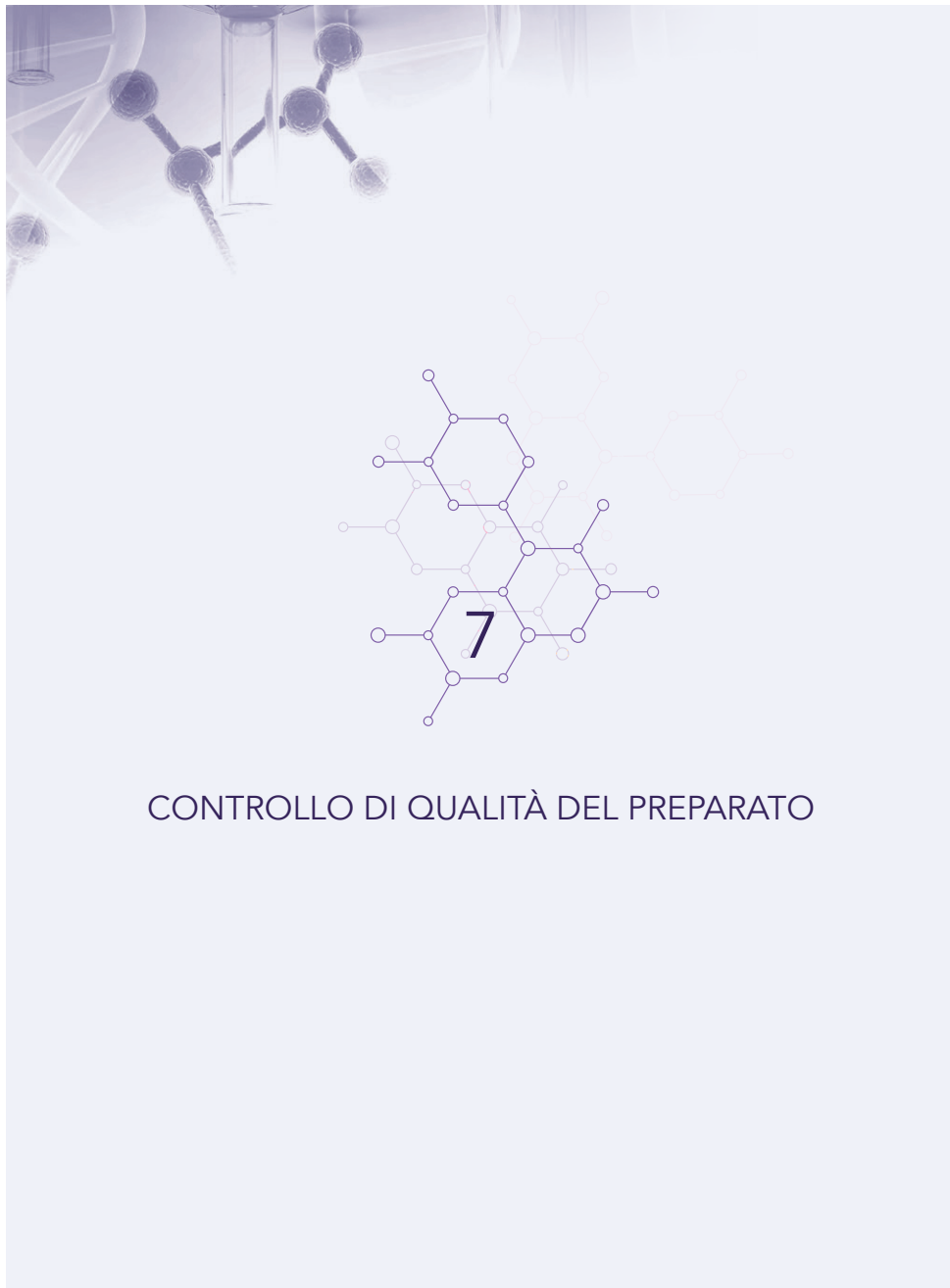


		Il processo di decontaminazione e la sua frequenza dovrebbero essere convalidati. La cappa non può essere utilizzata per effettuare preparazioni sterili per almeno 30 minuti dopo la decontaminazione. - Decontaminazione dopo allestimento di prodotto biologico. L'uso di una cabina per la preparazione sia di farmaci citotossici che di vaccino BCG NON è raccomandato. Se un prodotto biologico come il vaccino BCG per l'instillazione vescicale viene preparato sotto cappa, questa deve essere successivamente decontaminata. Per prevenire la contaminazione crociata con il microrganismo, alcuni centri dedicano una BSC esclusivamente alla preparazione di BCG e preparano farmaci chemioterapici in una BSC separata. Altri centri preparano BCG in reparto utilizzando un dispositivo a circuito chiuso. Allo stesso modo non è raccomandato allestire farmaci citotossici e non, nella stessa cappa; se non è possibile fare diversamente, è necessario effettuare una decontaminazione tra una tipologia e l'altra di allestimento. - Decontaminazione del pozzetto. La parte inferiore della BSC dovrebbe essere pulita almeno una volta alla settimana per ridurre la contaminazione. Il motore del ventilatore non deve essere spento mentre viene pulita la parte inferiore della cappa (pozzetto), ma bisogna fare attenzione che nulla venga risucchiato. - Decontaminazione del prodotto iniziale del preparato. I farmaci citotossici e le fiale devono essere pulite prima di entrare nella cappa; evitare di spruzzare i flaconcini in quanto ciò potrebbe causare il trasferimento della contaminazione all'aria e alle superfici adiacenti. Inoltre, il prodotto preparato (sacca per infusione o siringa contenente il farmaco pericoloso) deve essere decontaminato prima di essere sigillato in un sacchetto di plastica per il trasferimento in reparto.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	CLEAN ROOM - Superfici di lavoro. Tutte le superfici di lavoro, come piani di lavoro e carrelli di rifornimento, devono essere puliti e disinfettati quotidianamente. Le superfici devono essere preventivamente pulite con acqua e detergente per rimuovere i residui idrosolubili. Subito dopo, le stesse superfici vanno disinfettate con IPA sterile al 70% o altri agenti antimicrobici efficaci e lasciati per un tempo sufficiente per esercitare i loro effetti antimicrobici.

		- Carrelli, tavoli, sgabelli e sedie. Grandi pezzi di attrezzature utilizzati nella camera bianca, come carrelli e tavoli, dovrebbero essere realizzati con materiali facilmente pulibili e disinfettabili. Si consiglia l'acciaio inossidabile. Sgabelli e sedie e dovrebbero essere di qualità richiesta per camera bianca. Carrelli, tavoli, sgabelli e altre superfici dure devono essere pulite e disinfettate settimanalmente e dopo ogni evento che potrebbe aumentare il rischio di contaminazione microbica. - Frigoriferi, congelatori. Frigoriferi, congelatori, scaffali e altre aree in cui si trovano prodotti sterili preparati e conservati in farmacia devono essere mantenuti puliti. - Decontaminazione dell' esterno cappa/isolatore. L'esterno delle superfici dello strumento devono essere decontaminate con soluzione detergente, pulita con acqua sterile per irrigazione e disinfettata settimanalmente. L'IPA al 70 % può danneggiare superfici in plastica trasparente di alcuni dispositivi di protezione collettiva. - Gli scaffali di stoccaggio dovrebbero essere svuotati di tutti i rifornimenti, puliti e disinfettati almeno una volta alla settimana. - Superfici non porose e lavabili. I pavimenti della camera bianca devono essere non porosi e lavabili per consentire disinfezione regolare. Pavimenti porosi, pareti e pannelli del controsoffitto non sono adatti per le camere bianche. Queste superfici non possono essere adeguatamente pulite e disinfettate. - Pulire dalle aree più pulite a quelle più sporche. Soffitti e pareti: i soffitti e le pareti devono essere puliti almeno una volta al mese o secondo necessità per mantenere la pulizia adeguata. Nessun cartone di spedizione dovrebbe essere portato nella camera bianca. La pulizia deve essere effettuata dall'alto verso il basso.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Standard minimi di pulizia: - utilizzare un sistema adatto a rimuovere efficacemente particelle con diametro superiore a 10 µm dai pavimenti; - lavaggio quotidiano dei pavimenti con detergenti a potere battericida e virucida ad ampio spettro; - lavaggio delle pareti e dei controsoffitti settimanale. Queste attività devono essere svolte selezionando materiali e detergenti adatti alla classificazione del locale. Il personale delle pulizie deve essere dotato di indumenti coerenti con la classificazione del locale.



6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Le attività di pulizia devono 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.
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); ISO 14644-5 e ISO 14644-13	Il processo di disinfezione deve essere convalidato (ISO 14644-5 e ISO 14644-13) per dimostrare l'idoneità e l'efficacia dei disinfettanti nel modo specifico in cui sono utilizzati e sul tipo di materiale superficiale; deve essere impiegato più di un tipo di disinfettante per permettere che il loro uso combinato sia efficace contro batteri e funghi; la disinfezione deve inoltre includere l'uso periodico di un agente sporicida ; oltre alla convalida deve essere previsto un regolare monitoraggio al fine di individuare i cambiamenti nei tipi di flora microbica (ad esempio organismi resistenti al regime di disinfezione attualmente in uso).
6.3 Operazioni di pulizia e sanificazione	ASC ONCOLOGIA	I contenitori per il trasporto delle terapie devono essere puliti quotidianamente e la frequenza di pulizia dovrebbe essere valutata anche all'interno del documento di risk assessment e CCS.



CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO



N° CAPITOLO	CAPITOLO 7
TITOLO DEL CAPITOLO	CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO
A cura di	ALBERTO VERGATI, ELISABETTA ROSSIN
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Sia per le preparazioni sterili, sia per quelle non sterili sono richiesti controlli di qualità che garantiscano la sicurezza del paziente e l'efficacia del medicinale. Il Farmacista è tenuto a verificare al termine di ogni preparazione i requisiti dettati dalle NBP, dalle linee guida e dalla normativa vigente. In questo capitolo sono analizzati i controlli che il Farmacista preparatore deve eseguire, su procedure e prodotto finito, per le diverse forme farmaceutiche.

7. CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO

7.1 Controlli di qualità	NBP FU XII ed.	La convalida del processo di lavorazione in condizioni asettiche deve prevedere anche la simulazione del processo stesso utilizzando un terreno di coltura. In generale la forma del terreno di coltura deve corrispondere alla forma di dosaggio del prodotto. La prova di simulazione deve riprodurre il più fedelmente possibile il processo routinario di produzione in condizioni asettiche e includere tutte le successive fasi critiche. Tale simulazione deve essere ripetuta ad intervalli prestabiliti e a seguito di qualsiasi importante modifica del processo di produzione o delle attrezzature . Il numero dei contenitori utilizzati per una coltura deve essere sufficiente in modo da garantire un'efficace valutazione. Per piccoli lotti, il numero di contenitori da coltura deve almeno corrispondere alle dimensioni del lotto di produzione. Il tasso di contaminazione deve essere inferiore allo 0,1% con un grado di affidabilità del 95%.
7.2 Responsabilità dei controlli	NBP FU XII ed.	Il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite in accordo con codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti italiani. Il Farmacista responsabile deve comunque sempre effettuare, qualunque sia il tipo e la quantità del preparato allestito, alcuni controlli sul prodotto finito, eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa documentate.
7.2 Responsabilità dei controlli	NBP FU XII ed.	I controlli di qualità sul prodotto finito possono essere limitati a semplici operazioni di verifica; devono, comunque, essere garantiti i limiti di accettabilità, di norma entro il 10% del dichiarato.
7.2 Responsabilità dei controlli	Position Paper SIFAP-SIFO: Formule Magistrali (Rev. 2019)	Se i principi attivi sono a ristretto indice terapeutico il limite del 10% può anche essere ridotto. Eventualmente si suggerisce di effettuare round robin .
7.2 Responsabilità dei controlli	NBP FU XII ed.	Il controllo finale dovrà essere eseguito da una persona diversa da quella che ha effettuato la preparazione, secondo quanto previsto dal sistema di qualità adottato dal laboratorio di preparazione.



7.2 Responsabilità dei controlli	ASC ONCOLOGIA	Nell'analisi del rischio ciascuna struttura dovrà considerare anche eventuali preparazioni o terapie rese perché non somministrate e la possibilità o meno di riutilizzo.
7.3 Controlli sul prodotto finito	NBP FU XII ed.	Controlli da effettuare sul prodotto finito: - verifica della correttezza delle procedure eseguite, - controllo dell'aspetto, - controllo del confezionamento e in particolare della sua tenuta - verifica della corretta compilazione dell'etichetta compresa l'indicazione delle modalità di conservazione e di vendita, se necessario.
7.3 Controlli sul prodotto finito	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	La prova di sterilità del prodotto finito deve essere considerata solo come l'ultima di una serie di misure di controllo critiche mediante le quali è assicurata la sterilità. La prova deve essere condotta tramite un metodo analitico convalidato.
7.4 Controlli sulle forme farmaceutiche a dose unica	NBP FU XII ed.	Nel caso delle capsule , il saggio di uniformità di massa si esegue sulle capsule piene (FU XII ed.); una volta allestita la preparazione (ad esempio 100 o 120 capsule) si preleva un campione significativo scelto a caso, per esempio 10 unità. Le 10 capsule si pesano tutte insieme (per esempio pesano 5 grammi); il peso ottenuto si divide per il numero di capsule scelte, cioè 10, ottenendo in tal modo il peso medio “m” del campione. In questo caso il peso m sarà $5000 \text{ mg} / 10 = 500 \text{ mg}$. Si procede pesando una ad una le 10 capsule prescelte e annotando il loro peso; nessuna di queste 10 capsule deve avere un peso esterno ai due limiti costituiti da $(m + 10\%)$ e $(m - 10\%)$, cioè $500 + 50 = 550$ e $500 - 50 = 450$.
7.5 Controlli sulle soluzioni	NBP FU XII ed.	Nel caso di soluzioni si controllerà : - l'aspetto e l'assenza di particelle visibili a occhio nudo, - il pH, se necessario.
7.6 Controlli sulle sospensioni	NBP FU XII ed.	Nel caso di sospensioni si controllerà : - l'aspetto del preparato, - la ridispersibilità delle fasi.

7.7 Controlli sui preparati ufficiali	NBP FU XII ed.	Per i preparati ufficiali eseguiti in scala ridotta la verifica sperimentale della conformità del preparato alle singole specifiche riportate nella Farmacopea, ovvero alle specifiche della singola monografia della preparazione farmaceutica, alle specifiche delle monografie generali attinenti e alle specifiche delle monografie di materie prime deve intendersi obbligatoria (vedere: Prescrizioni Generali della Farmacopea Ufficiale, Monografie di Preparazioni farmaceutiche specifiche).
7.8 Preparazione e controlli siringhe di Bevacizumab Intravitreale	Linea Guida SIFO Preparazione di siringhe di Bevacizumab Intravitreale (rev 00 del 20/09/2014).	Nel caso di allestimento di siringhe di Bevacizumab Intravitreale le attività avvengono in conformità a quanto specificato nel documento Linea Guida SIFO "Preparazione di siringhe di Bevacizumab Intravitreale" (rev 00 del 20/09/2014). Devono essere disponibili evidenze della tracciabilità di tutte le attività. Vedere Allegati p.to 4 Linea Guida SIFO "Preparazione di siringhe di Bevacizumab Intravitreale" - paragrafo 4.2 "Descrizione delle modalità di allestimento di Bevacizumab" per le modalità di allestimento e capitolo 5 "Tracciabilità" per l'evidenza della tracciabilità delle operazioni. "
7.9 Metodi	NBP FU XII ed.	Possono essere usati, al fine di controllo, metodi alternativi a condizione che permettano, senza equivoci, di decidere che le norme di Farmacopea sarebbero state soddisfatte qualora fossero stati usati i metodi ufficiali. Per queste preparazioni è opportuno conservare, per eventuali verifiche, un campione significativo, per ogni lotto preparato, almeno per un tempo pari al 20 per cento oltre il limite di validità della preparazione stessa; nel caso di forme farmaceutiche solide orali ufficiali la cui composizione quali-quantitativa dei principi attivi è uguale a quella di un medicinale autorizzato all'immissione in commercio è necessaria, se del caso, la verifica della dissoluzione in vitro paragonata ai dati ottenuti dalla dissoluzione in vitro del "prodotto innovativo".





CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

N° CAPITOLO	CAPITOLO 8
TITOLO DEL CAPITOLO	CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA
A cura di	ALESSANDRA RIVA, MARIANNA VERALDI
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Le indicazioni per il confezionamento e per l'etichettatura sono fondamentali per garantire la corretta conservazione del farmaco allestito e per una gestione appropriata della terapia quando è gestita in reparto. Le NBP indicano che il contenitore deve essere certificato dal fabbricante e deve avere caratteristiche che garantiscano la qualità del preparato per tutto il periodo di validità della terapia allestita. L'etichetta è un elemento fondamentale per le preparazioni ed è necessario porre particolare attenzione alla sua compilazione. Gli standard prevedono una serie di informazioni obbligatorie che devono essere riportate sull'etichetta, in particolare, l'attenzione deve essere posta sull'ora di preparazione necessaria per calcolare il periodo di validità del preparato stesso. Vista la pericolosità dei farmaci oncologici, l'ASC ONCOLOGIA ha ritenuto di aggiungere come informazione obbligatoria anche la classificazione del farmaco ai fini dello stravasato per poter intervenire tempestivamente; inoltre l'etichetta in caso di trasporto esterno deve essere conforme all'Accordo sul Trasporto Internazionale di Merci Pericolose su Strada e deve includere perciò l'indicazione che si tratta di farmaco pericoloso. Particolare accuratezza ed attenzione deve essere posta nel caso di preparazioni per sperimentazioni cliniche: in queste circostanze l'etichetta deve essere conforme ai requisiti standard europei con indicazione del PROMOTORE/CRO/Sperimentatore e NUMERO/NOME del trial che consentano l'identificazione dello studio, del centro, dello sperimentatore.
--	--

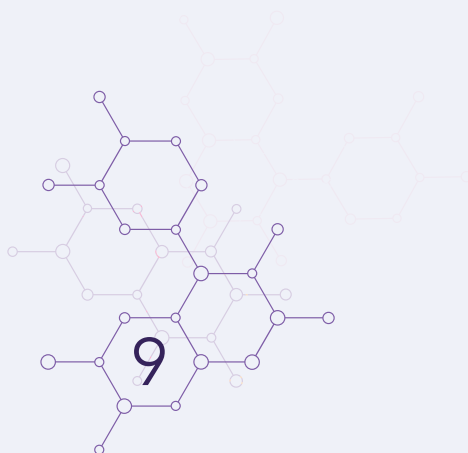


8. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

8.1 Contenitore primario	NBP FU XII ed.	Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla Farmacopea in vigore, debitamente certificato dal fabbricante, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità.
8.1 Contenitore primario	NBP FU XII ed.	Il contenitore primario deve poter essere utilizzato con facilità dal paziente, consentire agevolmente e razionalmente il contenuto del medicinale, essere proporzionato al contenuto ed avere, se necessario, una chiusura a prova di bambino. Il contenitore primario deve essere pulito prima dell'utilizzazione secondo un programma possibilmente tracciato e documentato che preveda anche il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura e, se richiesto, la disinfezione e l'eventuale sterilizzazione.
8.2 Etichettatura	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	L' etichetta deve essere conforme alla normativa vigente, chiaramente leggibile, indelebile e aderire in modo permanente al contenitore. Si 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)".
8.2 Etichettatura	NBP FU XII ed.	Si prevede che l'etichetta contenga almeno le seguenti informazioni: il nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia, il nome del medico prescrittore, nel caso di preparati magistrali e, se del caso, il nome del paziente, ove indicato, l'indicazione che consente di risalire alla documentazione, la data di preparazione e la data entro la quale il medicinale deve essere utilizzato, il titolo della monografia nel caso di preparati officinali, la quantità e/o il numero di dosi forma, la composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa di tutti gli eccipienti impiegati; nel caso di preparazioni iniettabili la composizione quali-quantitativa completa.

8.2 Etichettatura	NBP FU XII ed.	I componenti, incluse le droghe vegetali, devono essere indicati con la denominazione comune, altre indicazioni previste da leggi e regolamenti, dettagliate istruzioni ed eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l'indicazione "Tenere fuori dalla portata dei bambini" e, se del caso, le modalità di eliminazione dei contenitori e del contenuto non utilizzato.
8.2 Etichettatura	ASC ONCOLOGIA	L'etichetta deve riportare la classificazione del farmaco ai fini di un eventuale trattamento in caso di stravaso .
8.2 Etichettatura	EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human use- Annex 13 Investigational medicinal products	L' etichettatura dei farmaci sperimentali deve essere conforme ai requisiti standard europei, deve essere indicato nome del PROMOTORE/CRO/Sperimentatore e NUMERO/NOME del trial che consentano l'identificazione dello studio, del centro, dello sperimentatore.
8.2 Etichettatura	Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work, 2023	L' etichetta in caso di trasporto esterno deve essere conforme all'Accordo Sul Trasporto Internazionale di Merci Pericolose su Strada e deve includere l'indicazione che si tratta di farmaco pericoloso.





RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA

N° CAPITOLO	CAPITOLO 9
TITOLO DEL CAPITOLO	RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA
A cura di	ALESSANDRA RIVA, MARIANNA VERALDI
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	La riconciliazione, la distribuzione ed il trasporto sono passaggi particolarmente delicati per il rischio di errore in diversi momenti, per l'importanza della formazione a tutti i livelli e per il rischio di contaminazione accidentale presente durante tutte le fasi del trasporto. Gli standard differenziano il trasporto all'interno e all'esterno dell'azienda individuando requisiti specifici a cui è necessario attenersi per avere la tracciabilità delle consegne, per monitorare le condizioni di trasporto ed il rispetto dei tempi previsti, per individuare eventuali non conformità relative al trasporto ed alla consegna. Con queste premesse diventa sempre più importante, come evidenziato dai requisiti ISOPP, la necessità di una formazione continua, approfondita a tutti i livelli, per la gestione del farmaco oncologico già dal momento della ricezione nelle farmacie ospedaliere e per la gestione di spandimenti accidentali che possono avvenire sia nei locali di stoccaggio sia durante il trasporto. La sicurezza delle preparazioni chemioterapiche è di grande rilevanza per tutti gli operatori coinvolti ed è molto importante che anche il trasporto dei farmaci citotossici avvenga in contenitori garantiti per l'assenza di contaminazione chimica con una certificazione scritta da parte di laboratori indipendenti che attestino che le fiale e l'imballaggio primario non sono contaminati; da qui la necessità di inserire un requisito sull'uso dei DPI (guanti protettivi) per evitare un possibile contatto con imballaggi contaminati da farmaci pericolosi. È inoltre prevista anche una procedura da attuare in caso di emergenza tecnologica (guasto dei frigoriferi sui mezzi di trasporto o delle sonde di rilevazione delle temperature). Un altro aspetto particolarmente importante è rappresentato dalla consegna e ricezione del farmaco nelle diverse strutture: l'operatore che riceve la terapia diventa responsabile della corretta conservazione del farmaco ed è tenuto a verificare e rispettare le condizioni di conservazione previste. A tale proposito è importante anche avere una procedura concordata tra reparto utilizzatore e farmacia per la eventuale restituzione delle terapie allestite e non SOMMINISTRATE.



9. RICONCILIAZIONE, DISTRIBUZIONE E CONSEGNA

9.1 Trasporto	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Il trasporto e consegna delle terapie deve essere effettuato da personale adeguatamente formato utilizzando contenitori di sicurezza.
9.1 Trasporto	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Il servizio di trasporto può essere interno o esterno all'azienda, per ogni punto di consegna dovranno essere definite: - le mappe delle distanze con i relativi tempi di transito-fasce orarie di trasporto per viaggi ordinari per le UU.OO. destinarie; - modalità di attivazione di viaggi straordinari o urgenti; - tipologia e requisiti dei mezzi di trasporto. In particolare il Servizio di Trasporto deve garantire la disponibilità e l'utilizzo di: - furgoni coibentati e refrigerati con possibilità di trasporto simultaneo di prodotti da mantenere a diverse temperature e con possibilità di tracciare le temperature in continuo durante tutto il percorso con evidenza documentale (stampa report) o in alternativa usare contenitori in grado di garantire le corrette condizioni di conservazione per tutta la durata del percorso previsto; - contenitori per il trasporto idonei e certificati. Qualora i prodotti preparati rappresentino solo una parte della complessiva terapia prescritta per un paziente, al fine di evitare dimenticanza e di somministrazione, si raccomanda di corredare il preparato di un documento recante in aggiunta alla prescrizione di farmaci antineoplastici, annotazione della frazione di terapia.
9.1 Trasporto	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Tutto il personale coinvolto nella conservazione e nel trasporto di farmaci citotossici deve essere istruito sulla gestione e spandimento accidentale, compresi i potenziali rischi e le procedure corrette.
9.1 Trasporto	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Nel veicolo di consegna dovrebbe essere disponibile un kit per lo spandimento di citotossici .
9.1 Trasporto	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il personale addetto alle consegne deve disporre di un telefono cellulare e un numero di contatto per una consulenza immediata .
9.1 Trasporto	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	I produttori di farmaci devono fornire farmaci citotossici in contenitori garantiti privi di contaminazione. I produttori devono fornire una certificazione scritta da parte di laboratori indipendenti che attesti che le fiale e l'imballaggio primario non sono contaminati.

9.2 Confezionamento trasporto esterno	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	I contenitori per il trasporto esterno dei farmaci sono 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 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). Il confezionamento deve prevedere un contenitore primario (es. flebochiusi), uno secondario (es. buste a tenuta ermetica nelle quali vengono inseriti i flaconi) e uno terziario (es. borsa coibentata). Sul contenitore terziario è obbligatorio apporre un'etichetta di Warning-Attenzione.
9.3 Confezionamento trasporto interno	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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 terapie destinate alle UU.OO. interne alla struttura in cui è presente l'UFA.
9.3 Confezionamento trasporto interno	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	È sconsigliato l'uso di tubi pneumatici per il trasporto di farmaci citotossici.
9.4 Procedura in caso di emergenza tecnologica	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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).



9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	ASC ONCOLOGIA	L'operatore che riceve la terapia diventa responsabile della corretta conservazione del farmaco ed è tenuta a verificare il rispetto delle condizioni di conservazione dei farmaci come indicato in etichetta/ foglio di accompagnamento.
9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	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.
9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	ASC ONCOLOGIA	I documenti di consegna delle terapie devono essere conservati in UFA; deve essere indicata l'ora di consegna e la firma di chi riceve la terapia. Da procedura deve essere identificato chi firma per la ricezione delle terapie.
9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work, 2023	I contenitori vuoti per il trasporto devono essere riconsegnati all'UFA e non devono essere utilizzati per altri scopi.
9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	Guidance for the safe management of hazardous medicinal products at work, 2023	Quando si trasportano contenitori con farmaci pericolosi è necessario indossare guanti protettivi (DPI); dopo l'uso tali guanti vanno smaltiti come rifiuti pericolosi ed è obbligatorio fare seguire un lavaggio mani.
9.5 Ricezione e presa in carico nel reparto di cura	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)	Per i farmaci sperimentali , lo Sperimentatore è responsabile della loro corretta conservazione nonché del corretto utilizzo nell'ambito del protocollo sperimentale; inoltre è responsabile della corretta gestione dei prodotti sperimentali che non potranno assolutamente essere utilizzati al di fuori del protocollo sperimentale.



OPERAZIONI DI CHIUSURA



N° CAPITOLO	CAPITOLO 10
TITOLO DEL CAPITOLO	OPERAZIONI DI CHIUSURA
A cura di	ALESSANDRA RIVA, MARIANNA VERALDI
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Le procedure eseguite a fine giornata per la chiusura del laboratorio sono molto importanti perchè consentono di fare un controllo sulle attività svolte e programmare le attività del giorno successivo in modo puntuale. Gli standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO già definivano le operazioni da svolgere a fine giornata: l'eliminazione dei residui di preparazione che non possono essere riutilizzati, le operazioni di sanificazione ambientale, il reintegro delle scorte di farmaci, dispositivi e DPI. In aggiunta l'ASC Oncologia suggerisce anche una serie di azioni di verifica da eseguire (es. controllo delle temperature dei frigoriferi, chiusura delle porte, archiviazione dei documenti, smaltimento rifiuti) per garantire la tenuta sotto controllo del laboratorio anche in relazione ad aspetti di sicurezza ambientale.

10. OPERAZIONI DI CHIUSURA

10.1 Operazioni di chiusura	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	Alla fine dei cicli di lavorazione giornaliera vengono distrutti i residui di preparazione scaduti e/o non più utilizzabili e vengono effettuate, secondo le procedure stabilite, le operazioni di sanificazione ambientale. Il reintegro delle scorte di farmaci, dispositivi e DPI viene eseguito secondo procedure interne.
10.1 Operazioni di chiusura	ASC ONCOLOGIA	A fine giornata deve essere effettuata la verifica e la registrazione dei parametri ambientali (temperatura, pressione ,umidità) e della temperatura dei frigoriferi.
10.1 Operazioni di chiusura	ASC ONCOLOGIA	Le operazioni di fine giornata devono comprendere anche: - smaltimento residui (quando applicabile); - smaltimento rifiuti; - pulizia e chiusura della cappa; - compilazione registro esposti; - archiviazione della documentazione della giornata; - verifica chiusura porta frigoriferi; - verifica chiusura porte REI.





STABILITÀ DEL PREPARATO

N° CAPITOLO	CAPITOLO 11
TITOLO DEL CAPITOLO	STABILITÀ DEL PREPARATO
A cura di	ELISABETTA ROSSIN
Con il contributo di	DAVIDE ZANON, GABRIELE BAGAGLINI, NICOLA NIGRI
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	La stabilità di un preparato è definita come il periodo di tempo, dalla data in cui è stato allestito, entro il quale esso, e quindi anche tutti i suoi componenti, mantengono inalterate le loro caratteristiche chimiche e fisiche. I preparati galenici sono medicinali solitamente destinati ad un uso estemporaneo, di conseguenza la data limite deve essere definita in base a criteri differenti da quelli applicati per i farmaci prodotti industrialmente. Il Farmacista nell'assegnazione della data limite di utilizzazione delle preparazioni, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale ed in particolare, se disponibile, quella concernente la singola preparazione tenendo presente numerosi altri aspetti che ne possono influenzare la stabilità. La data limite stabilita dal Farmacista, per una preparazione non sterile, in assenza di informazioni specifiche riguardanti la stabilità di una data preparazione, fermo restando che il preparato sia confezionato in adeguati contenitori e rispettando la temperatura di conservazione del preparato finale è così assegnata: PER SOLUZIONI NON ACQUOSE E PER FORMULAZIONI SOLIDE la data limite di utilizzo non deve superare il 25% del tempo di validità residuo dei prodotti impiegati nella stessa formulazione e comunque non un tempo superiore a SEI mesi. PER FORMULAZIONI CONTENENTI ACQUA la data limite di utilizzo, se il medicamento è conservato al fresco, non deve superare i 14 giorni dalla data di preparazione PER TUTTE LE ALTRE FORMULAZIONI la data limite è di TRENTA giorni. Le informazioni sulla stabilità "in uso" delle specialità (in use stability) sono fornite sia dal produttore (scheda tecnica) sia dalla letteratura. La sicurezza microbiologica è il presupposto per le successive valutazioni di stabilità chimico-fisica e deve essere garantita da uno stretto controllo di qualità nella produzione. Importante è che le fonti utilizzate siano accreditate, recenti e riferibili ai criteri di qualità definiti dalla Health On the Net Foundation (HON).

11. STABILITÀ DEL PREPARATO

11.1 Stabilità del preparato	NBP FU XII ed.	Il Farmacista nell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni da lui effettuate, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale ed in particolare, se disponibile, quella concernente la singola e specifica preparazione in atto tenendo anche presente: -la natura delle sostanze ed i processi che possono indurre degradazione (fotosensibilità, termolabilità ecc.), -la natura del contenitore e le possibili interazioni contenitore-preparazione inclusi eventuali fenomeni di adsorbimento, -le previste condizioni di conservazione, -la compatibilità con gli eccipienti, -la possibile degradazione degli eccipienti stessi, -la durata della terapia.
11.1 Stabilità del preparato	NBP FU XII ed.	In assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta: Formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcoolico non inferiore al 25%: Non oltre il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi. Per tutte le altre formulazioni: Utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione. Questo limite deve essere ridotto o può essere superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbica del preparato e con le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti.
11.1 Stabilità del preparato	FU requisiti richiesti dalla monografia sostanze per uso farmaceutico (n.2034) richiamata al DM 17 maggio 2018	Per prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio, è di particolare importanza l'esecuzione di una analisi del rischio in linea con quanto previsto dalla sezione “Considerazioni etiche e guida per la preparazione di prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio” in quanto tali prodotti non sono stati precedentemente valutati da un'autorità competente.

11.1 Stabilità del preparato	FU requisiti richiesti dalla monografia sostanze per uso farmaceutico (n.2034) richiamata al DM 17 maggio 2018	Un adeguato livello di valutazione del rischio comprende: le criticità di differenti parametri (ad esempio, qualità delle sostanze attive, eccipienti e contenitori), schema del processo di preparazione, entità e significatività dei saggi, stabilità della preparazione, che possono influenzare la qualità della preparazione.
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	Le diluizioni e le ripartizioni rendono il preparato un galenico magistrale.
11.1 Stabilità del preparato	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)	“In use stability” : la durata di conservazione dei preparati deve essere stabilita in base alle indicazioni fornite del produttore e/o da pubblicazioni farmaceutiche internazionali o eseguendo autonomamente studi di stabilità.
11.1 Stabilità del preparato	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)	Gli studi di stabilità dovrebbero essere condotti secondo le "Linee guida per gli studi pratici di stabilità dei farmaci antitumorali: un riferimento europeo al consenso".
11.1 Stabilità del preparato	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)	I risultati degli studi di stabilità presentati nelle pubblicazioni internazionali devono essere attentamente confrontati con le condizioni della produzione locale in termini di solvente, contenitore, temperatura, umidità, luce, concentrazioni e condizioni di trasporto, ove applicabile.
11.1 Stabilità del preparato	Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, 2018 (QUAPOS 6)	Il confronto di stabilità va giustificato per la corrispondenza dei risultati, anche attraverso procedure concordate con gli organi direttivi locali.
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	Per conservare i residui si richiede che sia garantita la stabilità chimico-fisica e quella microbiologica dei prodotti.
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	Le informazioni sulla stabilità “in uso” delle specialità (in use stability) sono fornite sia dal produttore (scheda tecnica) sia dalla letteratura. In carenza di omogeneità nei risultati occorre far riferimento alla normativa vigente e alle linee-guida di organismi internazionali (EMA, ICH).
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	Le fonti utilizzate devono essere accreditate, recenti e riferibili ai criteri di qualità definiti dalla Health On the Net Foundation (HON). 



11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	La sicurezza microbiologica è il presupposto per le successive valutazioni di stabilità chimico-fisica e deve essere garantita da uno stretto controllo di qualità nella produzione.
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	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.
11.1 Stabilità del preparato	ASC ONCOLOGIA	SACCHE MULTIDOSE: - per quanto riguarda l'aspetto normativo, le sacche multidose sono assimilabili alle preparazioni magistrali estemporanee, pertanto possono essere allestite dalla farmacia purchè le prescrizioni complessivamente coprano la quantità totale di principio attivo contenuto nella sacca; - dal punto di vista tecnico l'allestimento è possibile; tuttavia per garantire la sterilità è necessaria una convalida con procedura mediafill come previsto dalla Farmacopea Ufficiale.



ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI

N° CAPITOLO	CAPITOLO 12
TITOLO DEL CAPITOLO	ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI
A cura di	CATERINA DONATI, NICOLETTA JANNITTI, COSTANTINO JEMOS, ELISABETTA ROSSIN
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Il capitolo analizza gli elementi necessari a garantire la sterilità dei preparati a partire dai requisiti della FU e usando come principali fonti le NBP, l'Annex 1, gli standard ISOPP, gli Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO. Gli elementi fondamentali per l'allestimento con tecnica asettica sono individuati nei locali di preparazione, nel personale, nei materiali e nelle procedure utilizzati. I locali hanno caratteristiche strutturali definite e devono essere strutturati, utilizzati e puliti in modo da avere e mantenere la classe richiesta; è previsto il monitoraggio periodico microbiologico e del numero di particelle. Il personale è addestrato nelle tecniche di preparazione asettica e sulla complessiva strategia di controllo di contaminazione. Ruolo fondamentale è ricoperto dalla vestizione, negli aspetti procedurali e dei materiali selezionati; parimenti per la pulizia e disinfezione di locali e apparecchiature. I processi di manipolazione devono essere validati tramite la simulazione di allestimento eseguita con un apposito terreno di coltura, il test Media-Fill.

12. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI

12.1 Garanzia della sterilità	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; NBP FU XII ed.; Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	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. L'assicurazione della sterilità è garantita solamente 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 utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate, dai monitoraggi microbiologici ambientali. I preparati magistrali ed officinali, devono soddisfare al saggio di sterilità (2.6.1 Della Farmacopea Ufficiale) e al saggio delle endotossine batteriche (2.6.14 Della Farmacopea Ufficiale). Per i preparati somministrati entro i limiti temporali e secondo le modalità operative definite dal sistema convalidato, non è richiesto il saggio di sterilità. Qualora sia necessario utilizzare acqua per la preparazione di preparati sterili, questa deve essere acqua per preparazioni iniettabili e pertanto soddisfare ai requisiti della monografia “Acqua per preparazioni iniettabili”. Il saggio per le endotossine batteriche dovrebbe essere previsto, quando ce ne sia la possibilità, all'interno della strategia di controllo della contaminazione. Il gruppo di lavoro ritiene accettabile l'esecuzione di test a campione con la cadenza prevista dal piano di campionamento interno all'UFA.
12.1 Garanzia della sterilità	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Una strategia di controllo della contaminazione (CCS) deve essere attuata in tutta la struttura per definire i punti critici di controllo e valutare l'efficacia di tutti i controlli; la strategia combinata della CCS garantirà una solida prevenzione della contaminazione. Il controllo della contaminazione e le misure adottate per ridurre al minimo il rischio di contaminazione da fonti microbiche, endotossine/pirogeni e particellari comprendono una serie di eventi e misure correlati. Questi sono solitamente valutati, controllati e monitorati individualmente, ma la loro efficacia collettiva dovrebbe essere considerata insieme.



12.1 Garanzia della sterilità	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Strumentazione e dispositivi necessari a garantire la sterilità delle preparazioni Le farmacie che eseguono preparazioni iniettabili devono essere corredate anche del materiale, dell'attrezzatura e dell'apparecchiatura indispensabili alla preparazione e all'esecuzione di tutti i controlli previsti dalla Farmacopea per questa forma farmaceutica.
12.1 Garanzia della sterilità	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Sistemi Chiusi Dovrebbero essere messe in atto misure adeguate per garantire l'integrità dei componenti utilizzati nelle connessioni asettiche. I mezzi con cui ciò viene raggiunto dovrebbero essere determinati e inseriti nella Control Contamination Strategy. Devono essere presi in considerazione adeguati test di integrità del sistema quando vi è il rischio di compromettere la sterilità del prodotto. La valutazione del fornitore dovrebbe includere la raccolta di dati in relazione a potenziali modalità di guasto che possono portare a una perdita di sterilità del sistema. Per l'elaborazione asettica e nel caso in cui vi siano rischi che l'integrità del sistema possa essere compromessa, il sistema deve trovarsi nel grado A. Se si può dimostrare che il sistema rimane integro ad ogni utilizzo (ad es. tramite test di pressione e/o monitoraggio), è possibile utilizzare un'area classificata inferiore. Qualsiasi trasferimento tra aree classificate dovrebbe essere valutato in modo approfondito.
12.1 Garanzia della sterilità	ASC ONCOLOGIA	Per ulteriori integrazioni relative ai CSTD si rimanda al Capitolo 3
12.1 Garanzia della sterilità	Documento Italiano di Consenso "GESTIONE DEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza – SIFO Aprile 2017; D.Lgs 81/08	È necessario impiegare sistemi definibili "chiusi" per il trasferimento dei farmaci, in fase di preparazione e di somministrazione, in relazione ai disposti artt. 15 e 18 ex D.Lgs 81/08 e s.m.i. (al riguardo si consideri, tra l'altro, che l'art. 235, comma 2, di tale normativa indica l'adozione di sistemi chiusi per la protezione dei lavoratori addetti alla manipolazione di sostanze chimiche cancerogene o mutagene); si richiama la recente definizione NIOSH "Sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, in quanto impedisce meccanicamente scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa".

12.1 Garanzia della sterilità	Documento Italiano di Consenso "GESTIONE DEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza – SIFO Aprile 2017	È fortemente sconsigliato l'utilizzo di aghi o vetro, favorendo ove possibile l'utilizzo di sistemi a circuito chiuso, in modo tale da ridurre notevolmente il rischio di contaminazione (liquidi o aerosol) da parte del personale addetto a tali preparazioni.
12.2 Ambienti di preparazione	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; DIN 12980; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Le preparazioni più a rischio microbiologico devono essere effettuate in una zona di lavoro a flusso laminare unidirezionale di grado A. La zona immediatamente circostante deve essere di grado B. I preparati magistrali sterili e riconducibili alle operazioni di miscelazione, diluizione e ripartizione devono essere allestiti in zone di lavoro a flusso unidirezionale di grado A. Tale zona è inserita in ambiente dotato di zona filtro con controllo particellare e microbiologico dell'aria, procedure di accesso e lavoro rispondenti al sistema di convalida inerente la tipologia di preparazione in essa eseguita. Le preparazioni pericolose (per es. preparati tossici, antitumorali, radiofarmaci) devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza di tipo H in accordo a DIN 12980. È proibita l'installazione di lavandini e scarichi non sigillati nelle zone di classe A/B destinate alla produzione in condizioni asettiche. Nelle altre zone, tra i macchinari o i lavandini e gli scarichi devono essere installati dei sifoni. Negli ambienti controllati di classe inferiore gli scarichi a pavimento devono essere muniti di pozzetti o guardie idrauliche per impedire reflussi.
12.2 Ambienti di preparazione	ASC ONCOLOGIA	Per i controlli relativi agli ambienti e preparati si rimanda ai capitoli 3 e 7.
12.3 Ingresso ai locali	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	L'ingresso ai locali deve avvenire tramite appositi locali filtro, dello stesso grado del locale in cui si accede, dove il personale lascia i propri indumenti e dove indossa le dotazioni previste. Le porte che delimitano i compartimenti a tenuta d'aria non devono essere aperte contemporaneamente. A tale scopo deve essere installato un sistema di porte interbloccate o di allarme acustico e/o visivo.



12.3 Ingresso ai locali	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	MATERIALI: Il trasferimento di materiali, attrezzature e componenti nelle aree di tipo A e B deve essere effettuato tramite un PROCESSO UNIDIREZIONALE. La rimozione degli articoli dalle aree di tipo A e B (materiali, rifiuti, campioni ambientali) deve essere effettuata mediante un processo unidirezionale SEPARATO.
12.4 Caratteristiche delle strutture e impianti	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Le pareti, i soffitti, i pavimenti devono essere privi di fessurazioni, con angoli arrotondati ai punti di attacco, lavabili e disinfettabili. I locali devono essere dotati di un sistema di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria tramite filtri HEPA, con un numero di ricambi per ora adeguato a mantenere la classe prevista e un recovery time pari al massimo a 20 minuti, in base alle dimensioni del locale e alle attività. Gli impianti di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria devono essere sottoposti a programmi periodici di manutenzione e devono prevedere adeguati sistemi di allarme. I locali di preparazione devono essere in depressione rispetto ai locali adiacenti; questo requisito, previsto per la manipolazione delle sostanze citotossiche, si estende alla lavorazione di tutti i preparati antitumorali.
12.5 Addestramento del personale	Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1); Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il personale addetto all'allestimento delle preparazioni sterili dovrà essere opportunamente addestrato sul corretto comportamento da tenere negli ambienti di allestimento e sulle tecniche asettiche.

12.6 Vestizione	ASC ONCOLOGIA	Nella scelta dei dispositivi per la vestizione è opportuno tenere in considerazione il rischio specifico delle sostanze manipolate.
12.6 Vestizione	D.Lgs 81/08; ISO 14644-5	I DPI devono essere impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro. I DPI previsti per l'attività di laboratorio, a titolo esemplificativo, sono: -Cuffia; -Camice in TNT; -Guanti (vinile/nitrile); -Copriscarpe; -Occhiali di protezione; -Protezione Facciale (FFP2/FFP3). Va tuttavia considerata l'esigenza di proteggere il prodotto lavorato e garantire il mantenimento della classe di contaminazione particellare; pertanto in ambienti di Grado B deve essere privilegiata una vestizione completa con tute in fibre di polietilene ad alta densità prodotte per l'utilizzo in ambienti ISO 5 o con tute sterilizzabili opportunamente sterilizzate.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Orologi da polso, trucco, gioielli, altri oggetti personali come cellulari e qualsiasi altro oggetto non essenziale non devono essere ammessi in aree pulite. I dispositivi elettronici utilizzati nelle camere bianche, ad es. cellulari e tablet, forniti dal fabbricante esclusivamente per l'uso nelle camere bianche, possono essere accettabili se opportunamente progettati per consentire la pulizia e la disinfezione commisurate al grado in cui sono utilizzati. L'uso e la disinfezione di tali apparecchiature dovrebbero essere inclusi nella CCS.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Il vestiario per la camera bianca e il lavaggio delle mani devono seguire una procedura scritta progettata per ridurre al minimo la contaminazione degli indumenti delle camere bianche e/o il trasferimento di contaminanti nelle aree pulite.



12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	L'abbigliamento e la sua qualità dovrebbero essere appropriati per il processo e il tipo dell'area di lavoro. Dovrebbe essere indossato in modo tale da proteggere il prodotto dalla contaminazione. Quando il tipo di abbigliamento scelto deve fornire all'operatore protezione dal prodotto, non deve compromettere la protezione del prodotto dalla contaminazione. Gli indumenti devono essere controllati visivamente per la pulizia e l'integrità immediatamente prima e dopo essersi vestiti. L'integrità del vestito dovrebbe essere controllata all'uscita.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Gli indumenti devono essere imballati e piegati in modo tale da consentire agli operatori di indossare l'abito senza entrare in contatto con la superficie esterna dell'indumento e in modo da evitare che l'indumento tocchi il pavimento.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1), Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il personale presente nell'area dedicata alla preparazione sterile dovrà essere limitato a quello strettamente necessario. Il tipo di vestizione deve essere adeguato alla classe dell'ambiente. Per gli operatori che lavorano in grado A (con background di grado B) sono richieste le seguenti dotazioni: un cappuccio che racchiuda completamente la capigliatura, la bocca, il naso ed eventualmente la barba, una tuta comprensiva di pantaloni, gambali e guanti. Per gli altri gradi le dotazioni comprendono un copricapo, se necessario un copri-barba, un indumento dedicato (casacca e pantalone o tuta), delle scarpe dedicate o delle soprascarpe. Le dotazioni devono essere sterili e non devono cedere fibre o particelle, devono essere sostituite dopo ogni uso ovvero ogni volta che il personale accede e poi esce dall'ambiente si deve effettuare un cambio del camice.

12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Di seguito è riportata una descrizione dell'abbigliamento tipico richiesto per ogni grado di pulizia: Grado B (compreso l'accesso/interventi nel tipo A): indumenti appropriati che sono dedicati per l'uso sotto una tuta sterilizzata devono essere indossati prima di vestirsi. Guanti opportunamente sterilizzati, non polverizzati, di gomma o di plastica devono essere indossati mentre si indossano gli indumenti sterilizzati. Il copricapo sterile dovrebbe racchiudere tutti i capelli (compresi i peli del viso) e dove separato dal resto dell'abito, dovrebbe essere infilato nel collo della tuta sterile. Una maschera facciale sterile e coperture oculari sterili (ad es. occhiali) devono essere indossate per coprire e racchiudere tutta la pelle del viso e prevenire lo spargimento di goccioline e particelle. Devono essere indossate calzature sterilizzate appropriate (ad es. copri scarpe). Le gambe dei pantaloni devono essere infilate all'interno delle calzature. Le maniche dell'indumento devono essere infilate in un secondo paio di guanti sterili indossati sopra il paio indossato mentre si indossa l'abito. Gli indumenti protettivi dovrebbero ridurre al minimo lo spargimento di fibre o particelle e trattenere le particelle rilasciate dal corpo. Lo spargimento di particelle e l'efficienza di ritenzione delle particelle degli indumenti devono essere valutati durante la qualificazione
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Grado C: capelli, barba e baffi dovrebbero essere coperti.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Grado D: capelli, barba e baffi dovrebbero essere coperti. È necessario indossare una tuta protettiva generale e scarpe o sovrascarpe opportunamente disinfettate. Dovrebbero essere prese misure appropriate per evitare qualsiasi ingresso di contaminanti dall'esterno dell'area pulita.



12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Nelle aree di tipo C e D possono essere richiesti camici aggiuntivi, compresi guanti e mascherina, quando si eseguono attività considerate un rischio di contaminazione come definito dalla CCS.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	La vestizione per la camera bianca deve essere eseguita in spogliatoi di un grado di pulizia appropriato per garantire che la pulizia dell'abito sia mantenuta. Gli indumenti da esterno, compresi i calzini (diversi dalla biancheria intima personale), non devono essere portati negli spogliatoi che conducono direttamente alle aree di tipo B e C. Le tute con pantaloni singoli o due pezzi, che coprono l'intera lunghezza delle braccia e delle gambe, e le calze che coprono i piedi, devono essere indossate prima dell'ingresso negli spogliatoi per i gradi B e C. Le tute e le calze non dovrebbero presentare un rischio di contaminazione per l'area o i processi di vestizione.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Ogni operatore che entra in aree di tipo B o A deve indossare indumenti protettivi puliti e sterilizzati di dimensioni adeguate ad ogni ingresso. Il periodo massimo per il quale l'abito sterilizzato può essere indossato prima della sostituzione durante un turno dovrebbe essere definito come parte della qualifica dell'indumento.

12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	I guanti devono essere regolarmente disinfettati durante le operazioni. Indumenti e guanti devono essere cambiati immediatamente se si danneggiano e presentano un rischio di contaminazione del prodotto.
12.6 Vestizione	ASC ONCOLOGIA	Verificare nella scheda tecnica dei guanti in uso come DPI, i tempi di permeazione della soluzione alcolica.
12.6 Vestizione	ASC ONCOLOGIA	Si sconsiglia comunque l'azione di sfregamento dei guanti che potrebbe aggravare l'effetto di deterioramento chimico, nonchè generare particelle nell'ambiente della camera bianca, lasciando evaporare direttamente sui guanti.
12.6 Vestizione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Gli indumenti riutilizzabili per aree pulite devono essere lavati in una lavanderia adeguatamente separata dalle operazioni di produzione, utilizzando un processo qualificato che garantisca che gli indumenti non siano danneggiati e/o contaminati da fibre o particelle durante il ripetuto processo di lavanderia. Le lavanderie utilizzate non dovrebbero presentare rischi di contaminazione o contaminazione incrociata. Manipolazione e uso inappropriato degli indumenti possono danneggiare le fibre e aumentare il rischio di dispersione di particelle. Dopo il lavaggio e prima dell'imballaggio, gli indumenti devono essere ispezionati visivamente per danni e pulizia visiva. I processi di gestione degli indumenti dovrebbero essere valutati e determinati nell'ambito del programma di qualificazione degli indumenti e dovrebbero includere un numero massimo di cicli di lavanderia e sterilizzazione.



12.7 Pulizia e disinfezione	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1)	Poiché la pulizia e la disinfezione degli ambienti impattano sul mantenimento della tenuta sotto controllo degli inquinanti microbici, gli ambienti e le attrezzature devono essere puliti e disinfettati con regolarità sia all'inizio sia alla fine del processo, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, dedicati e sterili per gli ambienti classificati. Le procedure di lavoro devono minimizzare il rischio di ricontaminazione, dopo le operazioni di pulizia. La scelta degli agenti impiegati nei protocolli di pulizia dovrebbe rispondere alle diverse esigenze corrispondenti alle fasi di lavorazione: pulizia delle superfici ambientali orizzontali e verticali; pulizia, disinfezione ed eventuale decontaminazione per le superfici di lavoro; pulizia e disinfezione dei materiali in ingresso; pulizia e disinfezione di guanti e apparecchiature; decontaminazione di superfici e materiali per la prevenzione della cross contamination. Tra gli agenti impiegabili si consiglia di selezionare prodotti con potere ossidante e tensioattivi per la pulizia delle superfici ambientali generiche, alcool isopropilico o etilico con percentuali del 70% per la disinfezione generica, perossido di idrogeno o ipoclorito di sodio a basso residuo o altri prodotti con potere ossidante per la decontaminazione e per il potere sporicida.
12.8 Convalida del processo di allestimento (Media Fill)	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1), Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Devono essere previste apposite procedure di monitoraggio sia per le particelle che per i microrganismi, in modo da verificare lo stato di controllo degli ambienti. Il controllo del n° delle particelle, at rest e in operation, e l'analisi microbiologica sono necessari per la classificazione degli ambienti. È obbligatoria l'identificazione delle eventuali colonie rilevate, ai fini dell'analisi delle cause di contaminazione. I controlli microbiologici dell'aria ambiente, delle superfici, dei guanti degli operatori devono essere effettuati con regolarità e con una frequenza che consideri che la lavorazione è in asepsi, senza sterilizzazione finale. I controlli dovranno essere definiti da un apposito piano di campionamento commisurato agli ambienti e al loro utilizzo, che riporti i punti di prelievo, il numero dei saggi, le frequenze dei controlli, le metodiche utilizzate, le azioni previste al superamento dei valori limite. Per i valori limite il riferimento è l'Annex 1 delle GMP.

12.8 Convalida del processo di allestimento (Media Fill)	The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2022 (ANNEX 1), Standard tecnici di Galenica Oncologica SIFO, 2012-2016	I processi di manipolazione devono essere validati tramite la simulazione di allestimento eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (brodoTSB): il test Media-Fill. Per una corretta realizzazione del test Media-Fill è raccomandato riprodurre il più fedelmente possibile la routine di manipolazione, includendo tutti gli aspetti critici che potrebbero introdurre una contaminazione microbiologica. L'interpretazione dei risultati, eseguita mediante osservazione della variazione di torbidità del brodo, nonché l'eventuale identificazione (l'obiettivo è avere nessuna unità di media fill con crescita; qualsiasi unità contaminata va identificata a livello di genere e specie con immediate azioni da intraprendere), dovrebbero essere inseriti nelle valutazioni relative al risk assessment. I Media Fill Test dovrebbero essere condotti in conformità alle norme tecniche applicabili (ad es capitolo 9 - Annex1 GMP) nell'ambito del piano del controllo della contaminazione. In caso di applicazione di protocolli di Media fill test differenti da quanto riportato nei documenti tecnici disponibili, queste variazioni dovrebbero esse giustificate nel piano di controllo della contaminazione e/o nel relativo risk assessment.
12.9 Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche e delle sostanze per uso farmaceutico non sterili	Farmacopea Italiana XII edizione aggiornamento del 2018 (FU XII ed.)	Il controllo microbiologico dei prodotti non sterili è realizzato secondo i metodi descritti nei capitoli generali 2.6.12 e 2.6.13 della F.U. XII ED. I criteri di accettazione applicabili ai prodotti farmaceutici non sterili basati sulla conta dei microrganismi aerobi totali (CMAT) e sulla conta dei funghi/ lieviti totali (CFLT) sono indicati nelle Tabelle 5.1.4.-1 e 5.1.4.-2 della F.U. XII ED.





SOFTWARE INFORMATICI

N° CAPITOLO	CAPITOLO 13
TITOLO DEL CAPITOLO	SOFTWARE INFORMATICI
A cura di	ELISABETTA ROSSIN, NICOLETTA JANNITTI, ANTONIO SERAFINI
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	I software destinati ad essere usati per uno o più scopi medici vengono classificati dal Regolamento (UE) 2017/745 come Medical Devices di classe II. Oltre alla fondamentale funzione di supporto, di informazione e comunicazione in merito all'attività clinica, acquistano valore per il tracciamento puntuale di tutto il percorso terapeutico. Grazie ai loro intrecci digitali, i professionisti che hanno in carico il paziente possono lavorare su un unico sistema computerizzato, che integra tutti gli applicativi necessari alla corretta governance terapeutica. È evidente come il loro utilizzo permette di migliorare il lavoro degli operatori sanitari, di favorire la comunicazione all'interno del team multidisciplinare e al contempo di aumentare la sicurezza del paziente e ridurre il rischio di errore. Sebbene gli errori possano verificarsi in tutto il percorso del medicinale, la prescrizione e la somministrazione rappresentano i passaggi di maggiore criticità. Gli errori riscontrabili durante la prescrizione riguardano l'appropriatezza terapeutica, il dosaggio, la valutazione dei dati e/o dei valori di laboratorio del paziente, la presenza di acronimi, etc. La Raccomandazione n°7 del Ministero della Salute, documento fondamentale per la gestione del rischio in corso terapia farmacologica, indica l'adozione di un sistema informatizzato di prescrizione tra le azioni da intraprendere per prevenire "morte, coma, o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica" e la Raccomandazione n°14, relativa alla prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, evidenzia come l'informatizzazione della prescrizione possa ridurre drasticamente il rischio di errore e di possibile danno per il paziente.

**ARGOMENTI TRATTATI
NEL CAPITOLO**

L'informatizzazione della prescrizione rappresenta probabilmente l'intervento che da solo apporta il più alto numero di vantaggi al processo di prescrizione-preparazione della terapia.

Nella prevenzione degli errori in corso di terapia con farmaci antineoplastici è pertanto decisivo accrescere il grado di consapevolezza tra gli operatori sanitari e implementare azioni di miglioramento tra le quali risultano di notevole rilevanza l'introduzione di tecnologie informatizzate e la garanzia di condizioni lavorative adeguate in termini sia di risorse strutturali sia gestionali.

I software di prescrizione devono avere requisiti tali da permettere di gestire complessivamente i cicli terapeutici dalla prescrizione alla somministrazione, passando attraverso la validazione e l'allestimento della terapia.

Tutte le soluzioni informatiche applicate al processo di management del farmaco hanno infatti lo scopo di:

- superare le attività manuali di tipo ripetitivo in cui più facilmente si riscontrano errori umani;
- garantire la tracciabilità della prescrizione, dell'erogazione e della somministrazione;
- distinguere le responsabilità dei vari attori che sono coinvolti nel processo (medici, Farmacisti, infermieri), consentendo ad ognuno di riappropriarsi delle proprie competenze specifiche;
- ottimizzare la gestione dei capitali (scorte);
- consentire la valutazione di appropriatezza restituendo immediatamente la situazione clinica del paziente, compresa la storia prescrittiva.

13. SOFTWARE INFORMATICI

13.1 Caratteristiche del software	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)/ Standard ISO 9241-11 Ergonomic requirements for office work with visual display terminals - Guidance on usability	I software che consentono la gestione multidisciplinare del percorso terapeutico dei pazienti dalla prescrizione all’allestimento, sino alla somministrazione, dovrebbero presentare le seguenti caratteristiche: 1. essere conformi almeno alle prescrizioni del regolamento europeo sui dispositivi medici 2017/745 (MDR) ed essere immessi in commercio recando la relativa marcatura CE; il regolamento, in vigore dal 26 maggio 2021, classifica i software con attività di farmacoterapia (prescrizione, calcolo delle dosi e della velocità di somministrazione) come Medical Device Software di Classe II b; 2. garantire la tracciabilità di tutte le operazioni e in particolare la tracciabilità del dettaglio di tutte le operazioni gestionali concernenti il farmaco (“drug pathway”, dalla prescrizione alla somministrazione) con evidenza di data, ora, nome dell’operatore e tipo di operazione effettuata, tutte firmate digitalmente; 3. consentire una firma digitale forte per la convalida della prescrizione. Qualora non fosse possibile deve essere utilizzato il sistema di convalida finale con firma su stampa cartacea da parte del solo personale che ha depositato la firma congiuntamente al timbro identificativo su apposito siglario; 4. disporre di login individuali, utente-specifici che consentano sul gestionale solo le azioni specifiche cui l’utente è autorizzato in base al ruolo svolto; 5. disporre di uno strumento di calcolo per la superficie corporea, la clearance della creatinina e il dosaggio dei farmaci (compreso il calcolo per chilogrammo, superficie corporea e AUC). I calcoli devono essere integrati nel sistema elettronico, utilizzando unità di misura conformi agli standard internazionali giurisdizionali (come l’altezza in metri e il peso in chilogrammi). I calcoli devono anche prendere in considerazione parametri farmacologici rilevanti (come la funzionalità renale o epatica); 6. consentire lo sviluppo di un foglio di lavoro che specifichi la data, i dati identificativi del paziente, il protocollo delle dosi e i volumi di ciascun farmaco e altri dati richiesti dall’utente finale; 7. generare barcode per il riconoscimento univoco delle attività di convalida, preparazione e somministrazione; 8. effettuare back-up dei dati;
--	---	--



		9. permettere, in caso di blackout elettrico e/o sulla rete informatica, l'analisi dei malfunzionamenti; 10. avere la possibilità di interfacciarsi con altri sistemi informativi che forniscono informazioni cliniche necessarie (ad es: cartelle elettroniche, software laboratoristici, programmi per valutare le incompatibilità tra farmaci, dispositivi, diluenti, cibo, integratori, CUP, allergie etc...) e con sistemi gestionali di magazzino, agevolando il controllo, il ripristino e la rotazione delle scorte; 11. prevedere possibilità di interfaccia con sistemi robotici o di semiautomazione; 12. disporre di sistemi di alert che riducano il rischio di errori clinicamente rilevanti (es: % di riduzione di dose, Superficie Corporea, peso, etc...) e non consentire la modifica delle prescrizioni da parte del medico dopo la presa in carico da parte del Farmacista; 13. fornire supporto tecnico 24h/24h o che almeno copra le ore lavorative; dei consumi; 14. visualizzare informazioni chiare e organizzate in modo da ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici: le informazioni importanti, come il nome del farmaco e la dose, devono risaltare in modo chiaro, ad esempio in grassetto, evidenziate, caratteri più grandi o a caratteri alti; 15. rispondere ai criteri di usabilità, come ad esempio quelli previsti dagli standard ISO 9241-11, presentando icone chiare e ben progettate, riducendo al minimo il numero di clic per completare un flusso di lavoro, fornendo avvisi in tempo reale che siano sintetici e non ripetitivi, riducendo al minimo i menu lunghi e i requisiti di scorrimento; l'interfaccia deve essere intuitiva per facilitare l'utilizzo da parte dell'operatore; 16. fornire un ritorno informatizzato dei dati ("computerized return") in termini clinici, operativi ed economici e prevedere funzioni di reporting, personalizzabili dagli utilizzatori, che supportino l'audit e il monitoraggio continui, dal punto di vista clinico e di elaborazione dei consumi; 17. consentire la gestione completa, fino alla rendicontazione, di terapie orali, farmaci sperimentali, CNN, EAP, usi compassionevoli, off label; 18. consentire la gestione dei trial clinici (pseudonimizzare i dati del paziente, prevedere campi specifici per id paziente, nome e codice del protocollo, braccio di randomizzazione, predisporre Accountability-Log secondo GCP, prevedere un campo obbligatorio per la delibera di autorizzazione del Comitato Etico, etc..).
--	--	--

13.1 Caratteristiche del software	GAMP: Good Automated Manufacturing Practice 2008	Il software per la gestione delle attività di laboratorio dovrebbe PREFERIBILMENTE: - rispondere ai requisiti delle GAMP; - tracciare ingresso ed uscita delle materie prime; - tracciare ogni singola produzione; - tracciare ogni singola prescrizione del medico; - permettere di riconciliare la terapia allestita; - avere una sezione dedicata ai controlli da effettuare su ogni preparazione allestita; - tracciare ogni controllo effettuato - permettere di stampare diverse etichette dello stesso preparato, foglio di lavorazione , il modus operandi ed ogni procedura annessa agli allestimenti.
13.2 Validazione del software	COMUNICATO ISPettorato GCP AIFA: UTILIZZO DEI SISTEMI ELETTRONICI NELL'AMBITO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI MEDICINALI 2023	Affinché i sistemi elettronici utilizzati in sperimentazione clinica siano considerati adeguati e in compliance con le GCP deve essere recepita e applicata la linea guida “EMA Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials” che rappresenta lo standard condiviso a livello europeo e tiene conto anche del quadro di riferimento internazionale. L’approccio delineato dalla EMA Guideline on computerised systems è quello basato sull’analisi e gestione del rischio. Ciascun sistema elettronico, quindi, deve essere valutato tenendo in considerazione i rischi associati ad un possibile impatto sui diritti, la sicurezza e il benessere dei partecipanti o sull’affidabilità dei dati prodotti, in un’ottica di data integrity. Di conseguenza deve essere attuato uno sforzo volto a garantire l’affidabilità dei sistemi elettronici, proporzionato con quelle che sono le caratteristiche del sistema stesso e lo scopo per il quale è stato costruito e viene utilizzato (approccio fit for purpose). Visto che i software utilizzati per la gestione delle terapie farmacologiche nelle sperimentazioni cliniche si sovrappongono spesso nelle strutture sanitarie a quelli usati anche per la government e validazione dei percorsi di terapia di normale pratica clinica è verosimile che i requisiti previsti dalla linea guida possano essere applicati indistintamente per entrambi al fine di garantire la protezione della salute dei pazienti e l’integrità dei dati da presentare alle autorità regolatorie.



13.2 Validazione del software	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023	Il centro responsabile dovrebbe garantire che i sistemi utilizzati siano stati adeguatamente convalidati facendo affidamento sulla documentazione di convalida fornita dal fornitore del software e valutandone l'adequatezza. Il centro responsabile deve avere una conoscenza approfondita sia del sistema di qualità sia della convalida del fornitore, informazioni che solitamente possono essere ottenute attraverso un esame sistematico approfondito (ad esempio un audit). Questo esame dovrebbe essere eseguito da personale qualificato del centro con la collaborazione del venditore. Successivamente deve essere redatto un rapporto d'esame per documentare il processo di convalida del fornitore e che attesti la documentazione come soddisfacente. Eventuali carenze dovrebbero essere mitigate dalla parte del centro responsabile richiedendo o eseguendo ulteriori attività di convalida. Aggiornamenti del software, prima di essere utilizzati devono essere sempre sottoposti a convalida da parte del centro responsabile. In caso di Ispezioni, la documentazione di convalida dovrà essere messa a disposizione tempestivamente. Le attività di convalida dovrebbero essere pianificate, documentate e approvate. Il piano di convalida dovrebbe includere informazioni sulla metodologia di convalida, sull'approccio basato sul rischio adottato e, se applicabile, sulla divisione dei compiti tra il centro responsabile e un fornitore di servizi. Prima del test sul software, la valutazione del rischio dovrebbe definire quali requisiti e test sono correlati alla funzionalità critica del sistema.
13.2 Validazione del software	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023	Se vengono effettuati i test sul software deve essere riportata: - la versione del software in fase di test; - eventuali prerequisiti o condizioni prima dello svolgimento del test; - una descrizione delle fasi adottate per testare la funzionalità (input); - il risultato atteso (criteri di accettazione). Il test effettuato deve documentare il risultato effettivo così come visto nella fase del test, la prova se rilevante e, se applicabile, la conclusione della fase di test (superato/fallito). In caso di fallimento del test, occorre valutare il potenziale impatto delle deviazioni e le successive decisioni riguardanti le mitigazioni del rischio devono essere documentate.

13.2 Validazione del software	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023	Nella documentazione di validazione del software dovrebbe essere incluso un percorso per segnalare, registrare e risolvere difetti e problemi sollevati dagli utenti, ad es. tramite un helpdesk che consente di risolverli in modo tempestivo. Il software dovrebbe prevedere un processo formale di controllo delle modifiche. Le richieste di modifica devono essere documentate e autorizzate includendo dettagli sulla modifica, valutazione del rischio (ad esempio per l'integrità dei dati, dati in real time, funzionalità e conformità normativa), impatto sullo stato convalidato e sui requisiti dei test. Come parte del processo di controllo delle modifiche, tutta la documentazione dovrebbe essere aggiornata in modo appropriato (ad es. requisiti, script di test, materiali di formazione, guida utente) e un rapporto delle attività di validazione preparato e approvato prima del rilascio. Il centro responsabile dovrebbe garantire che eventuali modifiche al sistema non comportino la perdita dell'integrità dei dati o problemi di sicurezza. La documentazione relativa alla validazione di versioni precedenti o fuori produzione del sistema utilizzato in ambito clinico deve essere conservata.
13.3 Gestione Utenti	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023	I centri dovrebbero disporre di un processo documentato per concedere, modificare e revocare gli accessi al software in modo tempestivo man mano che le persone iniziano, cambiano e terminano il loro coinvolgimento/responsabilità nella gestione e/o conduzione delle funzioni relative ai percorsi terapeutici. In qualsiasi momento dovrebbe essere disponibile una panoramica degli accessi attuali e precedenti, dei ruoli e delle autorizzazioni al software. Queste informazioni sugli utenti effettivi e sulle loro autorizzazioni al software dovrebbero essere verificate a intervalli adeguati per garantire che solo gli utenti necessari abbiano accesso e che i loro ruoli e autorizzazioni siano appropriati. Dovrebbe esserci una tempestiva rimozione degli accessi non più necessari o non più consentiti. L'accesso al sistema dovrebbe essere assegnato in base alla regola del privilegio minimo, ovvero gli utenti dovrebbero avere il minor numero di autorizzazioni e diritti di accesso affinché possano svolgere i compiti richiesti per il periodo necessario.



13.4 Sicurezza	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2023	Il centro dovrebbe mantenere un sistema di sicurezza che impedisca l'accesso non autorizzato ai dati. Minacce e attacchi ai sistemi contenenti dati clinici devono essere controllati con le giuste misure per garantire la sicurezza di tali sistemi, soprattutto per i sistemi e i servizi forniti su Internet. Dovrebbe essere predisposto e testato un piano di ripristino di emergenza. Al fine di fornire una barriera tra una rete interna attendibile e una rete esterna non attendibile e per controllare il traffico di rete in entrata e in uscita (da determinati indirizzi IP, destinazioni, protocolli, applicazioni, porte, ecc.), è necessario definire le regole del firewall. Queste dovrebbero essere definite nel modo più rigoroso possibile consentendo solo il traffico dati necessario. Poiché le impostazioni del firewall tendono a cambiare nel tempo (ad esempio, quando i fornitori di software e i tecnici necessitano di determinati porte da aprire a causa dell'installazione o della manutenzione delle applicazioni), le regole e le impostazioni del firewall dovrebbero essere periodicamente riviste.
13.4 Sicurezza	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials - European Medicines Agency 2024	L'uso di dispositivi bidirezionali (ad esempio dispositivi USB), che provengono o sono stati utilizzati all'esterno del centro, dovrebbero essere rigorosamente controllati in quanto potrebbero introdurre intenzionalmente o involontariamente malware e potrebbero incidere sull'integrità dei dati e sui diritti dei pazienti.
13.4 Sicurezza	Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials- European Medicines Agency 2023	Dovrebbe essere installato un software antivirus sui siti che utilizzano dati clinici dei pazienti.
13.5 Software Training	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Nei casi in cui i dati siano stati compromessi devono essere presenti procedure che includano modalità per segnalare gli incidenti al fornitore.

13.5 Software Training	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	L'accesso remoto ai dati clinici deve prevedere un livello di sicurezza proporzionato alla sensibilità, alla riservatezza dei dati (ad esempio, i dati nella cartella clinica elettronica altamente sensibili) e ai diritti di accesso da concedere (sola lettura, diritti di scrittura o anche di "amministratore").
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il software deve rendere disponibile una serie di funzionalità per gestire complessivamente le attività di validazione e il Farmacista deve controllare la correttezza dei dati prescrittivi (es: dosaggio, intervallo tra i cicli, protocollo di terapia, etc.) e la presenza della firma del medico (elettronica o in calce su cartaceo). Dal momento che gli errori più frequenti in fase di prescrizione riguardano: sovra- o sotto- dosaggio, allergie, vie di somministrazione errate, pazienti sbagliati, terapie duplicate, ripetizioni o omissioni di dosi di carico, riduzioni di dose, le interazioni derivanti dall'aggiunta di farmaci (es: inibitori pompa protonica) senza adeguata valutazione delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, associazione di eventuali protocolli non autorizzati, associazione di terapie di automedicazione, fitoterapici, prodotti erboristici e non convenzionali che non vengono prese in considerazione nel processo di riconciliazione, il software deve essere strutturato in modo da escludere a priori il maggior numero di errori in queste categorie.
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	La verifica della prescrizione da parte del Farmacista deve essere eseguita prima di ogni ciclo di terapia mediante una collaborazione proattiva e multidisciplinare con gli altri professionisti così da perseguire il percorso terapeutico ottimale per il paziente. È raccomandato che i Farmacisti facciano riferimento alle linee guida nazionali e internazionali per gli aspetti di verifica clinica della terapia. I protocolli di trattamento devono essere rivisti e aggiornati regolarmente per garantire le migliori pratiche cliniche di trattamento. È necessario che siano disponibili procedure scritte da seguire a supporto di protocolli "in-label" e "off-label".
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Nel processo di validazione della terapia il software deve consentire al Farmacista di verificare con facilità, eventualmente anche grazie alla presenza di alert , il numero del ciclo, il giorno del ciclo e l'intervallo di tempo trascorso dal precedente trattamento, prevedendo la registrazione di qualsiasi modifica concordata con il clinico.



13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Gli arrotondamenti di dose (“DOSE ROUNDING”) devono essere possibili, secondo le linee guida locali, per facilitare la preparazione e la somministrazione della terapia, considerando anche la funzionalità renale ed epatica del paziente e di eventuali interazioni farmacologiche. All’interno del sistema di controllo deve essere possibile impostare un parametro di dose massima giornaliera e di dose massima cumulativa al fine di garantire una maggior sicurezza in fase prescrizione.
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Tutti i farmaci di supporto devono essere inclusi nella prescrizione di terapia. Questi possono includere terapie antiemetiche, antistaminici, steroidi, liquidi e diuretici per i quali il Farmacista effettua un’attenta valutazione di corretta associazione e/o assenza di interazioni che possano ridurre i benefici o aumentare le tossicità della terapia ongoing valutata. Nell’ambito dell’acquisizione di competenze e conoscenze da parte del Farmacista clinico, i parametri di laboratorio potrebbero essere controllati dal Farmacista durante la validazione del ciclo di trattamento paziente-specifico. Questo controllo deve consentire l’aderenza a quanto richiesto dal protocollo di terapia che sia esso di normale pratica clinica o afferente ad un clinical trial (es: conta differenziale dei globuli bianchi, creatinina sierica, clearance della creatinina sierica, creatinina, clearance della creatinina, LFT ed elettroliti).
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Se la terapia viene preparata in anticipo, devono essere previste procedure rigorose affinché non venga rilasciata dalla farmacia o somministrata prima che i risultati di laboratorio siano stati controllati e approvati; a tal fine il software dovrebbe prevedere sia un’autorizzazione alla preparazione, sia un’autorizzazione alla somministrazione. Durante la validazione il Farmacista esegue tutti i controlli previsti dalla procedura aziendale, verifica che la corretta concentrazione di somministrazione, valuta la stabilità fisico-chimica e microbiologica per tutta la shelf-life attribuita al prodotto.
13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	L’ etichetta prodotta dal software contiene tutti gli elementi previsti dalla FU e specifiche avvertenze relative alla corretta temperatura di conservazione in caso di trasporto e ad eventuali dispositivi ad hoc da utilizzarsi per la somministrazione.

13.6 Checking procedures sulla prescrizione e Farmacia Clinica	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	Il sistema informatico deve consentire la verifica della prescrizione e tutti i controlli; dovrà favorire il Farmacista nella governance dell’appropriatezza terapeutica, contribuire alla riduzione dell’errore clinico e promuovere l’ efficientamento del sistema di cura (es: Tutte le prescrizioni devono includere il nome completo del farmaco; non devono essere utilizzate abbreviazioni (ad esempio, 5-FU per il fluorouracile); le “unità” devono essere scritte per esteso: La “U” potrebbe essere scambiata per uno zero; si deve sempre usare uno zero iniziale (0,5 mg, non 5 mg); non si deve mai usare uno zero finale (2 mg, non 2,0 mg) etc... Per tutte le motivazioni esplicitate in questa sezione è fortemente sconsigliato l’utilizzo di prescrizioni cartacee e conseguentemente la gestione non informatizzata della documentazione relativa alla preparazione, somministrazione della terapia e riconoscimento del paziente.
--	--	--





CONTRATTI ESTERNI

N° CAPITOLO	CAPITOLO 14
TITOLO DEL CAPITOLO	CONTRATTI ESTERNI
A cura di	ELISABETTA ROSSIN, ALICE BALLERIO

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	I Servizi di Farmacia Ospedaliera nel caso non fossero dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele per uso parenterale di nutrizione artificiale e per chemioterapia antitumorale e altre tipi di miscele sterili, ecc.) devono attivare contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste oppure, se vi sono le condizioni, ricorrere ai medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico, come da vigente normativa. In questo caso, la responsabilità di scegliere il contrattista esterno, controllarlo, accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul Farmacista. Requisito generale delle strutture scelte come contrattisti esterni è avere la certificazione prevista dalla vigente normativa secondo l'attività svolta. I requisiti specifici dipendono dal settore di attività e sono oggetto del contratto tra farmacia committente e contrattista esterno. Nella definizione della tariffa è importante far riferimento alla TARIFFA NAZIONALE PER LA VENDITA AL PUBBLICO DEI MEDICINALI (GU N°250 DEL 25/10/2017).
---------------------------------	--

14. CONTRATTI ESTERNI

14.1 Farmacie Ospedaliere	NBP FU XII ed.	I Servizi di Farmacia Ospedaliera, nel caso non fossero dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele per uso parenterale di nutrizione artificiale e per chemioterapia antitumorale, altri tipi di miscele sterili, ecc.) devono attivare contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste oppure, se vi sono le condizioni, ricorrere ai medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico, come da vigente normativa.
14.1 Farmacie Ospedaliere	NBP FU XII ed.	La responsabilità di scegliere il trattatista esterno , controllarlo, accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul Farmacista responsabile.
14.1 Farmacie Ospedaliere	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n°14)	Qualora non sussistano le condizioni di carattere organizzativo, logistico, strutturale, 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 81/08 e s.m.i., Farmacopea Ufficiale XII e DM 3/12/08). I laboratori che preparano le chemioterapie devono certificare il possesso di tutti i requisiti previsti per la centralizzazione dei farmaci antineoplastici (Provvedimento 5 Agosto 1999).
14.1 Farmacie Ospedaliere	ASC ONCOLOGIA	Per le Strutture di nuova istituzione o ampliamenti è fortemente raccomandata la consulenza per lo studio di fattibilità e la progettazione effettuato da professionisti del settore che abbiano documentate conoscenze e competenze nello specifico ambito.
14.1 Farmacie Ospedaliere	ASC ONCOLOGIA	La stipula di convenzioni tra Farmacie Ospedaliere deve prevedere una fase di re-engineering del Laboratorio UFA che permetta di affrontare l'eventuale incremento di produttività e il rispetto delle tempistiche definite.

		In particolare, devono essere considerati gli aspetti relativi all'ampliamento dell'organico e relativa turnistica (fasce orarie di lavoro), alla revisione delle procedure interne, all'adozione di software dedicati e alle dotazioni tecniche ed impiantistiche presenti, alla logistica, all'implementazione dei servizi in outsourcing (es: pulizie, controlli ambientali, etc...), all'aumento di dotazioni (ad. es: frigoriferi per la conservazione dei farmaci a temperatura controllata e spazi per lo stoccaggio dei farmaci a temperatura ambiente) ed eventuali sperimentazioni cliniche.
14.1 Farmacie Ospedaliere	ASC ONCOLOGIA	La fase di re-engineering deve prendere in considerazione almeno i seguenti aspetti (requisiti minimi): a) tempistica della fase prescrittiva; b) modalità e tempistiche di consegna delle terapie allestite; c) tracciabilità dei flussi di lavoro; d) rendicontazione economica e tariffazione delle terapie allestite.
14.1 Farmacie Ospedaliere	ASC ONCOLOGIA	La tariffazione delle terapie allestite deve prendere in considerazione i costi relativi a: tempo dedicato alle preparazioni, trasporti, pulizie, controlli ambientali e sul personale, lavaggio delle divise, DPI, manutenzione ordinaria e straordinaria di impianti ed attrezzature. La tariffazione deve essere economicamente vantaggiosa.
14.1 Farmacie Ospedaliere	ASC ONCOLOGIA	La tariffazione delle terapie allestite deve comunque essere in accordo a quanto previsto nell'aggiornamento della TARIFFA NAZIONALE PER LA VENDITA AL PUBBLICO DEI MEDICINALI (GU N°250 DEL 25/10/2017) .
14.2 Certificazioni necessarie	NBP FU XII ed.	Requisito generale delle strutture scelte come contrattisti esterni è avere la certificazione prevista dalla vigente normativa per l'attività svolta.
14.2 Certificazioni necessarie	NBP FU XII ed.	Il contrattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e DEVE ESSERE CERTIFICATO nell'ambito del Sistema di Assicurazione di Qualità.
14.2 Certificazioni necessarie	ASC ONCOLOGIA	Le convenzioni tra Strutture Ospedaliere possono avvenire solo nell'ambito dell'accreditamento delle stesse.
14.3 Requisiti per l'approvvigionamento	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n°14)	Oltre alla richiesta ai produttori dei requisiti minimi previsti dalla normativa, nella stesura dei capitolati tecnici di acquisto vanno favorite quelle condizioni che contribuiscono a ridurre i fattori di confondimento e che aumentano le informazioni fornite per i singoli farmaci. Nei capitolati di gara, a qualsiasi livello progettati, devono essere inseriti requisiti di qualità specifici per i lotti assegnati ai medicinali antineoplastici.



14.3 Requisiti per l'approvvigionamento	The European Statements of Hospital Pharmacy, 2014 (EAHP)	I Farmacisti ospedalieri dovrebbero essere coinvolti nella gestione delle procedure di appalto relative alla fornitura di farmaci, contribuendo a garantirne la trasparenza in coerenza con le buone pratiche riconosciute e la legislazione nazionale e in base ai principi di sicurezza, qualità ed efficacia dei farmaci.
14.3 Requisiti per l'approvvigionamento	ASC ONCOLOGIA	Per i farmaci antineoplastici devono essere considerati requisiti di qualità specifici come ad esempio: la completezza delle indicazioni per la preparazione (diluenti, compatibilità con contenitori e dispositivi), per la conservazione (stabilità dopo ricostituzione e diluizione, limiti di concentrazione nei solventi consigliati), per la somministrazione (tempi e modalità di infusione); la presenza di sistemi di protezione dalle rotture dei flaconi in vetro, preferendo flaconi in materiale infrangibile.
14.3 Requisiti per l'approvvigionamento	ASC ONCOLOGIA	Nei capitolati tecnici devono essere richieste, per quanto possibile, consegne separate per i prodotti citotossici e una descrizione delle caratteristiche dei trasporti dalla ditta produttrice o dal fornitore al luogo di utilizzo per un trasporto sicuro.
14.3 Requisiti per l'approvvigionamento	Standards for the Safe Handling of Cytotoxics, 2022 (ISOPP)	I produttori di farmaci devono fornire farmaci citotossici in contenitori privi di contaminazione. I produttori devono fornire una certificazione scritta da parte di laboratori indipendenti che attesti che le fiale e l'imballaggio primario non sono contaminati.



GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO



N° CAPITOLO	CAPITOLO 15
TITOLO DEL CAPITOLO	GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO
A cura di	ELISABETTA ROSSIN, ALICE BALLERIO
ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Nelle organizzazioni complesse, la maggior parte degli incidenti è generata dall'interazione fra le diverse componenti del sistema: tecnologica, umana ed organizzativa. Charles Vincent, esperto internazionale del Rischio Clinico, ha identificato le seguenti cinque classi di fattori che determinano il grado di rischio di un sistema: 1. fattori organizzativi e gestionali; 2. ambiente operativo; 3. gruppo di lavoro; 4. fattori individuali dell'operatore; 5. caratteristiche del paziente. La conoscenza dei fattori causali o contribuenti al verificarsi di possibili errori è presupposto fondamentale per la costruzione di percorsi destinati a migliorare la qualità dell'assistenza, delle strutture e degli aspetti organizzativi. Il rischio clinico può essere definito come la possibilità che ha un paziente di rimanere vittima di un evento avverso, cioè di subire un qualsiasi danno o disagio, imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche ricevute. Le conseguenze a cui un paziente può andare incontro vanno dal possibile prolungamento del periodo di degenza, ad un peggioramento delle condizioni di salute fino ad arrivare, talvolta, alla morte. La corretta gestione dei farmaci e dei dispositivi medici (DM) in tutte le sue fasi, dall'acquisizione alla somministrazione, assicura la qualità dell'assistenza sanitaria e quindi la sicurezza delle cure erogate. Una organizzazione "sicura" pone infatti la Sicurezza tra le principali priorità e la promozione della cultura della sicurezza deve prevedere strategie sistematiche di comunicazione e formazione, elaborate sui risultati del monitoraggio della stessa nel contesto specifico. La sicurezza delle cure dovrà essere realizzata mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative; alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, è tenuto a concorrere tutto il personale, compresi i liberi professionisti che operano in esse in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale.

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO

I laboratori di galenica clinica che si occupano in particolare dell'allestimento di farmaci galenici e sperimentali, si trovano sempre più spesso, anche a causa delle riorganizzazioni in corso delle aziende e delle reti ospedaliere, ad interfacciarsi con ambiti non sempre noti ed a intraprendere percorsi che hanno un notevole impatto sia dal punto di vista organizzativo che dal punto di vista di responsabilità giuridiche.

In tale contesto, quindi, la compressione del rischio di errore deve prevedere l'individuazione e la rimozione delle cause profonde che l'hanno prodotto e la messa a punto di interventi correttivi/di miglioramento, utilizzando strumenti di analisi pluridimensionale del processo per la costruzione di sistemi sicuri e affidabili.

Diversi sono gli strumenti di identificazione del rischio clinico e tra questi ricordiamo che **l'approccio "risk based" rappresenta uno degli elementi fondamentali della norma ISO 9001:2015:** la nuova versione rende infatti la gestione dei rischi un requisito esplicito, calandolo in ogni parte del documento in modo da assicurare che le organizzazioni imparino a pensare secondo il "risk based thinking" fin dall'inizio.

Per tutti i processi aziendali diventa indispensabile **l'analisi dei rischi e delle opportunità** in funzione di fattori e condizioni interne ed esterne che possono influire sul raggiungimento dei risultati attesi, modificando di conseguenza le opportunità e i rischi (ad esempio: modifiche dell'assetto delle Aziende Sanitarie in seguito a unificazioni, con conseguenti passaggi di responsabilità e competenze).

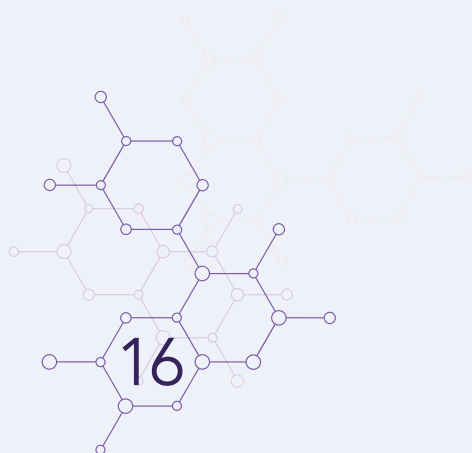


15. GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

15.1 Strumenti di gestione	Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, 2012 (RM n°14)	La Direzione Sanitaria/Aziendale deve adottare strumenti di prevenzione e controllo degli errori in terapia che vanno condivisi e diffusi a tutti gli operatori sanitari, tra cui: a) studio e analisi dei rischi. La tecnica di analisi proattiva FMECA (Failure Mode and Critical Effect Analysis) è uno strumento utile per analizzare i problemi di affidabilità delle terapie oncologiche; b) sistemi per la segnalazione di eventi avversi e near miss. In tutte le Strutture sanitarie va implementato un sistema strutturato di raccolta spontanea di eventi avversi allo scopo di predisporre idonee misure preventive dopo appropriata analisi; c) audit clinici. È altresì necessario che siano condotti Audit clinici per la valutazione dei processi al fine di mettere in atto adeguate azioni correttive e/o di preventive; d) check list anche attraverso strumenti automatizzati. Per garantire che siano raggiunti gli obiettivi di sicurezza prefissati è consigliato (dalla prescrizione alla somministrazione) l'uso delle checklist, che devono essere validate prima dell'utilizzo in funzione del processo da sottoporre a controllo.
15.1 Strumenti di gestione	ASC ONCOLOGIA	È fortemente raccomandato che gli Audit vengano programmati e condotti in accordo e con il supporto della Direzione Medica di Presidio/Sanitaria, Risk Management e Ufficio Qualità, Servizi Infermieristici al fine di condividere le successive azioni correttive e di miglioramento e vigilare sull'applicazione delle corrette procedure aziendali.
15.1 Strumenti di gestione	ASC ONCOLOGIA	Prima di iniziare un audit, occorre definirne bene gli obiettivi: - per quale ragione si propone l' Audit; - perché si intendono utilizzare le risorse a disposizione per condurre l'indagine interna; - quali benefici porterà agli stakeholder. Queste e molte altre sono le domande che il team di verificatori dovrà discutere prima di impostare tutto il lavoro. Gli audit vengono svolti essenzialmente per due motivi: • per determinare se i requisiti siano soddisfatti (audit di conformità); • per individuare le opportunità di miglioramento (audit di performance).

15.2 Pianificazione e gestione dei programmi di Audit	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione: a) pianifica, stabilisce, attua e mantiene uno o più programmi di Audit comprensivi di frequenza, metodi, responsabilità, requisiti di pianificazione e reporting, che devono tenere in considerazione l'importanza dei processi coinvolti, i cambiamenti che influiscono sull'organizzazione e i risultati degli audit precedenti; b) definisce i criteri e il campo di applicazione per ciascun Audit.
15.2 Pianificazione e gestione dei programmi di Audit	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione: a) conserva le informazioni documentate quale evidenza dell'attuazione del programma di Audit e dei risultati di Audit; b) assicura che i risultati degli audit siano riportati al pertinente livello direzionale; c) adotta azioni correttive appropriate senza ritardo.





RECLAMI E DIFETTI

N° CAPITOLO	CAPITOLO 16
TITOLO DEL CAPITOLO	RECLAMI E DIFETTI
A cura di	ELISABETTA ROSSIN, ALICE BALLERIO

ARGOMENTI TRATTATI NEL CAPITOLO	Geoff Burch (esperto di management) sosteneva che “Un reclamo non gestito è come una ferita non curata; si infetterà e peggiorerà” Per essere efficace, il processo di gestione dei reclami dovrebbe prendere in considerazione i seguenti aspetti: • definire quando un messaggio da parte del cliente può essere definito un reclamo; • stabilire la metodologia per registrare e gestire i reclami in modo da poterne monitorare la risoluzione; • preparare un modulo per raccogliere in maniera organizzata tutti i dettagli che si riferiscono al reclamo (data, nome del cliente, ecc.); • stabilire un metodo per studiare la natura del reclamo e le cause che l'hanno scatenato; • definire il processo per sostituire tempestivamente il prodotto ed erogare nuovamente il servizio; • fare una riflessione che coinvolga gli altri processi per far sì che il reclamo non si verifichi più. La gestione delle non conformità è un requisito richiamato in numerosi documenti, dalle NBP FU alla norma ISO 9001:2015 che, ad esempio, prende in considerazione l'opportunità di registrare gli output non conformi e pianificare le relative azioni di miglioramento. La gestione delle non conformità e delle azioni di miglioramento prevedono infatti i seguenti passaggi: individuazione delle Non Conformità, trattamento, analisi delle cause, azioni correttive e riscontro dell'efficacia. La Non Conformità rappresenta un rischio potenziale e la sua identificazione ed elaborazione sistematica e periodica dovrebbe essere una pratica routinaria nel processo di miglioramento della qualità: permette di identificare le debolezze del sistema e rafforzare i controlli multipli.
------------------------------------	---

16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione determina e applica criteri per la valutazione, selezione, monitoraggio delle prestazioni e per la ri-valutazione dei fornitori esterni, sulla base della loro capacità di fornire processi o prodotti e servizi conformi ai requisiti.
16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione assicura che i processi, prodotti e servizi forniti dall'esterno siano conformi ai requisiti specificati.
16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione tratta gli output non conformi mediante uno o più dei modi seguenti: a) correzione; b) segregazione, contenimento, restituzione o sospensione della fornitura di prodotti ed erogazione di servizi; c) informazione al cliente.
16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti	UNI EN ISO 9001:2015	La conformità ai requisiti viene riverificata quando gli output non conformi vengono corretti.
16.1 Gestione dei reclami e dei difetti sui prodotti	UNI EN ISO 9001:2015	L'Organizzazione conserva l' informazione documentata che: a) descrive la non conformità; b) descrive le azioni intraprese; c) identifica l'autorità che decide le azioni da intraprendere in riferimento alla non conformità.



REQUISITI PER I LABORATORI DI GALENICA

Revisione finale a cura di Eisabetta Rossin

Stampato e impaginato nel mese di marzo 2025
da Grafiche Arrara - Abbiategrasso





SIFO

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie

ISBN 979-12-210-8921-9



9 791221 089219