



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
"AMEDEO AVOGADRO"

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

"Gestione degli allestimenti oncologici parenterali sulla base della stabilità chimico-fisica indicata nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci aggiudicati tramite procedure di gara presso l'ASL AL"

Relatore
Prof.ssa Erika Del Grosso
Correlatore
Dr.ssa Marialuisa D'Orsi

Candidata:
Anna Muzio

Matricola: 20037541

Sessione straordinaria A.A. 2024/2025

*A chi mi ha sostenuta e incoraggiata in ogni momento di questo cammino,
ai miei genitori, per i loro sacrifici e il loro sostegno,
a Gianluca, guida silenziosa ed esempio quotidiano,
a mia nonna, per essere stata un punto di riferimento prezioso e insostituibile,
a me stessa, per avercela fatta e per aver superato la paura di non essere mai all'altezza.*

Sommario

1. INTRODUZIONE	1
1.1 I farmaci chemioterapici antiblastici	1
1.2 La manipolazione dei farmaci chemioterapici antiblastici	5
1.3 La Raccomandazione Ministeriale n°14	8
1.4 La centralizzazione degli allestimenti oncologici in ASL AL	12
1.5 Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: struttura e funzione	16
2. SCOPO DEL LAVORO	18
3. MATERIALI E METODI	19
3.1 Il sistema normativo per la manipolazione dei medicinali antiblastici in ambito sanitario	19
3.2 UFA: organizzazione, requisiti e flussi di lavoro	23
3.2.1. Locali e attrezzature dell'UFA: architettura operativa di un'unità sterile	27
3.3 La stabilità chimico-fisica come parametro chiave nella valutazione dei farmaci	30
3.3.1 La convalida di processo: il protocollo Media-Fill	34
3.4. RCP e Stabilis® nella pratica ospedaliera: fonti per l'analisi della stabilità chimico-fisica	37
3.5 La tracciabilità digitale del farmaco antiblastico: il dispositivo medico Log80®	43
3.6 Metodologia di raccolta dati	51
4. DISCUSSIONE E RISULTATI	52
4.1 Analisi tabelle	52
4.2 Impatto delle diverse forme farmaceutiche sulla stabilità chimico-fisica ..	71
4.3 Carenze ed indisponibilità dei medicinali	74
4.4 La differenza tra flat dose, dose pro-Kg e dose pro-BSA in termini di organizzazione del lavoro	77
4.4.1 L'utilizzo di dispositivi medici a circuito chiuso: lo spike	79
4.4.2 Il "Drug day"	81
5. CONCLUSIONE	82

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	84
7. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI.....	91
8. RINGRAZIAMENTI	93

1. INTRODUZIONE

1.1 I farmaci chemioterapici antiblastici

Negli ultimi anni l'Unione Europea ha assistito ad un progressivo invecchiamento della popolazione, un fenomeno che si riflette nella mutazione del profilo delle principali cause di morte. Secondo i dati Eurostat ¹ relativi al 2022, nei Paesi membri sono stati registrati 5,16 milioni di decessi tra la popolazione residente, un numero che riguarda in gran parte persone con almeno 65 anni, le quali rappresentano l'85% del totale. All'interno di questo quadro demografico, le malattie del sistema cardiocircolatorio continuano a costituire la principale causa di morte, contribuendo al 32,7% dei decessi complessivi, mentre i tumori si collocano al secondo posto con un'incidenza pari al 22,3%. Questi numeri evidenziano, sia il progressivo invecchiamento demografico, sia il peso crescente dei fattori di rischio legati allo stile di vita come il tabagismo, l'alimentazione poco equilibrata, la scarsa attività fisica e il fumo.

Il termine "*neoplasia*" deriva dal greco "*neos*" (nuovo) e "*plasis*" (formazione) e viene utilizzato in ambito medico per indicare una crescita anomala, autonoma e incontrollata di cellule all'interno di un tessuto; il termine "*tumore*", spesso usato come sinonimo, ha origine dal latino "*tumor*" (rigonfiamento) e si riferisce, invece, alla massa che si forma in seguito all'accumulo patologico di cellule.

I tumori, in base al loro comportamento biologico, si suddividono in: benigni e maligni:² i tumori benigni sono costituiti da cellule che, pur moltiplicandosi, mantengono in parte le caratteristiche morfologiche e funzionali delle cellule normali e la loro crescita è definita espansiva, poiché le cellule tumorali formano una massa che comprime i tessuti circostanti senza però infiltrarsi o distruggerli. Questi tumori, generalmente non pericolosi, non metastatizzano e possono essere rimossi chirurgicamente con buone probabilità di guarigione. Alcuni esempi di tumori benigni includono fibromi, lipomi, polipi e nevi. I tumori maligni, comunemente indicati con il termine "*cancro*", sono caratterizzati da un comportamento biologico particolarmente aggressivo e da una tendenza

all'invasione dei tessuti circostanti che li rende difficili da contenere; non a caso la parola "cancro" deriva dal greco "karkínos" (carcinoma)² che significa "granchio" in quanto richiama l'aspetto irregolare e ramificato delle masse tumorali, le cui propaggini si estendono nei tessuti sani in modo simile alle chele del crostaceo che si avvinghiano saldamente a ciò che li circonda. Le cellule maligne sono indifferenziate, cioè morfologicamente e funzionalmente alterate rispetto alle cellule normali; pertanto, crescono e si dividono in modo incontrollato, perdendo le loro funzioni originarie. Una caratteristica distintiva è l'invasività neoplastica, ovvero la capacità di infiltrare e distruggere i tessuti adiacenti, sostituendosi alle cellule sane, inoltre possono diffondere a distanza attraverso il sangue o il sistema linfatico, dando origine a metastasi. Tra i tumori maligni più comuni si annoverano il fibrosarcoma, i carcinomi epiteliali, gli adenocarcinomi e il melanoma³.

La trasformazione di una cellula normale in cellula tumorale è un processo multifattoriale e graduale, noto come carcinogenesi, che coinvolge una serie di alterazioni genetiche e funzionali. In primo luogo, mutazioni del DNA possono attivare oncogeni (geni che promuovono la proliferazione cellulare) o inattivare geni oncosoppressori (che normalmente bloccano la crescita incontrollata), compromettendo l'equilibrio tra divisione e morte cellulare. A queste, si aggiungono alterazioni epigenetiche, come la metilazione aberrante del DNA o le modificazioni degli istoni, che modificano l'espressione genica senza alterare la sequenza nucleotidica. Un ruolo cruciale è svolto dai difetti nei sistemi di riparazione del DNA, in particolare nel mismatch repair (MMR), che corregge gli errori di appaiamento durante la replicazione e quando questo sistema è compromesso si accumulano errori che portano all'instabilità dei microsatelliti e favoriscono la progressione tumorale. Le cellule tumorali acquisiscono anche la capacità di evadere l'apoptosi ovvero il processo di morte cellulare programmata, e di deregolare il ciclo cellulare, superando i checkpoint che normalmente impediscono la divisione in presenza di danni. Altri fenomeni chiave includono l'angiogenesi, cioè la formazione di nuovi vasi sanguigni per nutrire il tumore, e la capacità di invasione e la formazione di metastasi, che consente alle cellule tumorali di diffondersi in altri tessuti. Infine, l'interazione con l'ambiente cellulare

e il sistema immunitario possono favorire la crescita tumorale, soprattutto quando le cellule neoplastiche riescono ad eludere la sorveglianza immunitaria ⁴.

Attualmente, le strategie terapeutiche per la cura dei tumori comprendono un ampio ventaglio di approcci, tra cui la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, le terapie ormonali, le terapie a bersaglio molecolare e, più recentemente, le immunoterapie, che rappresentano una delle innovazioni più promettenti in ambito oncologico, grazie alla loro capacità di attivare il sistema immunitario contro le cellule tumorali ⁵.

I farmaci utilizzati in chemioterapia sono fondamentalmente divisi in due categorie:

- Sostanze chimiche di origine naturale o sintetica
- Sostanze biologiche, prodotte mediante tecniche di biologia molecolare ed estratte da organismi viventi geneticamente modificati (es. anticorpi monoclonali)

Il termine “Chemioterapia Antiblastica” si riferisce ad un trattamento farmacologico che utilizza sostanze chimiche citotossiche al fine di distruggere le cellule tumorali. Gli antiblastici, a differenza dei farmaci biologici come gli anticorpi monoclonali, sono ottenuti attraverso processi di sintesi in laboratorio, e possiedono azione citotossica, determinando quindi la morte o danneggiando le cellule in rapida divisione come quelle tumorali ^{4,6}. Tali farmaci, possono essere classificati secondo i criteri della classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC), oppure in base al meccanismo d’azione. Il sistema ATC organizza i farmaci in modo gerarchico, tenendo conto di diversi fattori, tra cui l’organo o l’apparato su cui agiscono, il tipo di effetto terapeutico, le caratteristiche farmacologiche e infine la struttura chimica ⁷. Questa impostazione sistematica ha contribuito ad orientare la ricerca verso strategie sempre più selettive, infatti, da molti anni, uno degli obiettivi centrali della comunità scientifica è la realizzazione del cosiddetto “Magic Bullet” ⁴, il proiettile magico teorizzato da Paul Ehrlich. Proprio da questo concetto, negli anni 2000, ha preso forma la Target Therapy (terapia mirata), che si basa sullo sviluppo di molecole biologiche,

in particolare anticorpi monoclonali, capaci di agire selettivamente su specifici bersagli molecolari caratteristici delle cellule cancerose.

Alle terapie biologiche, nell'ultimo decennio, si è aggiunta l'immuno-oncologia ^{6,8}, che rappresenta un approccio totalmente innovativo, poiché si basa sul concetto di contrastare la malattia attraverso la stimolazione del sistema immunitario. Ad oggi, una delle principali sfide nella terapia dei tumori è rappresentata dall'impiego combinato di anticorpi monoclonali ^{6,9}, i quali si legano in modo specifico a un bersaglio molecolare espresso dalle cellule maligne.

I farmaci antitumorali, pur essendo fondamentali nella terapia oncologica, presentano caratteristiche intrinsecamente pericolose legate alla loro elevata tossicità. La manipolazione di questi farmaci, a causa della loro natura citotossica, mutagena e teratogena, espone il personale sanitario a potenziali rischi per la salute in quanto l'esposizione può avvenire durante le fasi di preparazione, somministrazione e smaltimento delle chemioterapie, attraverso contatto cutaneo, inalazione di aerosol o ingestione accidentale. A causa della tossicità connessa alla manipolazione degli antitumorali, del principio di precauzione applicato agli anticorpi monoclonali e della necessità di razionalizzare la spesa farmaceutica, negli ultimi anni le Aziende Ospedaliere hanno avviato un processo di centralizzazione degli allestimenti destinati ai diversi presidi ospedalieri, concentrandoli in laboratori unici, talvolta situati anche a notevole distanza dai singoli Presidi Ospedalieri ¹⁰.

1.2 La manipolazione dei farmaci chemioterapici antiblastici

La manipolazione dei farmaci antiblastici comprende l'insieme delle operazioni necessarie alla gestione sicura dei chemioterapici. Si tratta di un processo complesso, regolato da procedure rigorose, con l'obiettivo di tutelare sia il personale coinvolto durante la manipolazione e la somministrazione sia il paziente, garantendo al tempo stesso la corretta efficacia terapeutica.

Le attività che compongono questo percorso operativo includono ¹⁰:

- **Preparazione:** comprende la diluizione, la miscelazione e il dosaggio accurato del farmaco all'interno di ambienti controllati per evitare le contaminazioni e garantire la precisione
- **Trasferimento:** il passaggio del medicinale tra contenitori, dispositivi e sistemi di somministrazione, adottando tecniche che minimizzano il rischio di esposizione
- **Somministrazione:** la fase in cui il farmaco viene infuso al paziente, generalmente per via endovenosa, seguendo protocolli definiti e monitorando costantemente la procedura
- **Smaltimento:** riguarda l'eliminazione corretta dei residui di preparazione e dei materiali contaminati, secondo normative specifiche per prevenire rischi ambientali e occupazionali

Nel loro insieme, queste fasi costituiscono un processo integrato che assicura una gestione sicura, controllata e conforme agli standard richiesti per i farmaci antiblastici.

I medicinali possono essere forniti in diverse forme farmaceutiche ¹¹:

- **Preparazioni iniettabili:** soluzioni, emulsioni o sospensioni sterili preparate disciogliendo, emulsionando o sospendendo il principio attivo e qualunque sostanza aggiunta in acqua per preparazioni iniettabili
- **Infusioni endovenose:** soluzioni acquose o emulsioni, con acqua come fase continua, sterili, isotoniche al sangue e apirogene

- *Concentrati per preparazioni iniettabili*: soluzioni sterili per preparazioni iniettabili da diluire direttamente nella sacca di infusione secondo le indicazioni presenti nel Riassunto Caratteristiche Prodotto (RCP)
- *Polveri per preparazioni iniettabili*: sostanze solide, sterili, ripartite nei loro contenitori finali, da ricostituire con un volume adeguato di solvente, fino a ottenere una soluzione limpida e priva di particelle visibili, da diluire successivamente nell'apposita sacca per infusione.

La diluizione, eventualmente preceduta dalla ricostituzione, consente di ridurre la concentrazione del farmaco, migliorandone la maneggevolezza, diminuendo l'osmolarità complessiva della soluzione e attenuandone il pH.

La selezione, in termini qualitativi e quantitativi dei solventi che si intendono utilizzare per solubilizzare le sostanze in fase solida e per portare alla concentrazione desiderata il principio attivo e gli eccipienti, è un momento essenziale durante la fase di manipolazione di tali farmaci ¹².

Gli operatori che manipolano tali sostanze devono indossare dispositivi di protezione individuale (DPI) adeguati come ¹⁰:

- Camice o tuta monouso: antistatica, impermeabile, a maniche lunghe, con polsini elasticizzati
- Guanti in nitrile o lattice: doppio guanto raccomandato, con resistenza a sostanze chimiche e permeabilità testata
- Copriscarpe monouso: per evitare la contaminazione del pavimento e la dispersione di particelle
- Cuffia copricapo: per contenere capelli e ridurre la contaminazione ambientale
- Mascherina FFP2 o FFP3: per protezione da aerosol e particelle citotossiche
- Visiera o occhiali protettivi: per proteggere occhi e volto da schizzi accidentali

La gestione dei farmaci antitumorali si basa su un modello operativo in cui ogni fase deve essere eseguita con precisione per garantire la massima tutela dell'operatore e del paziente. Un ruolo centrale è svolto dalla formazione continua del personale, che permette di mantenere elevati standard di competenza, e dall'impiego di sistemi automatizzati, capaci di ridurre l'esposizione al rischio e di aumentare l'affidabilità delle preparazioni. L'applicazione di procedure standardizzate e stringenti assicura che il medicinale mantenga le sue caratteristiche di stabilità ed efficacia, limitando la possibilità di contaminazioni e minimizzando gli errori legati al dosaggio. Per questo motivo, tutte le operazioni devono essere condotte in ambienti a contaminazione controllata, come cappe a flusso laminare o isolatori, progettati per garantire condizioni di asepsi e un adeguato livello di protezione durante l'intero processo¹⁰.

1.3 La Raccomandazione Ministeriale n°14

La manipolazione dei farmaci antiblastici richiede un rigoroso rispetto di normative specifiche per garantire la sicurezza del paziente e degli operatori sanitari. In questo contesto, la Raccomandazione n° 14 del Ministero della Salute si inserisce come documento fondamentale che integra le normative generali con indicazioni operative dettagliate ¹³.

Essa definisce procedure di doppio controllo, etichettatura standardizzata, tracciabilità dei lotti e formazione del personale, sottolineando che la sicurezza dei pazienti dipende non solo dalla sterilità ma anche dalla corretta gestione della stabilità chimico-fisica dei preparati. L'obiettivo dichiarato è infatti quello di "garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale" ¹⁴, assicurando che le terapie somministrate conservino l'efficacia attesa.

L'esempio più significativo della pericolosità della chemioterapia è la vicenda verificatasi in Sicilia, che ha interessato il reparto oncologico del Policlinico di Palermo: Valeria Lembo, 34 anni è morta il 29 dicembre 2011, per una somministrazione eccessiva di un farmaco chemioterapico. Alla donna il 7 dicembre venne somministrata una dose di 90 milligrammi di Vinblastina, anziché 9 milligrammi, una dose dieci volte superiore, letale, che la uccise a tre settimane di distanza dalla somministrazione. Sono stati rinviati a giudizio, a vario titolo, il primario del reparto di Oncologia medica, la responsabile della farmacia ospedaliera, un medico specializzando, uno studente di Medicina e le due infermiere coinvolte nell'allestimento della terapia, con accuse di omicidio colposo e falsificazione della cartella clinica.

Valeria Lembo è stata uccisa da una sequenza di errori, una semplice distrazione, in un campo così delicato come le terapie antiblastiche, può essere fatale per il paziente ¹⁵.

Per evitare il verificarsi dell'evento avverso, è fondamentale sia attenersi in maniera scrupolosa ai protocolli aziendali in materia di farmaci chemioterapici, sia avere la formazione adeguata a lavorare nell'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) e nel reparto di Oncologia.

Nell'ottobre 2012 nasce così, la Raccomandazione Ministeriale n°14 ¹³, che analizza in dettaglio tutte le fasi della gestione ospedaliera del farmaco antineoplastico. Essa è finalizzata alla prevenzione degli errori terapeutici e alla tutela della sicurezza degli operatori sanitari coinvolti nella preparazione di questi farmaci, noti per il loro basso indice terapeutico e la possibilità di causare gravi danni anche alle dosi approvate. La Raccomandazione fornisce indicazioni condivise e uniformi su tutto il territorio nazionale, rappresentando un riferimento per gli operatori sanitari nella gestione dei farmaci antineoplastici e nell'informazione al paziente circa gli obiettivi di salute e i benefici attesi. Un'informazione corretta e completa è fondamentale per costruire un'alleanza terapeutica strategica, volta a garantire la qualità e la sicurezza delle cure. È inoltre utilizzata come criterio guida per la selezione delle buone pratiche operative, la definizione dei requisiti strutturali e organizzativi dei locali di allestimento, e l'analisi delle misure di protezione individuale e collettiva adottate.

A CHI	La Raccomandazione è indirizzata a: Regioni e Province Autonome, Direzioni sanitarie/aziendali, responsabili della funzione aziendale dedicata alla gestione del rischio clinico, operatori sanitari coinvolti nella gestione dei farmaci antineoplastici sia nei reparti che nella Farmacia ospedaliera.
DOVE	La Raccomandazione trova applicazione nelle strutture sanitarie pubbliche (ospedaliere, universitarie, IRCSS) e private (accreditate e non) e, in particolare, nelle Unità operative di Oncologia medica e di Ematologia, nelle Farmacie ospedaliere e, per alcuni aspetti peculiari, presso il domicilio del paziente.
PER CHI	La Raccomandazione è a tutela dei pazienti che necessitano di cure con farmaci antineoplastici.

Figura 1: Schema riassuntivo dei soggetti coinvolti, dei contesti operativi e dei beneficiari della Raccomandazione n°14

In particolare, sono stati considerati i seguenti aspetti:

- Adozione di cappe a flusso laminare verticale e isolatori conformi alle normative vigenti
- Tracciabilità delle fasi di allestimento e somministrazione
- Formazione specifica del personale coinvolto
- Monitoraggio del rischio occupazionale e ambientale

La Raccomandazione Ministeriale n°14 ¹³ è strettamente legata all'intero percorso del farmaco, pertanto, non si limita alla sola somministrazione, ma comprende tutte le fasi: dall'approvvigionamento e immagazzinamento, alla prescrizione, preparazione, distribuzione, fino alla somministrazione finale.

Nella fase di approvvigionamento, le informazioni incomplete o confondenti, che riguardano il confezionamento primario, secondario e la documentazione disponibile per ogni farmaco sono le condizioni che più frequentemente determinano errori. La carenza di informazioni incide particolarmente nel caso in cui le attività di preparazione e somministrazione siano svolte da operatori non adeguatamente formati. Le azioni fondamentali per prevenire errori durante tale fase prevedono, innanzitutto, che il Prontuario Terapeutico (PTO) includa informazioni complete per ogni medicinale, come le modalità di preparazione, conservazione e somministrazione, eventuali limitazioni d'uso, criteri clinici di impiego e possibili criticità specifiche. Allo stesso tempo, è necessario garantire adeguati standard di sicurezza nei processi di acquisto, creando condizioni che riducano i fattori di confusione e migliorino la chiarezza delle informazioni disponibili. Nei capitolati di gara devono essere previsti requisiti qualitativi per i farmaci antineoplastici, riguardanti la completezza delle indicazioni terapeutiche, l'etichettatura e il confezionamento, oltre al rispetto delle corrette temperature di conservazione, con particolare attenzione ai medicinali biologici che richiedono la gestione della cold chain.

Durante la fase di immagazzinamento, che comprende la conservazione dei farmaci e la gestione delle scorte, possono insorgere errori dovuti a diversi fattori. Tra le principali criticità rientrano l'assenza di procedure chiare che definiscano i

flussi logistici e le responsabilità operative, una formazione del personale insufficiente, la mancanza di controlli sugli accessi ai locali di stoccaggio che consente l'ingresso a persone non autorizzate e la conservazione dei farmaci antineoplastici insieme ad altri medicinali senza adeguate misure protettive. Un ulteriore elemento di rischio è rappresentato dalla mancata applicazione delle Raccomandazioni finalizzate a prevenire lo scambio di farmaci Look-Alike/Sound-Alike (LASA), ossia quei medicinali che possono essere confusi tra loro per la somiglianza del nome o dell'aspetto grafico ^{10,13}.

Le azioni fondamentali per prevenire errori durante l'immagazzinamento, la conservazione e la gestione delle scorte di farmaci antineoplastici riguardano diversi aspetti organizzativi e operativi; dal punto di vista logistico, questi medicinali devono essere collocati in aree dedicate della farmacia, chiaramente segnalate e accessibili solo al personale autorizzato, conservati in armadi di sicurezza e, durante il trasporto, riposti in carrelli chiusi. Le zone di stoccaggio e ricezione devono inoltre essere dotate di kit per la gestione di eventuali spandimenti accidentali, mentre le procedure operative devono essere condivise con gli operatori, aggiornate periodicamente e utilizzate anche per la formazione dei nuovi assunti. Per quanto riguarda la conservazione, i farmaci devono essere organizzati secondo criteri logici, mantenendo separati i diversi dosaggi e mettendo in evidenza eventuali confezioni con concentrazioni differenti dello stesso principio attivo. I frigoriferi devono essere dotati di sistemi di monitoraggio continuo della temperatura e di allarmi che segnalino guasti o interruzioni di corrente. La gestione delle scorte richiede un'elevata rotazione, resa necessaria sia dalla complessità di conservazione sia dai costi elevati, è quindi indispensabile effettuare inventari periodici e utilizzare sistemi informatici in grado di prevedere i consumi e supportare un riordino accurato. I farmaci antineoplastici sperimentali devono essere conservati in spazi dedicati, separati dagli altri medicinali, nel rispetto delle Good Clinical Practice e delle indicazioni previste dai protocolli di ricerca. Infine, i farmaci scaduti, classificati come rifiuti sanitari pericolosi a rischio chimico, devono essere gestiti e smaltiti seguendo procedure specifiche e rigorose.

1.4 La centralizzazione degli allestimenti oncologici in ASL AL

L'ASL AL è suddivisa in 4 Distretti Sanitari (Alessandria-Valenza, Casale Monferrato, Acqui Terme-Ovada, Novi Ligure-Tortona) e comprende 5 Presidi Ospedalieri situati in Acqui Terme, Casale Monferrato, Novi Ligure, Ovada e Tortona ¹⁶.

Per ridurre i rischi associati alla manipolazione dei farmaci antitumorali, è stata attuata la centralizzazione degli allestimenti. In particolare, l'Unità Farmaci Antitumorali dell'ASL AL è articolata su due sedi: un laboratorio è situato a Tortona, presso il Presidio Ospedaliero Civile Santi Antonio e Margherita, mentre un secondo laboratorio è collocato a Casale Monferrato, presso il Presidio Ospedaliero Santo Spirito.

La somministrazione dei farmaci chemioterapici antitumorali viene effettuata presso Day Hospital (DH) o Degenze oncologiche e ambulatori di diverse strutture dei presidi Ospedalieri (P.O.) dell'ASL AL ^{16,17}:

- P.O. di Acqui Terme: Struttura complessa (SC) Medicina interna, DH Oncologia
- P.O. di Ovada: DH Oncologia, SC Medicina ad indirizzo oncologico
- P.O. di Novi Ligure: SC Medicina Interna, SC Neurologia, SC Urologia
- P.O. di Tortona: DH Oncologia, Ambulatorio Urologia
- P.O. di Casale Monferrato: SC Oncologia (DH e Degenza), SC Medicina, SC Neurologia, SC Oculistica, SC Radiologia, Ambulatorio Urologia

Le succitate strutture utilizzano, per diverse indicazioni terapeutiche, farmaci appartenenti al gruppo ATC L, ovvero antineoplastici e immunomodulatori. Questo tipo di organizzazione consente una gestione più sicura e standardizzata della manipolazione dei farmaci antineoplastici, in particolare, il laboratorio farmaci antitumorali di Tortona allestisce le terapie per i presidi di Acqui Terme, Novi Ligure, Ovada e Tortona, mentre il laboratorio farmaci antitumorali di Casale Monferrato allestisce terapie unicamente per le strutture del proprio presidio ¹⁸.

Entrambi i laboratori rispettano la normativa vigente relativamente agli aspetti strutturali, sia per garantire la sicurezza degli operatori sia per garantire la qualità del prodotto finito ¹⁴. In adempimento alla Farmacopea XII edizione ¹⁹ il sistema di allestimento prevede il controllo di processo, certificato da una ditta esterna autorizzata dal Ministero della Salute, al fine di garantire il mantenimento della qualità, rispetto alle caratteristiche microbiologiche dei preparati. Per i presidi di Acqui Terme, Novi Ligure e Ovada, per i quali è previsto il trasporto delle preparazioni, è necessario il controllo della temperatura da parte di personale dedicato e adeguatamente formato.



Figura 2: Mappa delle sedi operative ASL AL

Dovendo tenere conto anche del tempo necessario per il viaggio dal presidio di Tortona ai presidi dei diversi DH richiedenti, è stato stabilito che l'ordine di allestimento e il successivo invio delle terapie ai vari Presidi Ospedalieri (PPOO) seguisse una sequenza cronologica in funzione alla distanza chilometrica dall'ospedale di Tortona ¹⁸:

Acqui Terme	58.90 km
Ovada	48.20 km
Novi Ligure	18.60 km
Tortona	sede

In passato, l'allestimento dei farmaci avveniva esclusivamente in modalità *just in time (JIT)*, ovvero immediatamente prima della somministrazione al paziente, sulla base della sua presenza e della conferma del trattamento. In questo modo si aveva una migliore gestione delle risorse, una riduzione dei costi, dei tempi di stoccaggio e una minore possibilità di errore o di degradazione dei principi attivi. Nonostante i noti vantaggi associati alla somministrazione JIT, la sua applicazione nella pratica clinica si è rivelata spesso complessa.

Le difficoltà principali derivano dalla necessità di garantire il trattamento ad un numero sempre crescente di pazienti, frequentemente distribuiti su più distretti territoriali, rendendo più difficile una gestione puntuale e personalizzata delle terapie.

Questo ha reso necessaria un'attenta riorganizzazione, in particolare per quanto riguarda la tempistica degli allestimenti, al fine di garantire al paziente una terapia conforme ai requisiti di qualità chimica e microbiologica, erogata entro tempi compatibili con la permanenza nei rispettivi ambulatori di riferimento.

Da ciò nasce l'esigenza di uno studio accurato e costantemente aggiornato della stabilità chimico-fisica delle molecole manipolate nel Laboratorio UFA, con particolare attenzione all'analisi dei prodotti utilizzati, provenienti da diverse ditte, aggiudicatarie di gara regionale o acquisti dedicati in caso di carenza.

In particolare, per le molecole con brevetto scaduto (o equivalenti), i farmaci presentano spesso composizioni di eccipienti molto differenti tra loro, che influiscono significativamente sulle caratteristiche di stabilità chimico-fisica.

Di conseguenza, è indispensabile studiare e aggiornare continuamente le caratteristiche specifiche di ciascun prodotto acquistato dall'Azienda.

Le molecole manipolate in ASL AL sono sia di sintesi chimica sia biologiche; quelle di sintesi chimica sono comunemente utilizzate per la cura di tumori solidi quali:

- carcinoma mammario
- carcinoma polmonare (non a piccole cellule, a piccole cellule)
- mesotelioma
- carcinoma colon-retto
- carcinoma ovarico
- carcinoma gastrico
- carcinoma prostatico
- carcinoma pancreatico
- carcinoma epatico
- carcinoma renale

1.5 Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: struttura e funzione

Lo strumento a disposizione del Farmacista Ospedaliero per analizzare le caratteristiche chimico-fisiche delle molecole manipolate in laboratorio e in particolare dei prodotti effettivamente disponibili, è il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) relativo a ciascun farmaco utilizzato.

Esso raccoglie le informazioni fondamentali sull'efficacia, sulla sicurezza, sull'uso clinico, sulle controindicazioni, sulle avvertenze e sulle precauzioni di impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica per la sua autorizzazione all'immissione in commercio ²⁰.

Poiché ogni farmaco nel corso della sua vita è soggetto a modifiche, sia pure con frequenza variabile, l'RCP è un documento "dinamico" che viene costantemente aggiornato.

L'aggiornamento può essere richiesto direttamente dall'azienda titolare dell'Autorizzazione in commercio (AIC) o dalle Autorità competenti Europee e/o nazionali, in quanto entrambe le parti sono tenute a monitorare continuamente la sicurezza e l'efficacia dei medicinali in commercio.

L'RCP è destinato principalmente agli operatori sanitari e pertanto utilizza un'appropriata terminologia medico scientifica.

Affinché un medicinale possa essere utilizzato in modo sicuro ed efficace deve contenere le seguenti informazioni:

- La denominazione del medicinale e la sua composizione
- Le indicazioni terapeutiche autorizzate
- La dose raccomandata
- Le modalità di somministrazione
- Le controindicazioni
- Le interazioni e gli effetti collaterali
- Le modalità di preparazione e le condizioni ottimali di conservazione, incluse stabilità e durata del farmaco una volta aperto, ricostituito o diluito

L' RCP di tutti i medicinali autorizzati in Italia è consultabile attraverso la banca dati dei farmaci, cui si può accedere dal sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ²¹.



*Figura 3: Maschera del sito web AIFA
per “Cerca un farmaco”*

In ambito oncologico, queste informazioni assumono un'importanza cruciale, soprattutto nei contesti ospedalieri dove durante l'allestimento dei preparati citotossici, il Farmacista Ospedaliero si attiene alle indicazioni riportate nel RCP per garantire che il prodotto mantenga le sue caratteristiche chimico-fisiche, microbiologiche e farmacologiche fino alla somministrazione al paziente.

Tuttavia, le necessità organizzative delle strutture sanitarie, come il carico di lavoro dell'UFA o la pianificazione dei cicli terapeutici in day hospital, possono richiedere una gestione estesa della stabilità dei farmaci, rispetto a quanto formalmente indicato nel RCP.

In questi casi, è pratica consolidata fare riferimento a studi di stabilità estesa, documentazione tecnico-scientifica aggiuntiva o valutazioni interne, sempre nel rispetto della sicurezza del paziente.

2. SCOPO DEL LAVORO

Il presente elaborato prende in considerazione le molecole antitumorali destinate alla somministrazione endovenosa o sottocutanea, manipolate presso le UFA dell'ASL AL, in particolare nelle sedi operative di Casale Monferrato e Tortona. L'analisi si concentra sulla gestione degli allestimenti all'interno del percorso terapeutico oncologico, a garanzia della sicurezza e della qualità dei farmaci destinati ai pazienti.

L'obiettivo principale della tesi è predisporre uno strumento di lavoro riproducibile nel tempo, che consenta il confronto tra le procedure di allestimento e di conservazione dei farmaci antitumorali più utilizzati e le indicazioni riportate nel singolo "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto". L'analisi approfondirà in particolare i parametri che influenzano la stabilità chimico-fisica dei preparati, tra cui: la tipologia di diluente e del contenitore, la concentrazione e il volume finale, le condizioni di temperatura e protezione dalla luce, nonché il tempo massimo di utilizzo.

L'obiettivo secondario del lavoro è confrontare le indicazioni presenti nei singoli RCP con quanto riportato in Letteratura e nelle Linee Guida Nazionali e Internazionali, al fine di analizzare le modalità di gestione della stabilità residua dei farmaci. Tale gestione sarà valutata sia in relazione alle peculiarità della logistica aziendale, sia alla possibilità di estendere i tempi di conservazione, qualora supportati da evidenze bibliografiche e da studi di stabilità certificati.

L'obiettivo complessivo è rafforzare il sistema di gestione dei farmaci antitumorali nelle UFA dell'ASL AL e armonizzare i percorsi tra le due sedi operative. La valutazione prenderà in considerazione non solo le specialità medicinali aggiudicatrici della gara regionale, ma anche quelle acquistate in via dedicata in caso di carenza sul territorio nazionale.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Il sistema normativo per la manipolazione dei medicinali antitumorali in ambito sanitario

Il capitolo 1 della Farmacopea Ufficiale XII Edizione ²² definisce chiaramente i requisiti e le procedure operative da attuare durante la manipolazione dei farmaci antitumorali, con l'obiettivo di garantire al paziente la qualità del preparato e l'efficacia della terapia. Come indicato in Farmacopea, la qualità del medicinale rappresenta un requisito essenziale per garantirne sicurezza ed efficacia, pertanto, la preparazione dei farmaci antitumorali rientra nella categoria degli allestimenti magistrali sterili ¹⁴.

L'allestimento magistrale si distingue per la sua natura non industriale, ed è finalizzato a garantire una terapia mirata, formulata in base alle specifiche esigenze cliniche del destinatario, nel rispetto delle norme di asepsi e delle buone pratiche di preparazione. Nella Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione è presente un capitolo dedicato alle Norme di Buona Preparazione (NBP) ¹⁴, che costituiscono il riferimento tecnico-normativo per l'allestimento dei medicinali in farmacia. Nel Glossario delle Norme di Buona Preparazione, il preparato magistrale o formula magistrale è definito come: "Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni eseguite per il singolo paziente su indicazione medica" ¹⁴. Questa assimilazione colloca le preparazioni antitumorali, pur essendo farmaci complessi e ad alto rischio, all'interno di un quadro normativo che garantisce tracciabilità, personalizzazione e responsabilità professionale. La preparazione parenterale di questi farmaci, con dosi personalizzate e diluite su prescrizione medica, deve avvenire sotto la responsabilità del Farmacista, il quale svolge un ruolo attivo non solo nell'allestimento, ma anche nella definizione della terapia, garantendo la qualità del medicinale e la sicurezza sia del paziente che dell'operatore.

Le NBP definiscono in modo sistematico i criteri che devono essere rispettati durante la preparazione dei medicinali magistrali e officinali, stabilendo requisiti relativi all'ambiente di lavoro, alle attrezzature, ai controlli sulle materie prime e alla documentazione necessaria. La Farmacopea, quindi, non è soltanto un insieme di monografie e specifiche analitiche, ma anche uno strumento che disciplina l'intero processo di preparazione galenica, assicurando che ogni fase sia condotta secondo standard di qualità verificabili. Le NBP prevedono che le preparazioni magistrali sterili vengano eseguite in ambienti controllati dal punto di vista microbiologico, con l'impiego di cappe a flusso laminare, camere bianche e procedure di asepsi validate. Sono inoltre richiesti controlli specifici, sia fisico-chimici sia microbiologici, e una tracciabilità completa delle operazioni svolte. L'obiettivo è ridurre al minimo il rischio di contaminazioni, garantendo la sicurezza del paziente soprattutto quando il medicinale è destinato a vie di somministrazione particolarmente delicate, come quella parenterale o oftalmica. Il quadro delineato dalle NBP si collega direttamente ai principi delle Good Manufacturing Practices (GMP), che regolano la produzione industriale dei medicinali ²³. Sebbene i due sistemi normativi operino in contesti differenti, condividono la stessa logica di fondo: assicurare che ogni medicinale sia prodotto in condizioni controllate, con processi documentati e verificabili. Le GMP rappresentano lo standard per la produzione su larga scala, mentre le NBP traducono gli stessi principi nel contesto della farmacia, adattandoli a una produzione su piccola scala e spesso personalizzata per il singolo paziente. In questo senso, le NBP possono essere considerate una declinazione galenica dei principi GMP, poiché applicano gli stessi concetti di qualità, sicurezza e tracciabilità, ma in un ambiente operativo diverso. Il parallelismo tra i due sistemi evidenzia come l'intera normativa farmaceutica sia orientata a garantire che ogni medicinale, indipendentemente dal luogo di produzione, risponda a criteri elevati di affidabilità. Le NBP, perciò, si riferiscono alle GMP tenendo conto delle differenze strutturali tra una farmacia e un'industria: le GMP sono pensate per grandi lotti mentre le NBP per preparazioni singole o piccole serie. Inoltre, le GMP impongono test analitici su ogni lotto mentre le NBP si basano su controlli visivi e di coerenza, garantendo la sterilità e la sicurezza microbiologica delle preparazioni attraverso il controllo di processo.

A livello europeo, tali requisiti sono definiti dalla normativa comunitaria, in particolare dalla Direttiva 2003/94/CE ²⁴, recepita in Italia attraverso il Decreto Legislativo 219/2006 ²⁵, che stabilisce le condizioni per l'autorizzazione alla produzione e per il rispetto delle procedure di qualità, sicurezza e tracciabilità. In questo contesto, l'Annex 1 delle EU GMP rappresenta il documento di riferimento per la produzione dei medicinali sterili all'interno dell'Unione Europea. La sua revisione, pubblicata nel 2022 e divenuta pienamente applicabile nel 2023, ha segnato uno dei cambiamenti più significativi degli ultimi decenni nella regolamentazione della produzione sterile. L'aggiornamento è stato oggetto di particolare attenzione nel corso del 2023, poiché ha introdotto nuovi requisiti, ampliato la struttura del documento e ridefinito l'approccio alla gestione del rischio microbiologico. Esso fornisce indicazioni specifiche per la produzione dei medicinali sterili, delineando le regole relative alle camere bianche, ai flussi d'aria, al monitoraggio microbiologico e alle procedure asettiche. Le GMP, in particolare l'Annex 1, richiedono che la produzione di medicinali sterili avvenga in ambienti controllati ma non definiscono in dettaglio come classificare o monitorare questi ambienti ed entra così in gioco lo standard ISO 14644 ^{26,27} che definisce i criteri tecnici per la progettazione e il monitoraggio ambientale delle camere bianche, assicurando che gli ambienti di preparazione siano conformi ai requisiti di sterilità richiesti, in particolare per la produzione di farmaci antitumorali.

ASPETTO	ISO 14644	GMP
Origine normativa	Standard tecnico internazionale (ISO)	Normativa regolatoria (es. Direttiva 2003/94/CE, FDA, EMA)
Ambito di applicazione	Classificazione e gestione delle camere bianche	Produzione e controllo di medicinali e prodotti farmaceutici

Obiettivo principale	Garantire ambienti controllati per la produzione sterile	Garantire qualità, sicurezza e tracciabilità dei prodotti
Contenuti principali	Classi di pulizia dell'aria, monitoraggio particellare	Requisiti su personale, impianti, documentazione, controlli qualità
Applicazione pratica	Tecnico, usato per conformarsi ai requisiti ambientali delle GMP	Obbligatoria per aziende farmaceutiche autorizzate
Focus ambientale	Definisce livelli di contaminazione particellare (ISO Class 1–9)	Prescrive requisiti generali per ambienti sterili

Tabella 1: confronto tra ISO 14644 e GMP

3.2 UFA: organizzazione, requisiti e flussi di lavoro

L'Unità Farmaci Antiblastici è la struttura operativa dedicata alla preparazione centralizzata delle terapie oncologiche sterili ed apirogene¹⁴, rientra nella categoria delle Strutture Semplici, ovvero unità funzionali con competenze specifiche e limitate ad un ambito ben definito. L'UFA opera sotto la supervisione della Struttura Complessa Farmacia Ospedaliera, che ne coordina le attività, ne garantisce la conformità normativa e ne gestisce le risorse. La Struttura Complessa, a differenza di quella Semplice, possiede autonomia gestionale e organizzativa più ampia, ed è responsabile di più settori operativi. In questo modello gerarchico, l'UFA svolge un ruolo tecnico-specialistico all'interno di un sistema più articolato, contribuendo in modo essenziale alla sicurezza e all'efficacia delle terapie farmacologiche somministrate ai pazienti.

L'UFA è concepita per assicurare elevati standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella manipolazione di farmaci citotossici proteggendo sia il paziente sia il personale sanitario ^{10,28}.

L'ambiente di lavoro deve rispettare i rigorosi criteri strutturali e funzionali, fondamentali per garantire un ambiente sicuro, conforme alle normative vigenti e idoneo alla preparazione di terapie oncologiche personalizzate ¹⁴.

L'Unità Farmaci Antiblastici oggetto di studio si trova all'interno dell'ASL di Alessandria ed è conforme ai requisiti delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale Italiana, in materia di produzione di preparati sterili, e delle norme vigenti in materia di sicurezza e salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antiblastici in ambiente sanitario.

Lo scopo principale dell'UFA è quello di garantire un controllo rigoroso delle prescrizioni mediche e assicurare la corretta preparazione di terapie personalizzate sterili.

Queste terapie sono destinate ai pazienti afferenti ai day hospital oncologici, ai reparti di degenza e a diversi ambulatori specialistici, tra cui quelli di neurologia, oculistica e altre discipline cliniche che richiedono trattamenti farmacologici ad alto livello di personalizzazione e sicurezza.

Il processo garantisce non solo la tempestività nella consegna e la sicurezza del prodotto allestito, ma anche un costante affiancamento professionale agli

operatori sanitari, attraverso attività di consulenza farmaceutica, verifica delle prescrizioni, monitoraggio delle interazioni farmacologiche e collaborazione nella gestione terapeutica del paziente.

L'UFA rappresenta il fulcro operativo della personalizzazione terapeutica in ambito oncologico, con l'obiettivo di ottimizzare l'efficacia del trattamento e minimizzarne la tossicità per il paziente. All'interno di questa struttura, la terapia viene formulata su misura, attraverso un processo clinico e farmaceutico che tiene conto delle caratteristiche individuali del soggetto. La scelta del principio attivo, la definizione del dosaggio e la modalità di somministrazione vengono adattate in base a parametri quali età, peso, altezza, superficie corporea, funzionalità epatica e renale, oltre alla presenza di eventuali patologie concomitanti ²⁹.

In tale contesto, l'UFA assume un ruolo cruciale nel trasformare la prescrizione medica in un preparato sterile e calibrato, assicurando non solo la precisione nella composizione, ma anche la conformità agli standard di qualità, la riproducibilità del processo e la completa tracciabilità del farmaco somministrato¹⁸.

I requisiti dell'allestimento si riferiscono a ¹⁴:

- locali conformi alle normative vigenti
- apparecchiature adeguate
- personale formato, qualificato e dedicato
- procedure condivise con la Direzione Sanitaria e le altre Unità Operative, che regolano l'intero processo

Il processo di allestimento in UFA consta di una collaborazione interdisciplinare tra diverse figure professionali, ciascuna con un ruolo specifico nel processo di preparazione e somministrazione dei farmaci chemioterapici: il flusso operativo prende avvio dalla condivisione del protocollo terapeutico tra Medico Oncologo e Farmacista Ospedaliero. L'Oncologo, sulla base delle condizioni cliniche del paziente e degli schemi terapeutici approvati, formula la prescrizione definendo numero di cicli, dosaggi, tempistiche ed eventuali modifiche necessarie nel corso

del trattamento. In questa fase il Medico seleziona la libreria dei farmaci presenti nel sistema informatico dedicato (LOG80®)³⁰, assicurandosi che i protocolli utilizzati siano aggiornati e conformi alle linee guida cliniche.

La prescrizione viene quindi trasmessa all'UFA, dove il Farmacista Ospedaliero svolge un ruolo centrale: verifica la congruità della prescrizione, controlla la compatibilità dei farmaci, valuta eventuali interazioni o criticità e valida formalmente la richiesta. Il Farmacista supervisiona tutte le fasi della preparazione, gestisce le scorte, garantisce la corretta conservazione dei medicinali e mantiene la documentazione necessaria per assicurare la completa tracciabilità del processo. È inoltre responsabile della qualità e della sicurezza dell'intero ciclo produttivo ¹⁸.

All'interno dell'UFA, la fase di allestimento è supportata dal dispositivo medico LOG80®, un sistema informatizzato che consente la gestione integrata del processo di preparazione, guida l'operatore nelle varie fasi operative, controlla in tempo reale pesate e volumi, registra automaticamente ogni passaggio e riduce il rischio di errore umano. Il sistema permette inoltre la riconciliazione tra prescrizione, lotto del farmaco, operatore e paziente, contribuendo a garantire un elevato livello di sicurezza e tracciabilità ³¹.

Il Tecnico di laboratorio o l'Infermiere addetto all'UFA esegue materialmente la ricostituzione e la diluizione dei farmaci antitumorali all'interno di cappe a flusso laminare, seguendo le indicazioni fornite dal sistema LOG80® e le procedure operative standard. Al termine della preparazione, l'operatore provvede all'etichettatura della sacca o della siringa, assicurando la corrispondenza univoca tra paziente, terapia e parametri di somministrazione.

Infine, la preparazione viene inviata al day hospital oncologico, dove l'Infermiere responsabile effettua un'ulteriore verifica: controlla l'identità del paziente, il dosaggio, la stabilità della preparazione e le istruzioni di somministrazione. Solo dopo questa verifica procede con l'infusione della terapia, monitorando il paziente durante tutto il trattamento ¹⁸.

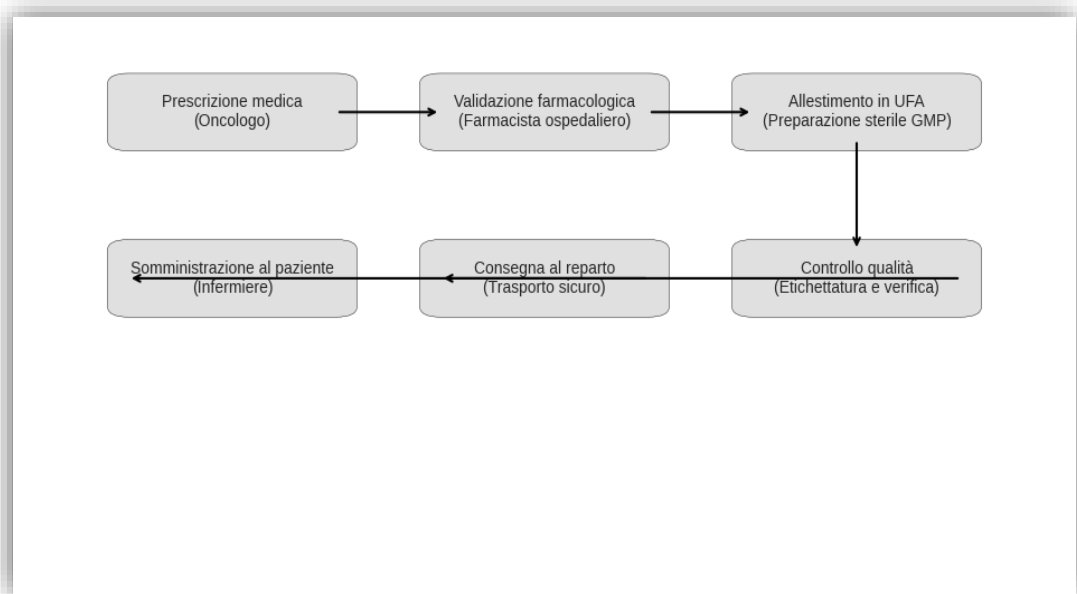


Figura 4: Schema riassuntivo rappresentante l'intero processo operativo dell'UFA

3.2.1. Locali e attrezzature dell'UFA: architettura operativa di un'unità sterile

Nel contesto della preparazione dei chemioterapici è essenziale operare in un ambiente che garantisca elevati livelli di sicurezza e controllo, nel pieno rispetto degli standard qualitativi previsti dalle normative. A questo riguardo, le caratteristiche strutturali e impiantistiche dell'area di lavoro devono rispondere ai principi stabiliti dall'Annex 1 delle EU GMP ²³, aggiornato nel 2022 e applicato dal 2023, che definisce i requisiti per gli ambienti destinati alla produzione e manipolazione di medicinali sterili. L'area dedicata alla preparazione deve essere progettata in modo da risultare separata dal resto dei locali, o comunque facilmente isolabile, così da limitare l'accesso a personale non autorizzato e prevenire possibili contaminazioni. L'ingresso deve inoltre essere contrassegnato da una segnaletica ben visibile che indichi la presenza di rischi specifici, come quelli di natura chimica o biologica, in relazione alle tipologie di preparazioni effettuate

Le aree operative si distinguono per grado di criticità ^{14,31}:

- la zona di Grado A è riservata alle operazioni più delicate, come il riempimento e le connessioni aseptiche
- la zona di Grado B rappresenta l'ambiente di supporto per le attività di Grado A
- le zone di Grado C e D, invece, sono destinate a fasi meno critiche o a operazioni in cui il prodotto non è direttamente esposto

L'allestimento dei farmaci citotossici avviene sotto una cappa a flusso laminare verticale di classe II progettata per proteggere l'operatore, garantire la sterilità del prodotto e tutelare l'ambiente circostante. La cappa deve essere installata in un locale a pressione negativa, in cui i parametri ambientali siano costantemente monitorati e mantenuti entro valori stabiliti dalla struttura sulla base della valutazione del rischio. In particolare, temperatura e umidità non sono fissate da una norma specifica, ma devono rimanere stabili e compatibili sia con la qualità del prodotto sia con il comfort dell'operatore. Nella pratica operativa, molte UFA

adottano temperature comprese tra 20 e 25 °C e un'umidità relativa generalmente mantenuta tra il 40% e il 60%, valori che favoriscono condizioni di lavoro adeguate e riducono il rischio di condensazione o instabilità dei materiali. L'aria, sia in entrata che in uscita, deve essere trattata con filtri HEPA ^{14,31} (High Efficiency Particulate Air), capaci di trattenere particelle contaminanti come polveri e aerosol, evitando il reinserimento nel sistema di ventilazione centrale.

Il materiale necessario alla preparazione viene introdotto attraverso un varco dedicato, preferibilmente dotato di un sistema di sterilizzazione a raggi ultravioletti, così da ridurre il rischio di contaminazioni. L'area operativa deve essere un ambiente a contaminazione controllata, equipaggiato con un impianto di ventilazione dotato di filtri ad alta efficienza e destinato esclusivamente alla manipolazione dei farmaci chemioterapici.

All'interno del locale trovano posto soltanto gli arredi essenziali, tutti realizzati con materiali facilmente sanificabili e non soggetti a rilasciare particelle. Tra gli elementi indispensabili rientrano ³¹:

- un banco da lavoro
- un armadio per farmaci con apertura frontale, preferibilmente in vetro
- un carrello per i dispositivi medici in uso
- una cappa a flusso laminare
- un frigorifero per la conservazione dei prodotti

Per garantire una comunicazione efficace senza esporre gli operatori a rischi inutili, è opportuno dotare l'area di lavoro di un sistema di interfono a viva voce, che consenta lo scambio di informazioni senza la necessità di accedere fisicamente alla zona di manipolazione. L'insieme di queste accortezze contribuisce a creare un ambiente pienamente conforme alle normative vigenti, a ridurre in modo significativo le possibilità di contaminazione o incidenti e a tutelare sia la sicurezza del personale sia la qualità del preparato finale ³¹.



Figura 5: Locale UFA conforme agli standard di sicurezza

3.3 La stabilità chimico-fisica come parametro chiave nella valutazione dei farmaci

Nell'ambito della presente tesi, la stabilità chimico-fisica dei farmaci chemioterapici è risultata un parametro metodologico fondamentale per la selezione, la programmazione e la gestione delle preparazioni, al fine di garantire l'appropriatezza terapeutica e la sicurezza del processo produttivo.

Tale parametro è stato utilizzato per valutare l'idoneità tecnica della manipolazione, la compatibilità con i materiali di confezionamento e la durata di conservazione, in relazione alle condizioni ambientali e alle modalità operative adottate.

Questo approccio ha consentito di garantire la qualità del prodotto finito ¹⁴ e di orientare le scelte operative durante le fasi di simulazione e verifica del controllo di processo, definito in ASL AL come test Media-Fill, descritto al paragrafo 3.3.1. La stabilità chimica dei chemioterapici riguarda il mantenimento dell'integrità del principio attivo antineoplastico, evitando fenomeni di degradazione (idrolisi, ossidazione, fotolisi) che potrebbero ridurre l'attività terapeutica o generare prodotti di degradazione tossici. La stabilità deve garantire che il contenuto del farmaco rimanga entro i limiti dichiarati in etichetta per tutta la durata di conservazione o utilizzazione ³².

La stabilità fisica si riferisce alla capacità del preparato chemioterapico di mantenere le proprie caratteristiche fisiche originarie, come limpidezza, colore, assenza di precipitazione o aggregazione, omogeneità e capacità di dissoluzione. Per i chemioterapici ricostituiti o diluiti, include anche la compatibilità con i materiali dei contenitori e dei set di infusione: polietilene (PE), polipropilene e vetro poiché fenomeni come adsorbimento o assorbimento possono alterare la dose somministrata ³².

Alcuni farmaci, presentano inoltre una marcata fotosensibilità, cioè una particolare vulnerabilità alla luce, soprattutto alla componente UV e alla luce blu. L'esposizione luminosa può infatti innescare reazioni fotochimiche che alterano la struttura della molecola, con conseguente perdita di attività terapeutica o formazione di prodotti di degradazione indesiderati. Per ridurre questo rischio,

molti di questi medicinali vengono commercializzati direttamente in contenitori di vetro scuro o ambrato, capaci di filtrare le radiazioni più dannose.

La protezione dalla luce deve essere mantenuta anche dopo la manipolazione in UFA, poiché la preparazione finale può essere trasferita in sacche o siringhe trasparenti. Per questo motivo si utilizzano coperture schermanti, involucri opachi o sistemi di trasporto oscurati, che impediscono l'esposizione accidentale durante il tragitto verso il reparto e fino al momento della somministrazione.

La stabilità microbiologica è fondamentale per i chemioterapici sterili ³²: la preparazione deve mantenere la sterilità per tutto il periodo di validità assegnato, in accordo con le condizioni di preparazione (es. standard USP <797>³³, linee guida nazionali). La limitata stabilità di molti principi attivi impone tempi rigorosi tra preparazione e somministrazione, oltre alla necessità di garantire condizioni di sterilità assoluta, essendo i chemioterapici soluzioni iniettabili per via parenterale.

Un ulteriore aspetto riguarda gli anticorpi monoclonali che possiedono strutture tridimensionali molto sensibili agli stress meccanici perciò, vibrazioni, scosse o movimenti bruschi possono alterarne la conformazione, provocando fenomeni di denaturazione o frammentazione.

Per questo motivo è fondamentale evitare agitazioni e sussulti sia durante la manipolazione sia durante il trasporto. Proprio per ridurre tali rischi vengono utilizzati sistemi di trasporto specifici, progettati per limitare le vibrazioni e mantenere condizioni stabili. Anche la formazione di schiuma è un segnale di stress meccanico in quanto l'ingresso di aria nella soluzione può danneggiare le proteine, compromettendo l'integrità della molecola e riducendone l'attività terapeutica ³¹.

La corretta gestione di questi farmaci richiede quindi movimenti delicati, assenza di agitazioni energiche e l'impiego di contenitori e trasporti idonei a preservarne la stabilità. Infine, la temperatura di conservazione costituisce un elemento determinante per preservare la stabilità chimico-fisica in quanto anche variazioni termiche minime possono accelerare i processi di degradazione del principio attivo o provocare alterazioni fisiche del preparato, come cambiamenti di colore, formazione di precipitati o interazioni indesiderate con i materiali del contenitore. Poiché molti farmaci antineoplastici presentano una stabilità intrinsecamente

limitata e una marcata sensibilità alle condizioni ambientali, il mantenimento rigoroso delle temperature raccomandate e la corretta gestione della catena del freddo risultano indispensabili.

Le informazioni contenute nelle schede tecniche dei medicinali forniscono indicazioni ufficiali sulla stabilità e sulle modalità di conservazione dei prodotti, definite in fase di registrazione. Tuttavia, nell'ambito delle Unità Farmaci Antiblastici, le esigenze operative richiedono spesso una maggiore flessibilità. Per questo motivo, si fa ricorso a studi di stabilità aggiuntivi, condotti dal produttore dopo l'immissione in commercio, che permettono di estendere la validità dei preparati in condizioni controllate. Questo approccio consente di ottimizzare l'efficienza del processo, ridurre gli sprechi e garantire la sicurezza del trattamento, pur operando al di fuori delle indicazioni ufficiali.

In tale contesto, diventa fondamentale consultare fonti integrative e documentazione tecnica che permettano di colmare il divario tra i dati riportati nella scheda tecnica e le necessità pratiche dell'allestimento. Questo tipo di gestione, che si discosta dalle indicazioni formali, pur mantenendo rigore scientifico e tracciabilità documentale, può essere definito uso tecnico off-label³¹. Analogamente all'impiego clinico off-label, si configura come un utilizzo non esplicitamente previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio, ma supportato da evidenze scientifiche e processi di validazione che ne giustificano l'applicazione in ambito ospedaliero.

Grazie all'ausilio di sistemi informatizzati, i Farmacisti delle UFA valutano quotidianamente ogni allestimento per stabilire quali preparazioni possano essere anticipate e programmate per i giorni successivi.

La centralizzazione delle terapie oncologiche in UFA non solo migliora l'organizzazione del processo, ma ha un impatto diretto e significativo sui costi poiché la gestione coordinata delle preparazioni permette un uso più razionale dei farmaci ad alto costo, limitando le eccedenze e riducendo le dosi non utilizzate grazie alla programmazione anticipata.³¹ L'integrazione tra dati di stabilità estesa, pianificazione informatizzata e allestimento centralizzato consente di minimizzare gli sprechi, ottimizzare i tempi di attesa e utilizzare in modo più efficiente le risorse umane e tecnologiche. In questo modo, la

centralizzazione diventa uno strumento strategico di razionalizzazione della spesa farmaceutica e di miglioramento complessivo dell'efficienza del sistema.

3.3.1 La convalida di processo: il protocollo Media-Fill

Come previsto dal capitolo “Preparazioni sterili” della Farmacopea Ufficiale XII edizione e dalle Norme di Buona Preparazione ¹⁴, gli allestimenti oncoematologici destinati alla somministrazione per via parenterale devono necessariamente rispettare i requisiti di sterilità e apirogenicità stabiliti per i preparati galenici sterili; in particolare devono risultare:

- Sterili, ovvero privi di microrganismi vivi e vitali. I microrganismi vivi sono semplicemente presenti, mentre quelli vitali mantengono attività metabolica e capacità replicativa
- Apirogeni, cioè privi di sostanze in grado di indurre reazioni febbrili (pirogeni), come endotossine batteriche o altri contaminanti di origine microbica

Tali condizioni sono fondamentali per garantire l'assenza di contaminazione del prodotto finito, la sua idoneità e la sicurezza per la somministrazione al paziente. Nel processo di allestimento delle sacche chemioterapiche presso l'UFA, non è prevista alcuna procedura di sterilizzazione sul prodotto finito e per questo motivo, la sterilità deve essere garantita attraverso la validazione e il controllo di ogni fase del processo produttivo, dalla preparazione alla chiusura del contenitore, in conformità con le Norme di Buona Preparazione e con quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale.

A garanzia dell'asepsi nelle preparazioni sterili, viene applicato il protocollo Media-Fill ^{31,34}, una simulazione che riproduce le condizioni operative reali utilizzando un terreno colturale sterile al posto del farmaco. Questo test permette di verificare l'assenza di contaminazioni lungo l'intero processo e rappresenta una fase cruciale della convalida delle procedure asettiche. La simulazione deve replicare fedelmente il processo produttivo: viene quindi eseguita negli stessi ambienti, con le medesime attrezzature e con il personale che opera quotidianamente in UFA, così da includere tutti i punti critici potenzialmente a rischio.

Il Media-Fill costituisce lo stadio finale della convalida di processo, da effettuarsi solo dopo che gli ambienti, le apparecchiature e gli operatori sono stati qualificati. Infatti, se il processo di allestimento non è adeguatamente controllato, la sola stabilità chimico-fisica del farmaco non è sufficiente a garantire la sicurezza del trattamento.

Oltre alla convalida di processo, è obbligatoria anche la convalida ambientale, che verifica che gli ambienti, le cappe e gli impianti siano idonei a garantire condizioni aseptiche.

La convalida degli ambienti destinati all'allestimento di preparazioni oncoematologiche rappresenta il primo livello di controllo, una fase prodromica rispetto alla verifica del processo vero e proprio. Secondo l'Annex 1 delle EU GMP ²³, tali ambienti devono rispettare limiti particellari ben definiti per essere considerati idonei: l'allestimento deve avvenire in classe A, all'interno di cappe, cabine biohazard (BHZ) o isolatori, con un massimo di 3520 particelle/m³ ≥ 0,5 µm, sia in condizioni di riposo sia di operatività.

Le BHZ devono essere collocate in ambienti di classe B, oppure in classe C per attività a basso rischio microbiologico, o in classe D quando si utilizzano isolatori. Il mantenimento di queste condizioni richiede ambienti progettati per contenere la contaminazione e gestiti attraverso piani di manutenzione regolari, che includono pulizia, controlli funzionali e sostituzione dei filtri dell'Unità di Trattamento Aria (UTA). La sostituzione dei filtri avviene con cadenza programmata, generalmente tra 1000 e 1100 ore di funzionamento, e ogni intervento deve essere documentato per garantire la completa tracciabilità.

La convalida ambientale si articola nelle fasi di IQ (Installation Qualification), OQ (Operational Qualification) e PQ (Performance Qualification), accompagnate da monitoraggi microbiologici periodici. A supporto di queste attività, la norma ISO 14644 ^{26,27,35,36,37} definisce i requisiti minimi per progettazione, monitoraggio e gestione delle camere bianche, distinguendo tre stati occupazionali in base alla concentrazione di particolato. L'Annex C della stessa norma approfondisce le procedure di vestizione e i comportamenti del personale, stabilendo le caratteristiche degli indumenti e dei DPI necessari. Errori nella vestizione, come l'uso di camici senza guanti, taglie non corrette, sovrapposizioni improprie tra guanti e polsini o il riutilizzo dei DPI, possono compromettere la sterilità

dell'ambiente, rendendo la formazione del personale un elemento imprescindibile.

Solo dopo aver verificato che l'ambiente rispetti i requisiti richiesti, si procede al controllo di processo, che riguarda l'operatore, le attrezzature e il prodotto finito. Questa fase comprende il Media-Fill, il monitoraggio microbiologico in operatività, la verifica delle tecniche asettiche e il controllo finale delle preparazioni.

Infine, le terapie che, per ragioni organizzative, vengono preparate il giorno precedente alla somministrazione devono essere conservate in frigoriferi monitorati e trasportate in contenitori certificati, in grado di mantenere la catena del freddo. Il rispetto delle condizioni di temperatura durante stoccaggio e trasporto sono essenziale per preservare l'integrità del prodotto, impedire la proliferazione microbica e ridurre il rischio di contaminazioni non rilevabili ^{31,34}.

OBIETTIVI CHIAVE DEL TEST MEDIA FILL

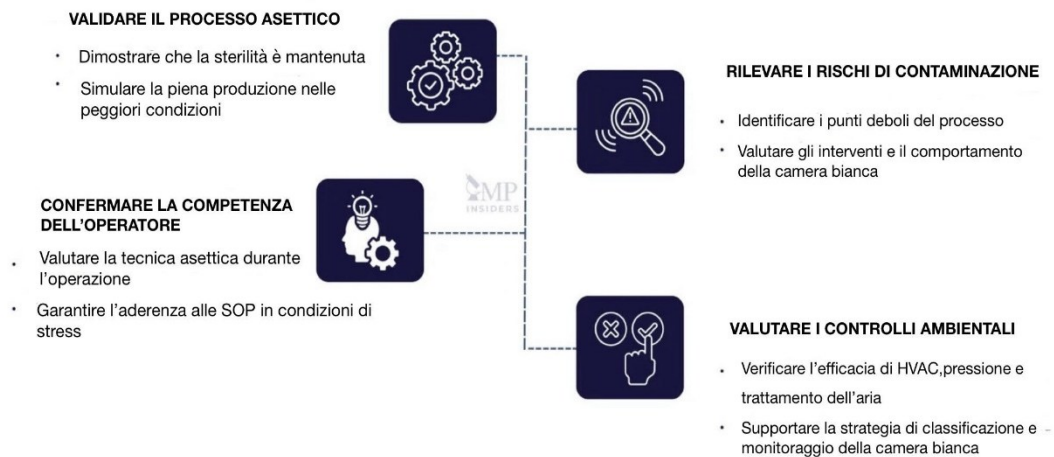


Figura 6: Punti chiave della convalida di processo

3.4. RCP e Stabilis® nella pratica ospedaliera: fonti per l'analisi della stabilità chimico-fisica

L'UFA si struttura operativamente per rispondere alle esigenze organizzative delle Unità Operative, pertanto, al fine di garantire la disponibilità tempestiva dei trattamenti, le attività di allestimento vengono pianificate in modo da assicurare la consegna entro l'orario compatibile con la fase di somministrazione, nel pieno rispetto degli standard di qualità, sicurezza e conformità normativa previsti per le preparazioni sterili ed apirogene ¹⁴.

Al fine di evitare un sovraccarico operativo nelle prime ore del mattino, che avrebbe potuto compromettere la puntualità delle consegne, si è ritenuto opportuno anticipare parte dell'allestimento al pomeriggio precedente la somministrazione.

A supporto di questa scelta, è stata condotta un'analisi sistematica della letteratura scientifica e come principale fonte di riferimento sono state utilizzate le schede tecniche delle singole specialità medicinali.

I dati relativi alle concentrazioni raccomandate, compatibilità con i diluenti, stabilità e modalità di somministrazione dei chemioterapici sono stati ottenuti attraverso il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun medicinale, consultabile sulla banca dati ufficiale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ²⁰. Per ciascun farmaco è stata prestata particolare attenzione ai paragrafi 6.3 (Periodo di validità) e 6.6 (Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione), al fine di verificare:

- la corretta compatibilità con i diluenti
- le particolari modalità di allestimento richieste per il preparato
- le condizioni di stabilità dopo manipolazione
- le procedure di manipolazione sicura in accordo con le normative di riferimento per i farmaci citotossici.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso contenente polvere:

3 anni

Dopo ricostituzione

È stato dimostrato che, quando Azacitidina Mylan viene ricostituita utilizzando acqua per preparazioni iniettabili che non è stata refrigerata, la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è di 1 ora a temperatura ambiente e di 8 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C.

Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C – 8 °C). Quando Azacitidina Mylan viene ricostituita utilizzando acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2 °C – 8 °C), la stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito è stata dimostrata a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C per 22 ore.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; la durata di conservazione non deve superare le 8 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata oppure non deve superare le 22 ore quando la ricostituzione avviene con acqua per preparazioni iniettabili refrigerata (2 °C – 8 °C).

Figura 7: Paragrafo 6.3 dell'RCP di Azacitidina

La figura 7 illustra un esempio tratto dal punto 6.3 dell'RCP dell'Azacitidina ³⁸, relativo alla durata di validità del farmaco sia chiuso nella sua forma originale sia dopo la ricostituzione. Il flaconcino integro contenente la polvere ha una validità di 3 anni, a condizione che venga conservato secondo le indicazioni riportate nel documento regolatorio. Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, invece, la stabilità del prodotto varia in funzione delle modalità di preparazione e della temperatura di conservazione.

Quando la ricostituzione viene effettuata con acqua non refrigerata, la sospensione ottenuta mantiene la propria stabilità per 1 ora a temperatura ambiente oppure per 8 ore se conservata tra 2°C e 8°C. L'impiego di acqua refrigerata consente di migliorare la stabilità chimica del farmaco: in questo caso, la preparazione può essere conservata fino a 22 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

Azacitidina Mylan è un medicinale citotossico e pertanto, come avviene con altri composti potenzialmente tossici, occorre usare cautela durante la manipolazione e la preparazione delle sospensioni di azacitidina. Devono essere utilizzate procedure appropriate per la manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali.

In caso di contatto di azacitidina ricostituita con la pelle, lavare immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. In caso di contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Procedura di ricostituzione

Azacitidina Mylan deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili. Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per

preparazioni iniettabili (2 °C – 8 °C). I dettagli sulla conservazione del medicinale ricostituito sono forniti di seguito.

1. Preparare quanto segue:
flaconcino(i) di azacitidina, flaconcino(i) di acqua per preparazioni iniettabili, guanti chirurgici non sterili, batuffoli con alcool, siringa(siringhe) da iniezione da 5 mL con ago(ghi).
2. Aspirare nella siringa 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa.
3. Inserire l'ago della siringa contenente i 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel tappo in gomma del flaconcino di azacitidina e successivamente iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.
4. Dopo rimozione della siringa e dell'ago, agitare vigorosamente il flaconcino, fino alla formazione di una sospensione opaca uniforme. Dopo ricostituzione, ogni mL della sospensione conterrà 25 mg di azacitidina (100 mg/4 mL). Il prodotto ricostituito è una sospensione omogenea, opaca, priva di agglomerati. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati. Non filtrare la sospensione dopo ricostituzione in quanto ciò potrebbe rimuovere la sostanza attiva. Bisogna tener conto che in alcuni adattatori, aghi e sistemi chiusi sono presenti dei filtri, pertanto tali sistemi non devono essere usati per la somministrazione del medicinale dopo ricostituzione.
5. Pulire il tappo in gomma e inserire una nuova siringa con ago già montato nel flaconcino. Capovolgere il flaconcino, accertandosi che la punta dell'ago si trovi sotto il livello del liquido. Tirare quindi lo stantuffo per prelevare la quantità di medicinale necessaria per la dose corretta, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa. Successivamente, estrarre la siringa con l'ago dal flaconcino e smaltire l'ago.
6. A questo punto, fissare saldamente sulla siringa un nuovo ago per uso sottocutaneo (si raccomanda l'utilizzo di aghi da 25 gauge). La sospensione non deve essere spinta nell'ago prima dell'iniezione, in modo da ridurre l'incidenza di reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione.
7. Quando è necessario più di 1 flaconcino, ripetere le fasi descritte per la preparazione della sospensione. Per dosi che necessitano di più di 1 flaconcino, dividere equamente la dose (ad es. dose da 150 mg = 6 mL, 2 siringhe con 3 mL ciascuna). A causa della ritenzione nel flaconcino e nell'ago, potrebbe non essere possibile aspirare tutta la sospensione dal flaconcino.
8. Il contenuto della siringa dosatrice deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione. Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la siringa riempita con la sospensione ricostituita raggiunga la temperatura di circa 20 C – 25 C. Se il tempo trascorso supera i 30 minuti, la sospensione deve essere scartata e smaltita in modo appropriato e una nuova dose deve essere preparata. Per risospendere, far rotolare vigorosamente la siringa tra i palmi delle mani, fino a ottenere una sospensione opaca uniforme. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati.

Conservazione del medicinale ricostituito

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

Figura 8: Paragrafo 6.6 dell'RCP di Azacitidina

Nel paragrafo 6.6 vengono descritti in modo dettagliato i passaggi da seguire durante la manipolazione del medicinale, con l'obiettivo di garantire una corretta ricostituzione e la successiva diluizione in sacca. In questa sezione vengono specificate le modalità operative da adottare, le precauzioni da rispettare per evitare contaminazioni e gli accorgimenti necessari per assicurare che il prodotto finale mantenga le caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia richieste per la somministrazione parenterale.

Oltre alle informazioni riportate nel RCP, un ulteriore strumento di riferimento è Stabilis®³⁹, un database internazionale tradotto in oltre 30 lingue, ampiamente riconosciuto come fonte autorevole per la verifica dei dati di stabilità dei farmaci iniettabili. Questo strumento è stato sviluppato da un gruppo di Farmacisti ospedalieri con l'obiettivo di raccogliere, organizzare e condividere informazioni aggiornate sulla stabilità delle preparazioni iniettabili. Stabilis® si basa su una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile, integrando dati provenienti da articoli pubblicati, linee guida ufficiali e documentazione tecnica. Il risultato è una piattaforma pratica e affidabile, utile per supportare le decisioni cliniche e garantire la sicurezza e l'efficacia delle terapie, soprattutto in ambito ospedaliero. Tra le sue principali caratteristiche vi è la possibilità di effettuare ricerche per principio attivo o nome commerciale, consentendo un accesso rapido alle relative schede di stabilità. Ogni scheda fornisce dati dettagliati sulla stabilità in soluzione, includendo la durata, la temperatura di conservazione e la sensibilità alla luce, oltre alla compatibilità con diversi materiali come polietilene (PE), polipropilene, siringhe e sacche. Il database include inoltre informazioni microbiologiche e indicazioni sulle condizioni ottimali di conservazione, esso può essere utilizzato per effettuare un confronto con le informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Stabilità in soluzione : Carboplatin							
		3.2 mg/ml	25°C		30	2244 A	
PVC		1 mg/ml	37°C		14	484 A	
PVC		1 mg/ml	4°C		14	484 A	
PVC		0,25 mg/ml	2-8°C		3	3830 C+	
PVC		0,25 mg/ml	25°C		24	3830 C+	
PVC		2 mg/ml	2-8°C		7	3830 C+	
PVC		2 mg/ml	25°C		24	3830 C+	

Figura 9: Database Stabilis®, molecola di Carboplatino











La pagina informativa dedicata al Carboplatino ⁴⁰ è proposta come esempio di scheda strutturata, utile per offrire una panoramica visiva immediata dell'organizzazione del database. Nella parte introduttiva vengono riportati il nome del principio attivo, i principali nomi commerciali utilizzati a livello internazionale e la relativa struttura chimica, elementi fondamentali per l'identificazione della molecola e per una corretta comprensione delle sue caratteristiche.

Nella colonna di sinistra è indicata la compatibilità del Carboplatino con i materiali di confezionamento e somministrazione, come polipropilene e vetro, informazioni utili per garantire sicurezza ed efficacia durante la preparazione e la somministrazione del trattamento. A seguire, una sezione è dedicata alla stabilità del farmaco in diverse soluzioni infusionali comunemente impiegate, tra cui soluzione fisiologica (NaCl 0,9%), soluzione glucosata al 5% e acqua per

preparazioni iniettabili. Per ciascuna combinazione vengono riportate le concentrazioni di stabilità espresse in mg/ml e la temperatura di conservazione raccomandata.

La consultazione è agevolata da un sistema di simboli visivi intuitivi che permettono un'immediata comprensione delle principali informazioni operative: il sole indica che il farmaco può essere esposto alla luce, mentre il sole barrato segnala la necessità di proteggerlo dalla luce, l'icona dell'orologio evidenzia una stabilità temporale limitata della preparazione, espressa in ore, minuti o giorni a seconda delle condizioni di conservazione; il triangolo verde indica come solvente la soluzione fisiologica di sodio cloruro (NaCl 0,9%), mentre il rombo rosso identifica la soluzione glucosata.

A completamento della scheda, una legenda grafica permette di interpretare correttamente tutti i simboli utilizzati, rendendo la consultazione rapida e intuitiva:

	Vetro
	Al riparo dalla luce
	Cloruro di polivinile
	Cloruro di sodio 0,9%
	Ora
	Polietilene
	Polipropilene
	Etilene vinilacetato
	Elastomero poliisoprenico
	Solvente





	Glucosio 5%
	Giorno
	Acqua per preparato iniettabile
	Luce

Figura 10: Legenda simboli Stabilis®

3.5 La tracciabilità digitale del farmaco antitumorale: il dispositivo medico Log80®

Log80®³⁰ è un software certificato come dispositivo medico di classe I dal Ministero della Salute, progettato per la gestione sicura e tracciabile dei farmaci antitumorali all'interno delle UFA e dei reparti oncologici.

Si tratta di un applicativo usato per la prescrizione informatizzata dei farmaci che supporta tutte le fasi del ciclo di vita del medicinale in ospedale: dalla ricezione alla preparazione, fino alla somministrazione e al monitoraggio, registrando ogni passaggio con data, ora, operatore e codice identificativo.

Log80® assicura così la tracciabilità dell'intero processo, comprese le eventuali correzioni e gli operatori che vi hanno provveduto.

Il sistema è conforme alle certificazioni ISO 9001⁴¹, 13485⁴² e 27001⁴³, e risponde ai requisiti previsti dalle GMP²³ e dalle NBP¹⁴, facilitando l'applicazione della Raccomandazione n°14¹³ per la sicurezza della manipolazione dei farmaci antitumorali, garantendo la sicurezza del paziente, la conformità normativa e l'efficienza operativa.

Il sistema si avvale del supporto di banche dati come Stabilis®³⁹ e Farmadati®⁴⁴ per verificare la compatibilità chimico-fisica e la stabilità delle preparazioni, ma è in grado di effettuare valutazioni sulla stabilità anche in assenza di tali integrazioni.

Attraverso Log80® è possibile gestire il magazzino, monitorare le scadenze e gestire eventuali richiami di lotti, contribuendo a un processo complessivo più sicuro e controllato.

In questo modo, la sicurezza del paziente è ulteriormente rafforzata grazie a controlli incrociati ed avvisi automatici che riducono il rischio di errore umano.

La prescrizione della terapia viene effettuata dal Medico prescrittore tramite una procedura informatizzata, con l'obiettivo di ridurre gli errori di scrittura, lettura, trascrizione e calcolo.

Il Farmacista, attraverso l'applicativo dedicato alla gestione informatizzata delle terapie oncologiche, verifica l'appropriatezza della prescrizione, controlla tutti i parametri clinici e procede alla convalida della terapia inserita dal Medico Oncologo.

Successivamente, il sistema genera il foglio di lavoro tecnico e l'etichetta della preparazione; il foglio di lavoro viene stampato in triplice copia, così da garantire una gestione completa e tracciabile dell'intero processo ¹⁸.

ANAGRAFICA FARMACO

Descrizione: Endoxan

Principio attivo: ciclofosfamide

Tipo: ONC Concentrazione: 20 mg/ml Dose max per allestimento: 0,00

N. etichette: 1 Fotosensibile:

Ricosituzione: Ricostituire: 500 mg con 25 ml di soluzione fisiologica

Diluizione: Soluzione Fisiologica o Glucosata 5%

Stabilità: da Stabilis alla conc 1 mg/ml 24 ore 2- 8 °C ,produttore stabile 2-3 ore a temperatura ambiente tra 15 e 25 C°

Minuti dopo diluizione: 0 Temperatura dopo diluizione: 9°-25° C

Minuti dopo ricostituzione: 0 Temperatura dopo ricostituzione:

Note: Agitare energicamente il flacone per un minuto.

Stravaso: Applicare procedura farmaci irritanti. Chiamare subito il medico e procedere con la procedura generale dello stravaso. Massaggiare la parte interessata per favorire la dispersione del farmaco. In seguito applicare impacchi freddi. Eventualmente somministrare fans per os.

Note etichetta: 1000 mg 50 ml sol fis; 500 mg 25 ml sol fis T<25°C

Aspetto allestito:

Via somministrazione: Bolo EV I.A. I.M. Instillazione Intrapitoneale Intrarachidea Intraivtreale Orale S.C. Uso topico

Figura 11: Anagrafica farmaco in Log80®

Il farmaco riportato in figura 11 è l'Endoxan (Ciclofosfamide) alla concentrazione di 20 mg/ml; si tratta di un esempio utilizzato per illustrare la struttura e l'organizzazione delle informazioni presenti nelle schede dedicate ai chemioterapici. Questo modello permette di mostrare come vengono presentati i dati relativi al principio attivo, alle concentrazioni disponibili e alle caratteristiche della preparazione.

Il software supporta l'operatore nei passaggi da eseguire per effettuare una corretta ricostituzione del prodotto: 1000 mg vengono diluiti con 50 ml di soluzione fisiologica mentre 500 mg con 25 ml della stessa soluzione.

Il farmaco in soluzione così ottenuto verrà successivamente diluito nella sacca contenente soluzione di NaCl 0,9% o in glucosata 5%.

Nella schermata sono inoltre riportate la via di somministrazione endovenosa e le note operative da applicare in caso di stravasamento, garantendo un ulteriore livello di sicurezza per l'operatore e per il paziente.

Come riportato nell'immagine sopra, secondo il sito Stabilis®³⁹, la Ciclofosfamide, alla concentrazione di 1 mg/ml, presenta una stabilità di 24 ore se conservata tra 2 e 8 °C, mentre si riduce a 3 ore se mantenuta a temperatura ambiente.

The screenshot shows a web interface for patient therapy management. At the top, there is a header 'PAZIENTI CON TERAPIA'. Below it, there are two date fields: 'Data terapia' with the value '17/10/2025' and 'Data allestimento' with the value '16/10/2025'. Both date fields are circled in red. To the right of these fields is a 'Laboratorio' dropdown menu with the value 'LAB.ANTIBLASTICO Tortona'. Below the date fields, there are several other dropdown menus: 'U.O.', 'Luogo consegna', 'Schema', 'Tipo terapia', and 'Sede'. At the bottom, there are radio buttons for 'Terapie per UFA:' with options 'SI', 'No', and 'Tutte' (selected). There is also a checkbox for 'Solo da validare' and a group of radio buttons for validation: 'Programmate', 'Validate dal medico' (selected), and 'Programmate e validate dal medico'. A 'Q ricerca' button is located at the bottom center.

Figura 12: Focus sulla data terapia e data allestimento

Nel sistema Log80®³⁰ la data di allestimento è la data in cui la chemioterapia viene effettivamente allestita, indica quindi i riferimenti temporali di ricostituzione, diluizione e di allestimento della terapia secondo prescrizione.

Questo dato è importante per la tracciabilità e per il controllo della stabilità del farmaco, poiché i diversi principi attivi presentano stabilità variabili, in alcuni casi limitate a poche ore.

La data di terapia invece indica la data in cui il paziente riceve la somministrazione del farmaco, essa può coincidere con la data di allestimento oppure può anche essere effettuata il giorno successivo.

La registrazione delle due date è essenziale perché consente di determinare con precisione l'intervallo di stabilità del farmaco, cioè per quanto tempo la preparazione mantiene inalterate le proprie caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche, stabilendo il range temporale entro cui il medicinale può essere utilizzato in sicurezza, evitando somministrazioni oltre il limite di stabilità.

ANAGRAFICA PRINCIPIO ATTIVO

Descrizione: carboplatino

Codice ATC: L01XA02

Non stabile:

Concentrazione: minima: 0.50

Dose massima per somm.ne: 0.00

Arrotondamento (0-3): 1.00 %

Codice Farmadati:

massima: 3.50 mg/ml

Dose massima per paziente: 0.00

Secondi di preparazione: 180

Conferma

Figura 13: Concentrazioni minime e massime di principio attivo

Le concentrazioni minima e massima (mg/ml) rappresentano i limiti di accettabilità della concentrazione finale della preparazione.

Questo controllo è fondamentale per assicurare che il farmaco mantenga la propria stabilità e venga utilizzato in un intervallo di concentrazione sicuro. Se la preparazione supera il range terapeutico indicato nel RCP, la molecola può raggiungere livelli tali da aumentare il rischio di tossicità, con possibili effetti avversi anche gravi. Al contrario, una concentrazione inferiore al limite previsto rende il medicinale inefficace, poiché la quantità di principio attivo non è sufficiente a garantire l'azione terapeutica desiderata.

I limiti indicati si basano sulle evidenze generate dagli studi clinici sottoposti a registrazione presso l'Agenzia Italiana del Farmaco, che garantisce come i dati utilizzati per definire tali parametri siano sottoposti a verifiche rigorose, validati e conformi agli standard scientifici e regolatori richiesti per l'impiego clinico dei medicinali, pertanto, i farmaci che presentano concentrazioni al di fuori dei range stabiliti non possono essere somministrati.

02/04/1964 - età 61 anni - sesso M
Sede/ neoplasia: Tumore colon
Ultima terapia: trifluridina+tipiracil+Bevacizumab del 07/10/2025 Avanzato III linea

VALIDAZIONE TERAPIA

Data 04/11/2025 (giorno 1 ciclo 2)
 U.O. richiedente
 U.O. destinazione
 Sede Tumore colon
 Setting Linea Avanzato III linea

Terapia trifluridina+tipiracil+Bevacizumab
 Peso 120.00 Kg
 Altezza 186 cm
 Superficie 2.00 mq (Formula Du Bois) [valore reale: 2.43]
 Creatinina

Note generali Già eseguiti 3 cicli con LONSURF SENZA BEVA
 Medico 07/10/2025 12:39
 Farmacista
 Data allestimento
 Note della farmacia

Terapia variata rispetto al protocollo

Ordine	Principio attivo	%	Dose	Volume	Concentr.	Preparazione	Semm.	Durata	Orario/Note	F.F.-D.M./Farmaco
04/11/2025 1.00	bevacizumab	100	600 mg	0 ml	[1.4-16mg/ml]	fs 500 ml - -in infusione continua	EV	1h		sacca A Abevmy 25 mg/ml conc. per soluzione infusionale LAB.ANTIBLASTICO Tortona
04/11/2025 2.00	trifluridina + tipiracil	100	70 mg	0 ml		25 ml Acqua per preparazioni iniettabili solo endovenoso SOLO INTRAPERICARDICO 20 ML FISIO	OS	0	08:30 giorni: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, (bot. giorni 10)	Comprese Lonsurf epr riv LAB.ANTIBLASTICO Tortona
04/11/2025 2.00	trifluridina + tipiracil	100	70 mg	0 ml		solo intratecale Solo IntraVITREALE Elastomero elastomero 24 h qb a 100 ml	OS	0	20:30 giorni: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, (bot. giorni 10)	Comprese Lonsurf epr riv LAB.ANTIBLASTICO Tortona

Errore concentrazione bevacizumab: 1.2 [1.4-16mg/ml]

Legenda righe: farmaco sparmato
 Legenda pulsanti: terapia confermata

farmaco fuori protocollo
 terapia confermata a farmaco onco
 farmaco oncologico
 terapia confermata a farmaco allievo

Figura 14: Esempio di variabilità di concentrazione

Nella figura 14 è riportato un esempio pratico riguardante il principio attivo Bevacizumab.

Può capitare che il Medico Oncologo prescriva, come nell' esempio, 600 mg di Bevacizumab da diluire in 500 ml di NaCl 0,9%, ottenendo una concentrazione finale di 1,2 mg/ml, la quale risulterebbe fuori intervallo.

Secondo il RCP e/o le linee guida di allestimento, la concentrazione consigliata in infusione è 1,4–16 mg/ml. Pertanto, durante la fase di convalida, il Farmacista deve intervenire modificando il volume di diluizione (in questo caso sostituendo 500 ml con 250 ml) al fine di riportare la concentrazione entro i limiti di stabilità previsti.



*Figura 15: Etichetta generata dal sistema
Log80®*

Una volta completata la fase di convalida della prescrizione nel sistema Log80^{®30}, si procede con la generazione del foglio di lavoro e dell'etichetta identificativa del preparato, l'etichetta è generata automaticamente da Log80[®] e riporta in modo chiaro e univoco tutte le informazioni essenziali per la corretta identificazione del preparato e del paziente, consentendo così la somministrazione univoca e la tracciabilità durante tutto il processo ¹⁸:

- codice a barre identificativo, univoco del singolo allestimento per il paziente identificato a cui è stato prescritto
- sede del reparto/ UO di destinazione
- nome del paziente, data di nascita e sesso
- denominazione del farmaco
- dosaggio prescritto in mg con il quantitativo in mL
- volume e tipo di diluente utilizzato
- via di somministrazione
- data di preparazione
- data di scadenza
- necessità di filtro o fotoprotezione
- tempo di infusione
- temperatura ed eventuali ulteriori condizioni di conservazione

L'etichetta rappresenta l'ultimo step del processo in UFA, essa verrà verificata dal Farmacista prima della stampa definitiva e successivamente applicata sulla sacca di infusione o sulla siringa, rendendo così le terapie pronte per essere somministrate, in sede, oppure collocate negli appositi trasportini certificati per la distribuzione ai vari DH oncologici ¹⁸.

I trasportini sono registrati come Dispositivi Medici di Classe I e sono contenitori progettati per garantire condizioni ottimali durante il trasporto⁴⁵: l'isolamento termico mantiene stabile la temperatura interna, mentre i sistemi di monitoraggio integrati ne registrano eventuali variazioni. All'interno, infatti, è presente un termometro di registrazione che rileva la temperatura al momento in cui le terapie vengono inserite nel contenitore; tale valore viene riportato sulla bolla di accompagnamento, così da documentare le condizioni iniziali del trasporto. Grazie ai materiali altamente isotermici di cui sono composte, è possibile mantenere la temperatura dei farmaci e dei preparati antitumorali fino a 22 ore, assicurando la continuità delle condizioni termiche durante tutto il tragitto.

Quando le preparazioni raggiungono il Day Hospital oncologico, il personale deve verificare la temperatura registrata dal termometro e annotare sulla stessa bolla la temperatura rilevata all'arrivo. Questo doppio controllo consente di garantire che la terapia sia stata mantenuta entro i limiti previsti per tutta la durata del trasporto, assicurando la qualità e la sicurezza del farmaco fino alla somministrazione. Le borse isotermiche sono dotate di un apposito vano nel coperchio per l'inserimento di piastre eutettiche e permettono l'alloggiamento di data-logger per la registrazione continua della temperatura. Dispongono inoltre di una tasca esterna per tessere di identificazione, manici e tracolla per il trasporto, chiusura mediante bottoni magnetici e possibilità di personalizzazione con scritte e loghi ^{31,45}.



Figura 16: Trasportino certificato per il trasporto dei chemioterapici



Figura 17: Interno del trasportino con refrigerazione

3.6 Metodologia di raccolta dati

Ai fini della realizzazione del presente elaborato è stata svolta un'attività di raccolta, analisi e sistematizzazione dei dati relativi alla stabilità chimico-fisica e alle condizioni di conservazione dei farmaci chemioterapici inclusi nella gara regionale. L'analisi è stata condotta consultando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) ²⁰ di ciascun medicinale, con particolare attenzione al paragrafo 6.3, che riporta le informazioni ufficiali sulla validità del prodotto dopo l'apertura del contenitore, le condizioni di ricostituzione e diluizione, e le modalità di conservazione raccomandate.

I dati raccolti sono stati inseriti manualmente in una tabella comparativa elaborata tramite Microsoft Excel[®], alla quale si sono aggiunte le informazioni estrapolate attraverso il sistema Log80[®] ³⁰ e il database di Stabilis[®] ³⁹ utile per integrare e verificare specifici parametri tecnici. La tabella è stata strutturata per consentire una lettura immediata e trasversale delle informazioni, facilitando il confronto tra i diversi principi attivi e le relative formulazioni farmaceutiche.

Questo approccio ha permesso di:

- confrontare in modo efficace le caratteristiche dei vari medicinali
- mettere in evidenza eventuali differenze significative in termini di stabilità chimico-fisica
- fornire un supporto operativo concreto per l'allestimento e la programmazione delle terapie oncologiche

La metodologia adottata ha garantito una gestione chiara e dinamica dei dati, offrendo una visione d'insieme utile sia per l'analisi critica delle informazioni sia per la successiva valutazione tecnico-organizzativa delle preparazioni farmaceutiche in ambito ospedaliero.

4. DISCUSSIONE E RISULTATI

4.1 Analisi tabelle

Le molecole riportate nelle tabelle successive comprendono i principali farmaci citotossici e gli anticorpi monoclonali forniti dalle ditte aggiudicatrici della gara regionale dell'ASL AL.

Ai fini della discussione critica, l'analisi è stata focalizzata esclusivamente sulle molecole ritenute maggiormente rilevanti, selezionate sulla base della loro diffusione clinica, dell'impatto terapeutico e della significatività e completezza dei dati disponibili in letteratura.

I dati inseriti nelle tabelle costituiscono inoltre la base informativa destinata a essere successivamente implementata nel database LOG 80®, strumento che consentirà lo sviluppo delle ulteriori fasi di elaborazione e gestione operativa, garantendo tracciabilità, standardizzazione dei processi e possibilità di analisi comparative e valutazioni gestionali.

La discussione non si limita pertanto a una semplice descrizione dei risultati, ma si inserisce in un percorso metodologico più ampio che integra la raccolta sistematica dei dati, la loro organizzazione strutturata e la successiva applicazione operativa.

FARMACO CITOTOSSICO	DITTA	STABILITA' DOPO RICOSTITUZIONE E CONSERVAZIONE DEL REFLUO				STABILITA' DI CONSERVAZIONE DELLA SACCA/SIRINGA ALLESTITA						
		ORE	°C	LUCE	Fonte	ORE	°C	ORE	°C	SOLVENTE	LUCE	Fonte
Aflibercept (Zaitrap) concentrato per soluzione per infusione	Sanofi Winthrop Industrie	Diluire immediatamente			RCP 14/02/24	24 h	2-8 °C	8 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5 %	NO	RCP 14/02/24
Azacitidina polvere per sospensione iniettabile	Betapharm	22 h(H2O ppi refrigerata)	2-8°C	NO	RCP 10/02/24			30 min	20-25 °C	Somministrazione in siringa	NO	RCP 10/02/24
Bendamustina concentrato per soluzione per infusione	Accord	28 gg	2-8°C	NO	RCP 21/02/26	48 h	2-8 °C	3.5 h	20-25°C	SOLO NaCl 0,9%	NO	RCP 21/02/26
Bleomicina (Bleoprim) polvere per soluzione iniettabile	Hikma Farmaceutica	24 h	20-25°C	NO	RCP 14/06/25	7 gg	2-8 °C			NaCl 0,9 %	SI'	Stabilis®
Bortezomib polvere per soluzione iniettabile	Fresenius Kabi	8 gg	2-8 °C	NO	RCP 12/11/24	28 gg	2-8 °C	7 gg	20-25 °C	Somministrazione in siringa	SI'	Stabilis®
Cabazitaxel concentrato e solvente per soluzione per infusione	Dr. Reddy's	21 gg	2-8 °C	NO	RCP 05/05/22	48 h	2-8 °C	8 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5 %	NO	RCP 5/05/22
Carboplatino concentrato per soluzione per infusione	Teva Pharma B.V.	24 h	2-8 °C	SI'	RCP 06/03/25	24 h	2-8 °C	3 h	20-25°C	NaCl 0,9 %, Glucosio 5 %	SI'	RCP 06/03/25
Cisplatino concentrato per soluzione per infusione	Accord Healthcare	7 gg	2-8 °C	SI'	Stabilis®			24 h	20-25°C	NaCl 0,9 %	SI'	RCP 13/07/21
Citarabina soluzione iniettabile o per infusione	Hikma Farmaceutica	Usare immediatamente		SI'	RCP 09/08/24	24 h	2-8°C			NaCl 0,9 %, Glucosio 5%	SI'	RCP 09/08/24
Dacarbazina polvere per soluzione per infusione	Medac	24 h	20-25°C	SI'	RCP 27/05/17	Usare immediatamente				NaCl 0,9 %, Glucosio 5%		RCP 27/05/17
Decitabina (Dacogen) polvere per soluzione per infusione	Jansen Cilag International N.V	15 min	20-25°C	NO	RCP 08/07/22	3 h	2-8 °C	1 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 08/07/22
Docetaxel concentrato per soluzione per infusione	Hikma Farmaceutica	Usare immediatamente			RCP 15/12/18	48 h	2-8 °C	8 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 15/12/18
Doxorubina (Adriblastina) soluzione iniettabile per uso endovenoso	Pfizer Italia S.R.L	48 h	2-8 °C	SI'	RCP 09/04/22	48 h	2-8 °C	24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 09/04/22
Doxorubicina (Caelyx) concentrato per soluzione per infusione	Baxter	Diluire immediatamente		SI'	RCP 13/9/23	24 h	2-8 °C			Glucosio 5 %	SI'	RCP 13/9/23
Doxorubicina cloridrato (Myocet) polvere e solvente per sospensione	Cheplafarm Arzneimittel GmbH	5 gg	2-8 °C	SI'	RCP 09/04/22	24 h	2-8 °C			NaCl 0,9%	SI'	RCP 09/04/22

Figura 18: Tabella 1 relativa alla stabilità chimico-fisica dei farmaci citotossici manipolati in UFA ASL AL

Come riportato in figura 18, un esempio significativo riguardante le differenze di stabilità dei chemioterapici citotossici è rappresentato dalla molecola di Azacitidina in quanto le differenti modalità di ricostituzione e le diverse condizioni di conservazione influenzano in modo sostanziale la durata di utilizzo del medicinale. Secondo quanto riportato nel RCP del 10 febbraio 2024 ⁴⁶, quando il farmaco viene ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili non refrigerata, la stabilità chimico-fisica si limita a 8 ore se mantenuto tra 2 °C e 8 °C, mentre si riduce a 45 minuti se conservato a 25 °C. Diversamente, se la ricostituzione avviene utilizzando acqua refrigerata, la stabilità si prolunga notevolmente, raggiungendo fino le 22 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C. Questo caso dimostra come la diversa temperatura del solvente al momento della ricostituzione possa modificare in modo rilevante la finestra di impiego del medicinale.

Un ulteriore elemento distintivo della molecola di Azacitidina riguarda la modalità di somministrazione che avviene esclusivamente tramite siringa, sia per via sottocutanea sia, quando previsto, per via endovenosa. A differenza di molti altri chemioterapici, questo farmaco non viene diluito in sacca per infusione, e tale scelta deriva da precise caratteristiche di stabilità e formulazione, poiché la finestra temporale entro cui il farmaco può essere somministrato è relativamente ristretta; pertanto, l'impiego della siringa consente di ridurre al minimo il rischio di degradazione del principio attivo.

La Bendamustina (Figura 18) rappresenta un esempio di molecola termolabile, infatti, l'esposizione a temperature elevate ne accelera il degrado. Secondo il RCP aggiornato al 21 febbraio 2026 ⁴⁷, dopo ricostituzione la stabilità è molto ridotta e appena si ottiene la soluzione limpida, questa deve essere immediatamente diluita con NaCl 0,9% e con nessun' altra soluzione iniettabile per evitare un rapido deterioramento del principio attivo. La soluzione ottenuta deve essere conservata in condizioni refrigerate fino al momento della somministrazione; può essere mantenuta fino a 48 ore tra 2 e 8 °C mentre a temperatura ambiente la stabilità non supera le 3,5 ore.

Invece, nel caso del Bortezomib (Figura 18), il RCP del 12 novembre 2024 ⁴⁸, indica che, la soluzione ricostituita può essere conservata in frigorifero per un

periodo massimo di 8 giorni, mentre se conservata a temperatura ambiente rimane stabile per 96 ore. Come per l'Azacitidina, è importante considerare le modalità di somministrazione, in quanto il farmaco viene somministrato tramite siringa, sia quando utilizzato per via endovenosa in bolo lento, sia quando impiegato per via sottocutanea. La scelta della siringa è legata al fatto che il Bortezomib viene preparato in piccoli volumi e, non richiede diluizioni elevate; deve inoltre essere somministrato entro tempi compatibili con la sua stabilità, rendendo poco utile o non necessaria la preparazione in sacca. In questo modo, secondo quanto riportato nel database di Stabilis®⁴⁹, la preparazione mantiene la sua stabilità fino a 28 giorni in condizioni refrigerate e fino a 7 giorni a temperatura ambiente. Un ulteriore elemento da considerare è la fotosensibilità della molecola: il principio attivo è sensibile alla luce e questa caratteristica contribuisce a definire procedure operative rigorose, che prevedono l'utilizzo di materiali schermanti o la conservazione in contenitori opachi.

Un altro esempio particolare è rappresentato dal Cisplatino (Figura 18): la sua stabilità chimica è fortemente influenzata dal mezzo di diluizione: il farmaco, infatti, può essere diluito esclusivamente in soluzione di NaCl 0,9%, poiché la presenza di glucosio ne determina la degradazione e la perdita di attività. Secondo i dati presenti nel database Stabilis®⁵⁰, il medicinale ricostituito mantiene la propria stabilità per un periodo massimo di 7 giorni, se conservato a temperatura tra 2 e 8 °C e mantenuto al riparo dalla luce; è fondamentale che non venga né refrigerato né congelato in quanto l'esposizione a basse temperature può comprometterne la stabilità e portare alla formazione di precipitati, rendendolo inutilizzabile. L'RCP aggiornato al 13 luglio 2021⁵¹ specifica che, una volta diluito, il prodotto conserva la sua stabilità per 24 ore a temperatura ambiente, anch'esso con la necessità di essere protetto dalla luce. Pertanto, la scelta del tipo di diluente da utilizzare nella preparazione dei chemioterapici risulta essere determinante per la stabilità del principio attivo in quanto, le soluzioni comunemente impiegate, come NaCl 0,9% o glucosata al 5%, possono influenzare in modo diverso la velocità di degradazione del farmaco.

La Citarabina (Figura 18) è già fornita come diluizione pronta all'uso e non richiede nessuna ricostituzione; risulta essere compatibile sia con la soluzione

glucosata al 5%, sia con NaCl 0,9% e secondo quanto riportato nel RCP del 9 agosto 2024 ⁵², dopo diluizione, può essere conservata per 24 ore tra 2 e 8 °C al riparo dalla luce.

La Dacarbazina (Figura 18) è un esempio di molecola che mette in evidenza la sua marcata instabilità. Infatti, secondo quanto riportato nel RCP del 27 maggio 2017 ⁵³, la soluzione ricostituita è stabile per 24 ore a temperatura ambiente, se mantenuta al riparo dalla luce, mentre la soluzione diluita in sacca deve essere utilizzata immediatamente e mantenuta fotoprotetta.

Anche la Decitabina (Figura 18) risulta essere un principio attivo caratterizzato da una stabilità estremamente limitata; secondo quanto riportato nel RCP del 8 luglio 2022 ⁵⁴, dopo la ricostituzione, deve essere diluita entro 15 minuti, poiché la sua struttura chimica è particolarmente suscettibile all'idrolisi e alla degradazione termica. Dopo diluizione in sacca, è stabile per circa 3 ore, conservata a temperatura tra 2 e 8 °C e successivamente per 1 ora a temperatura ambiente.

Le due molecole appena discusse rappresentano esempi di farmaci caratterizzati da condizioni di manipolazione particolarmente restrittive; questo aspetto incide sui tempi intercorrenti tra l'allestimento e la somministrazione e, di conseguenza, sulla possibilità di destinare la terapia a pazienti diversi da quelli per i quali era stata inizialmente prescritta.

La Doxorubicina (Figura 18) rappresenta una delle antracicline più utilizzate in oncologia ed è oggi disponibile in tre principali formulazioni: la forma convenzionale (molecola libera), la formulazione liposomiale pegilata (Caelyx) e la formulazione liposomiale non pegilata (Myocet). Queste tre versioni si differenziano in modo sostanziale non solo per il comportamento farmacocinetico e il profilo di tossicità, ma anche per le implicazioni operative e per gli aspetti legati alla stabilità.

La Doxorubicina convenzionale è costituita dalla molecola libera, che dopo diluizione viene somministrata per via endovenosa. Si distribuisce rapidamente e in maniera non selettiva nei tessuti: questa caratteristica contribuisce all'efficacia antitumorale, ma è anche responsabile di una maggiore tossicità

sistemica, in particolare della cardiotoxicità cumulativa. Dal punto di vista della stabilità, le criticità sono principalmente di natura chimica in quanto il farmaco è fotosensibile. La preparazione è relativamente semplice rispetto alle formulazioni liposomiali, ma la stabilità, secondo il RCP del 09 aprile 2022 ⁵⁵, dopo diluizione è limitata a 48 ore se conservata tra 2 e 8 °C e di 24 ore se conservata a temperatura ambiente. L'evoluzione tecnologica ha portato allo sviluppo delle formulazioni liposomiali; quando si parla di inclusione in liposomi, si fa riferimento all'incapsulamento del principio attivo all'interno di vescicole costituite da un doppio strato fosfolipidico. Questa struttura consente di modificare la distribuzione del farmaco, riducendo l'esposizione ai tessuti sani e favorendo un rilascio più controllato, riducendo la tossicità sistemica, in particolare cardiaca, e aumentando la permanenza nel circolo sanguigno. Dal punto di vista della stabilità, l'incapsulamento protegge parzialmente la molecola dalla degradazione, ma introduce nuove criticità legate alla stabilità fisica della sospensione: è fondamentale preservare l'integrità delle vescicole, evitando agitazioni energetiche o condizioni che possano alterarne la struttura. La pegilazione rappresenta un ulteriore livello di modifica tecnologica in quanto consiste nel rivestimento dei liposomi con polietilenglicole, che riduce il riconoscimento da parte del sistema reticolo-endoteliale e prolunga significativamente l'emivita plasmatica. Questo si traduce in una maggiore biodisponibilità sistemica, una distribuzione più selettiva verso i tessuti tumorali e una ulteriore riduzione degli effetti collaterali, soprattutto cardiaci. Inoltre, il rivestimento pegilato contribuisce a migliorare la stabilità colloidale della sospensione. Caelyx è la formulazione liposomiale pegilata, fornita come sospensione pronta che richiede protezione dalla luce, diluizione in condizioni controllate e manipolazione delicata per evitare danni ai liposomi. Le principali criticità di stabilità non sono tanto chimiche quanto fisiche, legate alla possibile alterazione della struttura vescicolare; secondo il RCP del 13 settembre 2023 ⁵⁶ risulta essere stabile dopo diluizione per 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C protetto dalla luce. Myocet, invece, è la formulazione liposomiale non pegilata che, pur mantenendo i vantaggi dell'incapsulamento e riducendo la tossicità cardiaca rispetto alla forma convenzionale, presenta una farmacocinetica più simile alla molecola libera e una permanenza sistemica

inferiore rispetto alla formulazione pegilata. La preparazione è più complessa, poiché viene fornito in kit contenenti separatamente Doxorubicina, liposomi e tampone di attivazione, che devono essere combinati secondo una sequenza precisa per ottenere un corretto incapsulamento. Anche in questo caso la stabilità dipende in larga misura dalla conservazione dell'integrità fisica dei liposomi, oltre che dalla protezione dalla luce. Secondo il RCP del 9 aprile 2022 ⁵⁷ dopo ricostituzione rimane stabile per 5 giorni a temperatura refrigerata mentre dopo diluizione la sua stabilità è di 24 ore tra 2 e 8 °C. Le tre formulazioni differiscono per formulazione, farmacocinetica e profilo di tossicità, ma anche per le criticità di stabilità: nella Doxorubicina convenzionale prevalgono aspetti di degradazione chimica e fotochimica, mentre nelle formulazioni liposomiali assumono maggiore rilievo le problematiche di stabilità fisico-colloidale. La pegilazione, infine, rappresenta l'elemento che maggiormente incide su permanenza sistemica, biodisponibilità e riduzione degli effetti collaterali, pur richiedendo particolare attenzione nelle fasi di manipolazione.

Etoposide concentrato per soluzione per infusione	Hikma Farmaceutica	Usare immediatamente			RCP 19/05/23			24 h	20-25°C	NaCl 0,9%	NO	RCP 19/05/23
Farmorubicina soluzione per Infusione	Pfizer Italia S.R.L	48 h	2-8 °C	SI'	RCP 15/11/24	28 gg	2-8 °C	4 gg	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	Stabilis®
Fluorouracile soluzione per iniezione o infusione	Accord	5 gg	Spike	SI'	RCP 22/10/25			24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 22/10/25
Gemcitabina concentrato per soluzione per infusione	Aurobindo	28 gg	20-25°C	NO	RCP 16/06/23	28 gg	2-8 °C	28 gg	20-25°C	NaCl 0,9%	SI'	RCP 16/06/23
Ifosfamida (HoloXan) polvere per soluzione per infusione	Baxter	24 h	2-8 °C	NO	RCP 04/03/25	24 h	2-8 °C			NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 4/03/25
Irinotecan concentrato per soluzione per infusione	Aurobindo	Usare immediatamente			RCP 28/10/22	48 h	2-8 °C	24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 28/10/22
Irinotecan (Onivyde) concentrato per dispersione per infusione	Servier	Usare immediatamente			RCP 15/10/25	24 h	2-8 °C	6 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 15/10/25
Irinotecan cloridrato (Irinto) concentrato per Soluzione per Infusione	Hikma Farmaceutica	24 h	2-8 °C		RCP 31/12/19	24 h	2-8 °C	12 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	SI'	RCP 31/12/19
Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione	Sun Pharma France	28 gg	2-8 °C	SI'	Stabilis®	48 h	2-8 °C	24 h	20-25°C	Glucosio 5%	NO	RCP 24/02/26
Oxaliplatino concentrato per soluzione per infusione	Teva Italia S.R.L.	28 gg	2-8 °C	SI'	Stabilis®	24 h	2-8 °C	6 h	20-25°C	Glucosio 5%	NO	RCP 10/08/23
Paclitaxel albumina (Abraxane) polvere per sospensione iniettabile	Bristol-Meyrs Sqjbb Pharma	24 h	2-8 °C	SI'	RCP 07/07/22	24 h	2-8 °C	4 h	20-25°C	NaCl 0,9%	SI'	RCP 07/07/22
Paclitaxel concentrato per soluzione per infusione	Fresenius Kabi Italia S.R.L	28 gg	20-25°C	NO	RCP 11/06/16			24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 11/06/16
Pemetrexed concentrato per soluzione per infusione	Fresenius Kabi Italia S.R.L	24 h	2-8 °C	NO	RCP 10/01/25	21 gg	2-8 °C	7 gg	20-25°C	Glucosio 5 %	NO	RCP 10/01/25
Pemetrexed concentrato per soluzione per infusione	Ever pharma	7 gg	2-8 °C		SPIKE	28 gg	2-8 °C	7 gg	20-25°C	NaCl 0,9%	NO	RCP 06/07/25
Vincristina soluzione iniettabile per uso endovenoso	Teva Italia S.R.L.	Usare immediatamente			RCP 12/08/25	48 h	2-8 °C	24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 12/08/25
Vinorelbina concentrato per soluzione per infusione	Aurobindo	Usare immediatamente			RCP 17/01/25	24 h	2-8 °C	24 h	20-25°C	NaCl 0,9%, NaCl 5%	SI'	RCP 17/01/25

Figura 19: Tabella 2 relativa alla stabilità chimico-fisica dei farmaci citotossici manipolati in UFA ASL AL

L'Etoposide (Figura 19) presenta un profilo di stabilità condizionato dalla concentrazione di diluizione; secondo quanto indicato nel RCP del 19 maggio 2023 ⁵⁸ una volta diluito, mantiene le proprie caratteristiche chimico-fisiche per un periodo limitato, compreso tra le 12 e le 24 ore a temperatura ambiente in base alla concentrazione finale, rispettivamente 0,4 e 0,2 mg/mL. È noto che l'Etoposide tende a precipitare se sottoposto a refrigerazione: per questo motivo la conservazione a basse temperature è controindicata e pertanto la preparazione dev'essere fatta in maniera estemporanea (JIT) e l'eventuale trasporto presso l'Unità dove avviene la somministrazione va effettuato mantenendo delle condizioni di temperatura ambiente non oltre i 25°C.

Il Fluorouracile (Figura 19), secondo quanto indicato nel RCP del 22 ottobre 2025 ⁵⁹, mantiene una buona stabilità in soluzione, generalmente compresa tra le 24 e le 48 ore dopo diluizione in soluzione fisiologica o glucosata al 5%, protetto dalla luce. Nel RCP viene riportato inoltre il pH del Fluorouracile iniettabile che risulta essere 8,9 e il farmaco ha una stabilità massimale nel range di pH tra 8,6 e 9, 4. Può inoltre succedere che si formi un precipitato a seguito dell'esposizione a basse temperature, il quale può essere riportato in soluzione riscaldando a 60°C e agitando vigorosamente. Qualora i flocculi o il precipitato non si ridisperdano completamente, il medicinale non deve essere utilizzato e deve essere eliminato secondo le procedure previste per i farmaci citotossici, poiché la presenza di particolato indica una possibile alterazione della stabilità e della qualità del prodotto.

L'Irinotecan (Figura 19) rappresenta un esempio di come la stabilità di uno stesso principio attivo possa variare in modo significativo in funzione della ditta produttrice. Le differenze riportate nei rispettivi RCP, non dipendono dal principio attivo in sé, bensì dalle specifiche formulazioni, dagli eccipienti utilizzati, dai processi produttivi e dalle evidenze di stabilità generate durante gli studi condotti da ciascun titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Secondo quanto riportato nel RCP dell'Irinotecan commercializzato da Aurobindo ⁶⁰, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Dopo diluizione, la soluzione mantiene la stabilità per 48 ore se conservata in condizioni di refrigerazione e per 24 ore a temperatura ambiente, purché adeguatamente

protetta dalla luce. L'Irinotecan prodotto da Hikma ⁶¹, invece, presenta un profilo di stabilità differente in funzione del solvente utilizzato per la diluizione. In particolare, quando diluito in soluzione glucosata, il farmaco risulta stabile per 24 ore se conservato tra 2 e 8 °C e per 12 ore a temperatura ambiente. Se diluito in soluzione di cloruro di sodio 0,9%, la stabilità è inferiore e non supera le 12 ore. Queste differenze tra produttori evidenziano come, pur trattandosi dello stesso principio attivo, la stabilità non è un parametro universalmente applicabile, ma dipende strettamente dalla formulazione specifica e dalle condizioni validate da ciascuna azienda produttrice. Per questo motivo, nelle UFA, è fondamentale fare riferimento al RCP del prodotto effettivamente disponibile in gara regionale, evitando generalizzazioni e garantendo che le modalità di conservazione e i tempi di utilizzo siano conformi alle evidenze fornite dal titolare dell'AIC.

Analogamente a quanto osservato per la Doxorubicina, anche l'Irinotecan è disponibile in una formulazione liposomiale pegilata, commercializzata come Onivyde; dal punto di vista della stabilità, la formulazione liposomiale richiede particolare attenzione alla conservazione per preservare l'integrità delle vescicole: secondo il RCP del 15 ottobre 2025 ⁶² dopo diluizione, risulta stabile per 24 ore se conservato a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, mentre la stabilità si riduce a 6 ore a temperatura ambiente. Anche in questo caso è necessario evitare condizioni che possano compromettere la struttura liposomiale, oltre a garantire le consuete precauzioni di asepsi previste per i farmaci citotossici.

La Gemcitabina (Figura 19), secondo il RCP del 16 giugno 2023 ⁶³ risulta stabile per 28 giorni a temperatura ambiente e la successiva diluizione in soluzione fisiologica allo 0,9% non modifica significativamente il profilo di stabilità, che rimane pari a 28 giorni.

L'Oxaliplatino (Figura 19) richiede particolare attenzione nella scelta del diluente, poiché la molecola è incompatibile con soluzioni contenenti cloruri e può essere diluita esclusivamente in soluzione glucosata al 5%. La stabilità della soluzione dopo diluizione varia in base alla ditta produttrice; secondo il RCP del 10 agosto 2023⁶⁴, l'Oxaliplatino prodotto da Teva, dopo diluizione in sacca, è stabile per 24 ore se conservato tra 2 e 8 °C e per 6 ore a temperatura ambiente. Invece, secondo l'RCP del 24 febbraio 2026 ⁶⁵, l'Oxaliplatino prodotto da Sun, dopo

diluizione in glucosio al 5%, è stabile per 48 ore se conservato tra 2 e 8 °C e per 24 ore a temperatura ambiente. In entrambi i casi, secondo quanto riportato da Stabilis® ⁶⁶, il reffluo può essere conservato fino a 28 giorni tra 2 e 8 °C fotoprotetto.

Il Paclitaxel (Figura 19) è disponibile in formulazione convenzionale e in formulazione legata ad albumina (Abraxane). La differenza principale riguarda la formulazione: il Paclitaxel convenzionale è solubilizzato con Cremophor EL ed etanolo, solventi responsabili di reazioni di ipersensibilità che rendono necessaria la premedicazione con corticosteroidi e antistaminici e prevedono un'infusione di circa 3 ore. L'Abraxane invece, viene commercializzato sotto forma di polvere ed è legato a nanoparticelle di albumina, non contiene solventi, non richiede premedicazione e può essere somministrato in circa 30 minuti. La ricostituzione di Abraxane, secondo quanto riportato nell'RCP del 7 luglio 2022 ⁶⁷, è una procedura lunga e delicata, che deve essere eseguita evitando la formazione di schiuma mediante lenta aggiunta del diluente e delicata rotazione del flaconcino, senza agitazione vigorosa. Una volta ricostituito, il prodotto mantiene la stabilità chimico-fisica per circa 24 ore se conservato in frigorifero. Dopo ulteriore diluizione esclusivamente in soluzione di sodio cloruro 0,9%, la sospensione è stabile per 24 ore tra i 2 e gli 8 °C e per circa 4 ore a temperatura ambiente. Il Paclitaxel, in formulazione convenzionale, come indicato nel RCP ⁶⁸, può essere diluito sia in NaCl 0,9% sia in soluzione glucosata e mantiene la stabilità per circa 24 ore se conservato a temperatura ambiente.

Nel caso del Pemetrexed (Figura 19) prodotto da Kabi ⁶⁹, il reffluo risulta stabile per 24 ore se conservato tra 2 e 8 °C, successivamente alla diluizione in sacca, la soluzione per infusione mantiene la stabilità per 21 giorni tra 2 e 8 °C e per 7 giorni a 25 °C. Per quanto riguarda il Pemetrexed prodotto da Ever Pharma ⁷⁰, si considera stabile per 7 giorni il reffluo con l'utilizzo dello spike a circuito chiuso; dopo diluizione in sacca, la soluzione risulta stabile per un periodo più prolungato, pari a 28 giorni se conservata tra 2 e 8 °C e per 7 giorni a 25 °C.

La Vincristina (Figura 19) è fornita come soluzione già pronta all'uso e non richiede una fase di ricostituzione; secondo il RCP ⁷¹, il reffluo è da eliminare e il flacone aperto da usare immediatamente. In queste condizioni, la stabilità della

preparazione diluita, generalmente ottenuta in soluzione fisiologica allo 0,9%, si mantiene per 48 ore se conservata tra 2 e 8 °C e per 24 ore se conservata a temperatura ambiente.

Anche la Vinorelbina ⁷² (Figura 19) viene commercializzata come soluzione concentrata e non necessita di ricostituzione. Una volta diluita in soluzione fisiologica o glucosata, la stabilità risulta più sensibile alle condizioni ambientali: la preparazione è stabile per 24 ore sia a temperatura ambiente che con refrigerazione. La protezione dalla luce è generalmente indicata per limitare fenomeni ossidativi.

	DITTA	STABILITA' DOPO RICOSTITUZIONE E CONSERVAZIONE DEL REFLUO				STABILITA' DI CONSERVAZIONE DELLA SACCA/SIRINGA ALLESTITA				SOLVENTE	LUCE	FONTE
		ORE	°C	LUCE	FONTE	ORE	°C	ORE	°C			
ANTICORPI MONOCLONALI												
Atezolizumab (Tecentriq) concentrato per soluzione per infusione	Roche Registration GMBH	Usare immediatamente			RCP 15/04/25	30 gg	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9%	NO	RCP 15/04/25
Avelumab (Bavencio) concentrato per soluzione per infusione	Merck Europe B.V.	96 h	2-8°C	SI'	RCP 11/02/26	96 h	2-8 °C	72 h	20-25°C	NaCl 0,9 %	SI'	RCP 11/02/26
Bevacizumab (Abevmy) concentrato per soluzione per infusione	Biocon	Usare immediatamente			RCP 12/02/26	70 gg	2-8°C	15 gg	20-25 °C	NaCl 0,9 %	SI'	RCP 12/02/26
Cemiplimab (Libtayo) concentrato per soluzione per infusione	Regeneron	Usare immediatamente		NO	RCP 12/12/25	10 gg	2-8 °C	8 h	20-25 °C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 12/12/25
Cetuximab (Erbix) soluzione per infusione	Merck Europe B.V.	3 gg	20-25°C	NO	Stabilis®			48 h	20-25°C	NaCl 0,9%	NO	RCP 11/12/25
Daratumumab (Darzalex) concentrato per soluzione per infusione	Jansen	Usare immediatamente			RCP 26/08/25	24 h	2-8 °C	15 h	20-25 °C	NaCl 0,9 %	SI'	RCP 26/08/25
Durvalumab (Imfinzi) concentrato per soluzione per infusione	Astrazeneca AB	30 gg	2-8°C	NO	Stabilis®	30 gg	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 27/08/25
Ipilimumab (Yervoy) concentrato per soluzione per infusione	Bristol-Meyers Sqibb	24 h	25 °C +/- 2 °C	NO	RCP 13/03/25	24 h	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 13/03/25
Infliximab (Zessly) polvere per concentrato per soluzione per infusione	Sandoz GMBH	24 h	2-30 °C	NO	RCP 12/10/24			3 h	20-25 °C	NaCl 0,9 %	NO	RCP 12/10/24
Mosunetuzumab (Lunsumio) concentrato per soluzione per infusione	Roche Registration GMBH	7 gg	20-25°C	NO	SPIKE	24 h	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 14/05/25
Natalizumab (Tyruko) concentrato per soluzione per infusione	Sandoz GMBH	7 gg	20-25°C	NO	SPIKE	24 h	2-8 °C			NaCl 0,9 %	SI'	RCP 15/10/24
Nivolumab (Opdivo) concentrato per soluzione per infusione	Bristol-Meyers Sqibb	24 h	20-25°C	NO	Stabilis®	30 gg	2-8 °C	24 h NaCl 0,9%	20-25 °C	NaCl 0,9%	SI'	RCP 24/02/26
Obinutuzumab (Gazyvaro) concentrato per soluzione per infusione	Roche Registration GMBH	7 gg	20-25°C	NO	SPIKE	72 h	2-8 °C	48 h	20-25 °C	NaCl 0,9 %	NO	RCP 15/01/26

Figura 20: Tabella 1 relativa alla stabilità chimico-fisica degli anticorpi monoclonali manipolati in UFA ASL AL

Analizzando invece gli anticorpi monoclonali, il Bevacizumab (Figura 20), fornito come soluzione pronta all'uso, non richiede una ricostituzione ma sola diluizione in NaCl 0,9% in sacche per infusione, in cui risulta essere stabile per 70 giorni tra 2 e 8 °C e per 15 giorni a temperatura ambiente, protetto dalla luce (RCP del 12 febbraio 2026)⁷³. Il Bevacizumab, pur essendo una proteina di grandi dimensioni e potenzialmente vulnerabile a fenomeni di denaturazione e aggregazione, possiede una marcata stabilità in condizioni controllate di temperatura e in materiali plastici compatibili; questo risulta essere un vantaggio che consente di avere a disposizione un tempo maggiore per poter eventualmente riutilizzare una terapia allestita ma non somministrata.

Il Cetuximab (Figura 20) è disponibile come soluzione concentrata che viene solitamente diluita in NaCl 0,9% per ottenere una soluzione per infusione alla concentrazione di 5 mg/mL. Secondo l'RCP aggiornato all'11 dicembre 2025 ⁷⁴, il prodotto residuo dovrebbe essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura; qualora ciò non avvenga, e sotto la responsabilità dell'utilizzatore, il tempo di conservazione non dovrebbe superare le 48 ore a temperatura ambiente.

L' Avelumab e il Cemiplimab (Figura 20), sono distribuiti come soluzioni concentrate che richiedono soltanto la diluizione in soluzione per infusione. L'Avelumab, secondo l'RCP aggiornato all'11 febbraio 2026 ⁷⁵, dopo diluizione presenta una stabilità chimico-fisica di circa 96 ore se conservato in frigorifero e di 72 ore a temperatura ambiente quando viene diluito in NaCl 0,9%. Se invece viene diluito in cloruro di sodio 4,5 mg/mL, la stabilità si riduce a 24 ore, sia tra 2 e 8 °C sia a temperatura ambiente. Il Cemiplimab (RCP de 12 dicembre 2025)⁷⁶ invece, dopo diluizione dovrebbe essere subito utilizzato, se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente e non dovrebbero superare i 10 giorni in condizioni refrigerate e le 8 ore se mantenuto a temperatura ambiente.

Il Durvalumab (Figura 20), presenta un profilo di stabilità relativamente lineare, ma richiede comunque attenzione nelle fasi di manipolazione: dopo ricostituzione rimane stabile per 30 giorni mentre dopo diluizione nella soluzione per infusione, il farmaco mantiene la stabilità, generalmente fino a 30 giorni se conservato in

frigorifero e per un tempo di 24 ore a temperatura ambiente secondo quanto riportato in RCP ⁷⁷. Poiché il principio attivo può essere sensibile all'esposizione prolungata, la stabilità non particolarmente estesa rende fondamentale una pianificazione accurata dell'allestimento, soprattutto nei centri ad alto volume di preparazioni.

Tra gli anticorpi monoclonali, il Nivolumab (Figura 20), è disponibile come concentrato per soluzione per infusione e può essere diluito sia in soluzione di NaCl 0,9% sia in soluzione glucosata al 5%. Questa molecola rappresenta un esempio di come la scelta del diluente possa influenzare in modo significativo i tempi di stabilità della preparazione. Secondo il RCP del 24 febbraio 2026 ⁷⁸, dopo diluizione in soluzione fisiologica allo 0,9%, il farmaco presenta una stabilità chimico-fisica di 30 giorni in condizioni refrigerate e di 24 ore a temperatura ambiente. Se invece viene diluito in soluzione glucosata al 5%, i tempi si riducono rispettivamente a 7 giorni in frigorifero e 8 ore a temperatura ambiente.

Pembrolizumab (Keytruda) concentrato per soluzione per infusione	MSD	14 gg	25 °C +/- 2 °C	NO	Stabiis®	42 gg	2-8 °C	42 gg	20-25 °C	NaCl 0,9%, Glucosio 5%	NO	RCP 14/11/25
Ramucirumab (Cyramza) concentrato per soluzione per infusione	Lilly	7 gg	20-25°C		SPIKE	24 h	2-8 °C	4 ore	20-25 °C	NaCl 0,9 %	NO	RCP 10/02/24
Rituximab (Rixathon) concentrato per soluzione per infusione	Sandoz	28 gg	2-8°C		Stabiis®	30 gg	2-8 °C	7 giorni	20-25 °C	NaCl 0,9 %	SI'	RCP 14/09/24
Sacituzumab govitecan (Trodely) polvere per concentrato per soluzione	Gilead Sciences Ireland	Usare immediatamente			RCP 11/07/25	24 h	2-8 °C			NaCl 0,9 %	SI'	RCP 11/07/25
Trastuzumab (Herceptin) concentrato per soluzione per infusione	Roche Registration GMBH	48 h	2-8°C	NO	RCP 12/09/25	30 gg	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9 %	NO	RCP 12/09/25
Trastuzumab (Ogivi) polvere per concentrato per soluzione per infusione	Biocon	10 gg	2-8°C	NO	RCP 11/12/25	90 gg	2-8 °C	24 h	20-25 °C	NaCl 0,9 %	NO	RCP 11/12/25
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) polvere per concentrato per soluzione	Daiichi Sankyo	48 h	2-8°C	SI'	RCP 11/12/25	24 h	2-8 °C	4 h	20-25 °C	Solo Glucosio 5%	SI'	RCP 11/12/25
Trastuzumab emtansine (Kadcyla) polvere per soluzione per infusione	Roche Registration GMBH	24 h	2-8°C	NO	RCP 13/10/23	24 h	2-8 °C			NaCl 0,9 %, NaCl 0,45%	NO	RCP 13/10/23
Trastuzumab + Pertuzumab (Phesgo) soluzione iniettabile	Roche Registration GMBH	Usare immediatamente			RCP 15/10/25	28 gg	2-8 °C	24 h	20-25 °C	Somministrazione in siringa	SI'	RCP 15/10/25

Figura 21: Tabella 2 relativa alla stabilità chimico-fisica degli anticorpi monoclonali manipolati in UFA ASL AL

Il Sacituzumab Govitecan (Figura 21) viene fornito come polvere per concentrato per soluzione per infusione e richiede una ricostituzione preliminare con acqua per preparazioni iniettabili, seguita da una successiva diluizione in soluzione di NaCl 0,9% fino al volume finale di infusione. Secondo il RCP ⁷⁹, la sacca per infusione contenente la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero per un massimo di 24 ore al riparo dalla luce. Dopo la refrigerazione, bisogna somministrare la soluzione diluita a una temperatura ambiente massima di 25 °C entro 8 ore (incluso il tempo dell'infusione); si raccomanda di proteggere il preparato dalla luce e di ispezionare sempre la soluzione per escludere la presenza di precipitati o alterazioni dell'aspetto, dal momento che la stabilità globale dipende non solo dall'anticorpo ma anche dall'integrità del linker e del farmaco citotossico.

Per l'analisi della stabilità chimico-fisica delle diverse formulazioni di Trastuzumab in commercio (Figura 21), è utile distinguere la forma non coniugata dagli anticorpi farmaco-coniugati, come Trastuzumab Emtansine e Trastuzumab Deruxtecan, poiché le caratteristiche della molecola citotossica a cui l'anticorpo è legato influenzano in modo significativo le condizioni di preparazione, la stabilità della soluzione e i tempi di utilizzo dopo la ricostituzione e la diluizione.

L'Herceptin (forma non coniugata di Trastuzumab), secondo il RCP ⁸⁰, dopo diluizione in sacche contenenti soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, presenta una stabilità chimico-fisica dimostrata fino a 30 giorni se conservato a temperatura compresa tra 2°C e 8°C e fino a 24 ore a temperatura non superiore a 30°C. L'Ogivri (forma non coniugata di Trastuzumab) invece viene commercializzato come polvere per concentrato per soluzione per infusione e dopo ricostituzione con acqua sterile per preparazioni iniettabili la soluzione ricostituita rimane fisicamente e chimicamente stabile per 10 giorni a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Le soluzioni di Ogivri per infusione endovenosa in sacche rimangono stabili fino a 90 giorni tra 2°C e 8°C e per 24 ore a temperatura non superiore ai 30 °C (RCP del 11 dicembre 2025). ⁸¹

Il Kadcylla (Trastuzumab Emtansine) si presenta anch'esso come polvere liofilizzata per concentrato e, dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per

escludere la presenza di particelle o variazioni di colore e, secondo il RCP ⁸², dovrebbe essere utilizzata il prima possibile; qualora non venga impiegata immediatamente, può essere conservata in frigorifero per 24 ore. Con la successiva diluizione in soluzione fisiologica 0,9% rimane stabile, dal punto di vista chimico-fisico, per un periodo di 24 ore in condizioni refrigerate. Trattandosi di un anticorpo coniugato con un farmaco citotossico, la stabilità del legame anticorpo-farmaco è un ulteriore elemento critico, e le condizioni di conservazione sono state definite in modo prudentiale negli studi alla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Enhertu (Trastuzumab Deruxtecan) è un anticorpo-farmaco coniugato commercializzato come polvere per concentrato da ricostituire; dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione deve essere ulteriormente diluita in soluzione glucosata al 5%, poiché il prodotto non è compatibile con soluzioni contenenti cloruro di sodio. Le indicazioni di stabilità ⁸³ riportano che la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C, senza possibilità di congelamento e con necessità di protezione dalla luce, al fine di preservare sia l'integrità dell'anticorpo sia la stabilità del farmaco citotossico legato tramite il linker.

Il Phesgo è una formulazione sottocutanea a dose fissa che combina Pertuzumab e Trastuzumab. È commercializzato come soluzione iniettabile pronta all'uso e, una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, il medicinale mantiene una stabilità chimico-fisica fino a 28 giorni se conservato a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, al riparo dalla luce, e fino a 24 ore (tempo cumulativo nel flaconcino e nella siringa) a temperatura ambiente, alla luce del giorno diffusa. (RCP del 15 Ottobre 2025). ⁸⁴

Si può evidenziare come Herceptin, Ogivri e Phesgo, in quanto anticorpi monoclonali "non coniugati", presentano una stabilità chimico-fisica più ampia con possibilità di conservazione refrigerata per più giorni e una certa flessibilità nella gestione della preparazione. Al contrario, per i coniugati Trastuzumab Emtansine e Trastuzumab Deruxtecan, le finestre temporali sono più ristrette, sia per la soluzione ricostituita che per quella diluita, e richiedono una programmazione più rigorosa, per evitare sprechi e garantire che il farmaco

venga somministrato entro i limiti di stabilità definiti. Questa differenza riflette la maggiore complessità strutturale degli anticorpi-farmaco coniugati, nei quali non solo l'anticorpo, ma anche il linker e il farmaco citotossico contribuiscono alla stabilità globale del prodotto, rendendo le condizioni di conservazione e i tempi di utilizzo un elemento centrale nella pratica quotidiana di preparazione dei chemioterapici.

In generale, i chemioterapici citotossici tradizionali mostrano differenze marcate nel profilo di stabilità dopo ricostituzione e diluizione rispetto agli anticorpi monoclonali; i citotossici, essendo piccole molecole soggette a degradazione chimica rapida, presentano in genere una stabilità limitata nel tempo e richiedono preparazioni molto vicine al momento della somministrazione, con vincoli stringenti su luce, temperatura e diluente. Gli anticorpi monoclonali, pur essendo proteine complesse teoricamente più sensibili a stress fisici, risultano spesso più stabili in condizioni controllate e possono mantenere integrità e funzionalità per periodi molto più lunghi, consentendo strategie organizzative come la preparazione anticipata. Anche la natura della degradazione differisce: nei citotossici produce piccoli metaboliti potenzialmente tossici o con attività alterata, mentre nei mAb si manifesta soprattutto come perdita di integrità proteica o formazione di aggregati, con impatto sull'attività biologica o sul rischio immunogenico.

4.2 Impatto delle diverse forme farmaceutiche sulla stabilità chimico-fisica

I principi attivi analizzati nelle tabelle precedenti possono essere disponibili in diverse forme farmaceutiche: polveri per soluzione per infusione, concentrati per soluzione per infusione, polveri per soluzione iniettabile e polveri per sospensione iniettabile. L'informazione relativa alla specifica forma farmaceutica è riportata nella sezione 3 del RCP di ciascun medicinale. La differenza principale tra queste formulazioni consiste nel fatto che le polveri richiedono un processo di ricostituzione prima di poter essere ulteriormente diluite nella sacca di infusione, mentre i concentrati per soluzione possono essere direttamente diluiti nella sacca senza necessità di ricostituzione preliminare.

La ricostituzione è l'operazione mediante la quale una polvere viene solubilizzata attraverso l'aggiunta di un solvente, indicato dal produttore nel RCP. I solventi maggiormente impiegati per la ricostituzione dei medicinali in polvere sono l'acqua per preparazioni iniettabili (acqua PPI) e la soluzione fisiologica di cloruro di sodio allo 0,9% m/V.

L'acqua per preparazioni iniettabili è sterile, apirogena e priva di sali ed è utilizzata per la ricostituzione della maggior parte dei farmaci conservati in forma solida; non essendo isotonica, viene impiegata esclusivamente nella fase di ricostituzione e non per l'infusione diretta. La presenza di ioni H^+ o OH^- , anche in concentrazioni minime, può favorire processi di degradazione idrolitica, rendendo il farmaco meno stabile nel tempo ⁸⁵.

La scelta del diluente non è un aspetto neutro, ma deve essere effettuata considerando le caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo e le indicazioni riportate nella scheda tecnica o supportate da evidenze sperimentali ¹². Un ulteriore elemento critico riguarda la sicurezza microbiologica: i solventi acquosi rappresentano un ambiente potenzialmente favorevole alla proliferazione microbica e anche in condizioni controllate, la presenza di acqua può facilitare la crescita di microrganismi.

La successiva diluizione in sacca avviene generalmente con soluzione fisiologica (NaCl 0,9% m/V), salvo diversa indicazione specifica che imponga l'utilizzo di

soluzione glucosata al 5% m/V. La soluzione di NaCl 0,9% è isotonica rispetto al plasma e consente di mantenere un adeguato equilibrio osmotico nella soluzione finale ⁸⁶.

In alcuni casi, la soluzione glucosata al 5% m/V viene indicata dal produttore come diluente preferenziale e oltre a favorire la stabilità chimica di determinati principi attivi, può fornire un apporto energetico utile in specifici contesti clinici, come in ambito pediatrico o oncologico. Alcune molecole mostrano maggiore stabilità in soluzione salina, mentre altre risultano meno suscettibili a degradazione quando diluite in glucosata. Tale differenza è correlata alla composizione chimica dei diluenti e al loro pH, che può influenzare la velocità delle reazioni di idrolisi. Tuttavia, l'impiego della soluzione glucosata al 5% può, in alcuni casi, determinare un aumento della glicemia o aggravare eventuali squilibri metabolici; per questo motivo, quando possibile e compatibilmente con le indicazioni ufficiali, si preferisce ricorrere alla soluzione fisiologica 0,9% o ad altri diluenti specificamente indicati ⁸⁷.

L'operazione di ricostituzione deve essere eseguita in condizioni di asepsi, secondo le procedure operative vigenti, evitando contaminazioni e rispettando la differenza di pressione tra l'interno del flaconcino e l'ambiente esterno. Nei flaconcini contenenti polvere, l'atmosfera interna non è costituita da aria ambientale, ma da un gas inerte, generalmente azoto o argon, scelto per proteggere il prodotto da fenomeni ossidativi o degradativi. L'azoto, puro o impoverito di ossigeno, è ampiamente utilizzato poiché chimicamente inerte; l'argon viene impiegato nei casi in cui sia necessario un gas più pesante e completamente inerte, ad esempio per farmaci particolarmente sensibili all'ossidazione. Il gas viene introdotto dopo il riempimento del flaconcino e prima della chiusura, creando un'atmosfera protettiva che contribuisce a prevenire il deterioramento del principio attivo e a prolungarne la shelf-life ⁸⁸.

Durante la ricostituzione, il solvente deve essere introdotto lentamente, dirigendo il getto verso la parete interna del flaconcino per ridurre la formazione di schiuma. Il flaconcino va poi agitato delicatamente fino a completa dissoluzione, evitando di scuoterlo energicamente per non favorire la formazione di bolle o la degradazione del principio attivo. Prima dell'utilizzo, è necessario verificare che

la soluzione ottenuta sia limpida e priva di particelle visibili. Successivamente, la soluzione ricostituita viene aspirata e diluita nel volume prescritto di soluzione veicolante.

I concentrati per soluzione per infusione, invece, sono formulazioni liquide già contenenti il principio attivo in soluzione stabile e concentrata. In questi casi, il veicolo garantisce la solubilità e la stabilità del farmaco, e la preparazione consiste esclusivamente nella diluizione diretta nella sacca di infusione, previa verifica di compatibilità e stabilità.

In conclusione, la ricostituzione non è un atto puramente meccanico, ma un'operazione che richiede competenza, precisione e rigoroso rispetto delle indicazioni ufficiali. La scelta del solvente, apparentemente semplice, è il risultato di studi approfonditi e riflette la stretta correlazione tra farmacologia, chimica e pratica clinica. L'attenzione al dettaglio rappresenta una responsabilità fondamentale del professionista sanitario, che deve garantire che ogni farmaco, una volta ricostituito e diluito, sia non solo efficace ma anche sicuro per il paziente¹².

4.3 Carenze ed indisponibilità dei medicinali

Ad oggi, la gestione delle carenze e delle indisponibilità dei medicinali rappresenta una delle sfide più delicate per il sistema sanitario, e in questo frangente risulta fondamentale il ruolo del Farmacista.

Secondo quanto citato sul portale AIFA ⁸⁹, la “carenza” di un medicinale è un fenomeno che può avere carattere temporaneo o permanente e può incidere significativamente sui pazienti in quanto può comportare l'interruzione totale o parziale del trattamento terapeutico o la necessità del passaggio ad un'alternativa terapeutica che potrebbe risultare meno efficace o, comunque, richiedere una fase di assestamento.

La carenza può essere determinata da diverse problematiche, tutte ascrivibili al Titolare AIC, quali:

- irreperibilità del principio attivo
- problematiche legate alla produzione
- provvedimenti di carattere regolatorio
- incremento delle richieste di un determinato medicinale
- emergenze sanitarie

Per “indisponibile” ⁸⁹ invece, si intende un medicinale per il quale la difficoltà di reperimento non è correlata a problematiche produttive, ma a disfunzioni della filiera distributiva, infatti, le indisponibilità, al contrario delle carenze, generalmente non si manifestano in maniera uniforme sul territorio nazionale e sono dovute a distorsioni del mercato e spesso collegate alle dinamiche del circuito distributivo; in questi casi il medicinale, seppur presente presso i depositi del titolare AIC, non risulta disponibile presso alcun deposito regionale e/o farmacia.

Quando si verifica una di queste situazioni, il Farmacista è chiamato a garantire la continuità terapeutica al paziente, individuando la soluzione più appropriata: se esiste un farmaco equivalente, si valuta la possibilità di sostituire il medicinale

mancante con un prodotto che presenti la stessa molecola, la stessa forma farmaceutica e un profilo terapeutico sovrapponibile.

Quando invece, un medicinale non è reperibile sul mercato nazionale e non esistono alternative terapeutiche adeguate, diventa necessario rivolgersi ai mercati esteri. Questa possibilità rappresenta una risorsa fondamentale soprattutto nei casi in cui il farmaco sia infungibile, cioè non sostituibile, senza compromettere l'efficacia o la sicurezza del trattamento. L'approvvigionamento dall'estero può seguire percorsi diversi, che dipendono dal tipo di autorizzazione del medicinale e dal quadro normativo che ne regola la distribuzione.

Una prima situazione riguarda i medicinali autorizzati a livello centrale dall'Agenzia Europea dei Medicinali in quanto questi prodotti dispongono di un'autorizzazione valida in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea, anche se non sono commercializzati in Italia; in tali casi, l'importazione è più agevole perché il medicinale è già riconosciuto dall'AIFA e risponde agli standard europei di qualità, sicurezza ed efficacia. Il Farmacista deve comunque verificare che la formulazione estera sia adeguata all'uso previsto, controllando dosaggi, eccipienti, forma farmaceutica e condizioni di conservazione, ma l'iter amministrativo risulta relativamente lineare. Diverso è il percorso per i medicinali non autorizzati in Italia, per i quali la singola Azienda Sanitaria deve richiedere un'importazione specifica: in questi casi si tratta di farmaci che non dispongono di un'AIC valida sul territorio nazionale e che possono essere utilizzati solo quando esiste una motivazione clinica documentata.

In questo contesto il ruolo del Farmacista diventa ancora più centrale: è lui a individuare il prodotto estero più idoneo, a confrontarne le caratteristiche con quelle del medicinale mancante e a verificare che composizione, stabilità, compatibilità e modalità di somministrazione siano adeguate alle esigenze del paziente. Inoltre, gestisce la documentazione necessaria, coordina i rapporti con i fornitori esteri e garantisce che l'intero processo rispetti le normative vigenti.

Molto spesso, anche quando il principio attivo è lo stesso, i risultati dei test di stabilità possono differire tra aziende farmaceutiche diverse, questo accade perché ogni produttore impiega propri eccipienti, materiali di confezionamento e

metodologie di produzione e controllo, che influenzano il profilo di stabilità del prodotto finito.

4.4 La differenza tra flat dose, dose pro-Kg e dose pro-BSA in termini di organizzazione del lavoro

La determinazione della dose di un medicinale da somministrare può seguire criteri diversi in base alle caratteristiche della molecola, alla sua finestra terapeutica e al profilo del paziente. Tra i metodi più utilizzati per personalizzare la terapia vi sono la dose pro kg e la dose pro-BSA (Body Surface Area). La prima si basa esclusivamente sul peso corporeo, assumendo che la distribuzione del farmaco sia proporzionale alla massa del paziente; la seconda utilizza la superficie corporea (BSA), un parametro che combina peso e altezza e viene considerato più rappresentativo dei processi fisiologici che influenzano farmacocinetica e farmacodinamica ⁶. In altri casi, invece, si ricorre alla flat dose, ovvero una dose fissa indipendente da peso e superficie corporea.

Queste modalità di dosaggio assumono un significato particolare quando si considera la stabilità dei medicinali e la gestione dei reflui generati durante l'allestimento. La flat dose è generalmente associata a flaconi che contengono esattamente la quantità necessaria da utilizzare o un sottomultiplo, riducendo quasi del tutto la produzione di residui, per questo motivo, nel contesto della stabilità, la flat dose non rappresenta un elemento critico.

La situazione cambia radicalmente con le dosi pro kg o pro-BSA; in questi casi la quantità di farmaco varia da paziente a paziente, mentre i flaconi disponibili in commercio hanno volumi standardizzati. Questa discrepanza genera inevitabilmente reflui, cioè quantità di medicinale non utilizzate al termine dell'allestimento.

Pertanto, la loro gestione richiede una conoscenza approfondita della stabilità chimico-fisica e microbiologica del farmaco: solo se la molecola mantiene le sue caratteristiche per un tempo adeguato è possibile conservarla e impiegarla in preparazioni successive o utilizzarla per un altro paziente.

Lo studio della stabilità diventa quindi uno strumento organizzativo essenziale, infatti, sapere per quanto tempo un refluò può essere conservato permette di

programmare l'allestimento in modo più efficiente, utilizzare residui compatibili nelle preparazioni del giorno successivo e ridurre l'apertura di nuovi flaconi.

Quando si utilizzano dosaggi standardizzati, una sacca allestita per un paziente che, per motivi clinici, non può ricevere la terapia, può essere riassegnata a un altro paziente compatibile, sempre nel rispetto dei limiti di stabilità del medicinale. Pertanto, è possibile utilizzare integralmente una sacca non somministrata, assegnandola a un paziente per il quale sia prevista una dose pari o superiore a quella contenuta; se necessario, la sacca può essere integrata, ma mai ridotta.

Un esempio concreto che evidenzia i vantaggi di una pianificazione centralizzata riguarda una terapia allestita presso l'UFA di Tortona: un paziente non ha potuto ricevere la somministrazione per un imprevisto clinico. In un sistema non strutturato, la sacca sarebbe stata scartata, invece, grazie all'organizzazione centralizzata, alla presenza di una stabilità documentata, la preparazione viene trasferita alla sede di Casale e utilizzata per un altro paziente compatibile. Ciò diventa possibile perché il farmaco mantiene le sue caratteristiche entro i limiti previsti, la dose del secondo paziente è adeguata e l'intero processo è supportato da un sistema di tracciabilità che garantisce sicurezza e conformità normativa.

Questo caso mostra come la conoscenza della stabilità dei medicinali e un modello organizzativo centralizzato, consenta di ridurre gli sprechi, ottimizzare le risorse tra più sedi e migliorare la sostenibilità operativa.

4.4.1 L'utilizzo di dispositivi medici a circuito chiuso: lo spike

Come già citato nel capitolo 4.4, durante le operazioni di allestimento dei chemioterapici uno degli aspetti più delicati è il mantenimento della stabilità del refluo (residuo) all'interno dei flaconcini.

Le raccomandazioni internazionali del Niosh impongono l'uso di sistemi a circuito chiuso, che servono principalmente a due scopi:

- prevenire la fuoriuscita di vapori potenzialmente nocivi per l'operatore
- impedire l'ingresso di contaminanti che possano compromettere la sterilità del prodotto

Secondo la definizione del Niosh ⁹⁰, un sistema chiuso è un "sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, impedendo meccanicamente gli scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa". L'efficienza di tali sistemi viene valutata attraverso un protocollo specifico di analisi del contenimento dei vapori. Da questo protocollo deriva una regola chiave: non possono essere considerati sistemi chiusi o sistemi a barriera quei dispositivi che utilizzano semplicemente filtri, poiché non garantiscono un contenimento completo né la protezione chimico-microbiologica prevista dagli standard.

Tra i dispositivi a circuito chiuso, lo spike rappresenta la soluzione tecnologica più diffusa. Perforando il tappo (setto elastomerico) del flaconcino, consente il trasferimento dei liquidi verso siringhe o sacche di infusione in maniera controllata. A differenza degli spike tradizionali, essi non impediscono la fuoriuscita di aerosol o gocce di farmaco, in quanto sono dispositivi dotati di valvole di equalizzazione e membrane filtranti. Le valvole di equalizzazione mantengono stabile la pressione interna del flaconcino, compensando le variazioni che si verificano durante l'immissione o l'estrazione del liquido. Le membrane filtranti impediscono la dispersione di sostanze citotossiche nell'ambiente, proteggendo l'operatore e preservando l'integrità del farmaco.

I benefici derivanti dall'utilizzo di questi dispositivi sono molteplici: garantiscono maggiore protezione dell'operatore, riducendo l'esposizione a vapori e microgocce potenzialmente nocive; migliorano la stabilità del farmaco grazie alla

pressione interna costante e all'assenza di contaminazioni esterne; ottimizzano l'organizzazione del lavoro, limitando sprechi e perdite di prodotto. La capacità del sistema di mantenere stabile il refluo e di assicurare un trasferimento sicuro dei liquidi rende l'intero processo di preparazione dei farmaci antitumorali più affidabile, sicuro ed efficiente ⁹¹.

Pertanto, quando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non fornisce indicazioni precise sulla stabilità del refluo, l'impiego dello spike assume un ruolo determinante: il dispositivo permette infatti di mantenere il refluo stabile fino a 7 giorni, consentendo una gestione programmata e sicura delle terapie.

4.4.2 Il “Drug day”

Nell'attività quotidiana, la conoscenza approfondita della stabilità dei medicinali consente di strutturare il lavoro in modo razionale, sicuro e coerente con le esigenze cliniche. La stabilità chimico-fisica è un'informazione che orienta scelte organizzative precise, perché permette di programmare l'allestimento delle terapie con un margine di anticipo adeguato, garantendo continuità assistenziale anche nei momenti di maggiore complessità.

Lo studio della stabilità consente, ad esempio, di adottare modelli organizzativi come il Drug-day, che prevede la concentrazione dell'allestimento di specifiche terapie in giornate prestabilite. Per una molecola che mantiene le sue caratteristiche per un periodo sufficientemente lungo dopo la ricostituzione o la diluizione, diventa possibile pianificare la produzione in anticipo, assicurando ai reparti un flusso costante e affidabile di terapie già pronte.

La stessa logica si applica all'allestimento delle sacche il giorno precedente, pratica che può essere adottata solo quando la stabilità del farmaco lo consente. In questi casi, si può anticipare parte del lavoro, risultando particolarmente utile nei reparti oncologici o nelle terapie infusionali complesse, dove la programmazione è fondamentale per evitare ritardi e garantire la corretta tempistica di somministrazione.

In conclusione, la stabilità dei medicinali non è un'informazione accessoria ma un elemento che guida la pianificazione delle attività, la distribuzione dei carichi di lavoro e la gestione delle risorse e, grazie a questa informazione, il Farmacista Ospedaliero può trasformare dati tecnici in scelte operative concrete, migliorando l'efficienza del servizio e garantendo al paziente terapie sicure, tempestive e correttamente allestite.

5. CONCLUSIONE

L'analisi effettuata nel presente elaborato ha evidenziato come le differenze di stabilità chimico-fisica tra i diversi farmaci antineoplastici presenti in gara regionale e prodotti da aziende differenti, abbiano un impatto diretto e concreto sulle modalità di manipolazione, allestimento e conservazione all'interno delle UFA dell'ASL AL.

Lo studio comparativo delle stabilità, sia dopo ricostituzione sia dopo diluizione, rappresenta un elemento determinante nella pianificazione organizzativa del laboratorio UFA: le diverse tempistiche di conservazione a temperatura refrigerata o ambiente influenzano la programmazione degli allestimenti, la possibilità di preparazioni anticipate, la gestione degli eventuali residui e l'ottimizzazione delle risorse. Tali differenze incidono sulla sicurezza del processo, sulla riduzione degli sprechi e sull'efficienza del servizio; pertanto, la corretta applicazione delle indicazioni riportate nei rispettivi RCP consente infatti di garantire il mantenimento delle caratteristiche di qualità, efficacia e sterilità del prodotto fino al momento della somministrazione.

Il Farmacista ospedaliero riveste un ruolo centrale nel continuo aggiornamento e nella corretta applicazione dei dati di stabilità chimico-fisica dei farmaci antineoplastici, soprattutto in un contesto dinamico come quello delle gare regionali, in cui possono alternarsi prodotti equivalenti di aziende diverse ma con caratteristiche di stabilità differenti. Infatti, egli è responsabile della valutazione critica della documentazione ufficiale, verificando eventuali variazioni nelle condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione. Questo aggiornamento continuo consente di adeguare tempestivamente le procedure operative standard delle UFA, garantendo che le modalità di manipolazione e conservazione siano sempre coerenti con le più recenti evidenze disponibili. In secondo luogo, il Farmacista ospedaliero svolge una funzione organizzativa e gestionale poiché il costante monitoraggio dei dati di stabilità permette di ottimizzare i flussi di lavoro, migliorare l'efficienza del servizio e contenere i costi, senza compromettere la sicurezza. Fondamentale è la garanzia della qualità e della sicurezza del paziente, assicurare che ogni preparazione venga conservata

entro i limiti di stabilità chimico-fisica e microbiologica significa preservarne l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di somministrazione di prodotti degradati o non conformi.

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
- [2] <https://terminologiamedica.com/tag/neoplasia/>
- [3] <https://www.sifweb.org/sif-magazine/voci-di-supperto/tumore-benigno-e-maligno-qual-e-la-differenza>
- [4] Longo DL. Neoplasie e principi della chemioterapia antineoplastica. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. 13a ed. Bologna: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1227-1273
- [5] <https://privato.policlinicogemelli.it/approfondimenti/chemioterapia/#la-chemioterapia>
- [6] Palozzo A, Chiumente M, Dimino A, Basso U, et al. Vademecum di terapia oncologica. 2^a ed. Milano: EDRA S.p.A; 2023 - https://oncofarma.it/wp-content/uploads/2023/10/Libro_Sifact.pdf
- [7] World Health Organization. The ATC/DDD methodology. Geneva: World Health Organization; 2026 - <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>
- [8] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 2011 Dec 21;480(7378):480-9. doi: 10.1038/nature10673. PMID: 22193102; PMCID: PMC3967235
- [9] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023
- [10] https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/CONSENSUS_DOCUMENT_FINALE.pdf
- [11] <https://www.medicinapertutti.it/argomento/forme-farmaceutiche/>
- [12] https://www.researchgate.net/publication/286458479_Ricostituzione_e_diluizione_di_farmac_i_ad_infusione_endovenosa_quali_standard_dai_dati_di_letteratura
- [13] Ministero della Salute. Raccomandazione n. 14: Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici. Dipartimento della Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema, Ufficio III; ottobre 2012
- [14] Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. 12^a ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2018
- [15] <https://www.palermotoday.it/cronaca/valeria-lembo-chemioterapia-morta-policlinico-condanne-assoluzione-cassazione.html>
- [16] <https://www.aslal.it/i-distretti>
- [17] <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/organizzazione-strutture-sanitarie/aziende-sanitarie-locali-asl-0>
- [18] https://www.aslal.it/allegati/Rischio_clinico/20241115_PROCEDURA_GESTIONE_FARMACI_ANTIBLASTICI.pdf
- [19] Ministero della Salute. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. XII edizione. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2012
- [20] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Roma:AIFA <https://www.aifa.gov.it/riassunto-caratteristiche-e-foglio-illustrativo>

- [21] <https://medicinali.aifa.gov.it/>
- [22] Ministero della Salute. Capitolo 1. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. XII edizione Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2012
- [23] European Medicines Agency (EMA). EU guidelines for good manufacturing practice Annex 1: manufacture of sterile medicinal products. Amsterdam: EMA; 2022 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>
- [24] Unione Europea. Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali sperimentali per uso umano. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 2003; L262:22-26
- [25] Repubblica Italiana. Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive modificazioni) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 2006;142 Suppl Ord 153
- [26] International Organization for Standardization. ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: ISO; 2015
- [27] International Organization for Standardization. ISO 14644-2:2015. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration. Geneva: ISO; 2015
- [28] Italia. Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81. Testo unico sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta Ufficiale n. 101; 2008
- [29] https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/SIFO_Rischio_chim_bio.pdf
- [30] <https://www.log80.it/>
- [31] Società Italiana di Farmacia Ospedaiera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie. Linee di indirizzo tecnico-La tutela dell'operatore sanitario a rischio di esposizione ai farmaci antiblastici e rischio chimico/biologico. Milano: SIFO;2010 https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/Standard_tecnici_di_Galenica_Oncologica.pdf
- [32] https://web.unica.it/static/resources/cms/documents/Stabilitadeifarmaci2020_1.pdf
- [33] United States Pharmacopeial Convention. USP <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2023
- [34] <https://gmpinsiders.com/media-fill-tests-aseptic-process-simulation-aps/>
- [35] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-5:2004. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 5: Operations. Geneva: ISO; 2004
- [36] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-3:2019. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods. Geneva: ISO; 2019
- [37] International Organization for Standardization (ISO). ISO 14644-4:2022. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 4: Design, construction and start-up. Geneva: ISO; 2022

- [38] AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Azacitidina Mylan 25 mg/mL. 19 Aprile 2025
- [39] <https://www.stabilis.org/>
- [40] <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=70>
- [41] International Organization for Standardization. ISO 9001:2015 – Quality management systems – Requirements. Geneva: ISO; 2015
- [42] International Organization for Standardization. ISO 13485:2016 – Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. Geneva: ISO; 2016
- [43] International Organization for Standardization; International Electrotechnical Commission. ISO/IEC 27001:2022 – Information security, cybersecurity and privacy protection – Information security management systems – Requirements. Geneva: ISO/IEC; 2022
- [44] Farmadati Italia srl. GALLERY® – Compendio Farmaceutico Web. Milano: Farmadati Italia <https://gallery.farmadati.it/>
- [45] <https://www.meg-intl.com/borse-isotermiche-trasporto-farmaci-antiblastici/>
- [46] Betapharm Arzneimittel GmbH. Azacitidina Betapharm 25 mg/mL polvere per sospensione iniettabile. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2024 Feb 10
- [47] Accord Healthcare B.V. Bendamustina Accord 2,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026 Feb 21
- [48] Fresenius Kabi Italia S.r.l. Bortezomib Fresenius Kabi 1 mg polvere per soluzione iniettabile. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2024 Nov 12
- [49] <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=469>
- [50] <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=12>
- [51] Accord Healthcare Italia S.r.l. Cisplatino Accord Healthcare Italia 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2021 Jul 13
- [52] Hikma Italia S.p.A. Citarabina Hikma soluzione iniettabile o per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2024 Aug 9
- [53] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Dacarbazina Medac 200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2017 May 27
- [54] Janssen-Cilag S.p.A. Dacogen 50 mg polvere per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022 Jul 8
- [55] Pfizer S.r.l. Adriblastina 10 mg/mL soluzione iniettabile per uso endovenoso. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022 Apr 9
- [56] Baxter S.p.A. Caelyx pegylated liposomal 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023 Sep 13

- [57] Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Myocet liposomal 50 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022 Apr 9
- [58] Hikma Italia S.p.A. Etoposide 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023 May 19
- [59] AHCL S.r.l. Fluorouracile 50 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Oct 22
- [60] Aurobindo Pharma S.r.l. Irinotecan 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022 Oct 28
- [61] Glenmark S.r.l. Irinotecan 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2019 Dec 31
- [62] Ipsen S.r.l. Onivyde Pegylated Liposomal 4.3 mg concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Oct 15
- [63] Aurobindo Pharma S.r.l. Gemcitabina 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023 Jun 16
- [64] Teva Pharma S.r.l. Oxaliplatino 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023 Aug 10
- [65] SUN Pharma S.r.l. Oxaliplatino 5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026 Feb 24
- [67] Celgene/Bristol-Myers Squibb S.r.l. Abraxane 5 mg/mL polvere per dispersione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2022 Jul 7
- [68] Fresenius Kabi S.r.l. Paclitaxel 6 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2016 Jun 11
- [69] Fresenius Kabi S.r.l. Pemetrexed 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Jan 10
- [70] Ever Pharma S.r.l. Pemetrexed 25 mg/mL soluzione per infusione endovenosa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Jul 6
- [71] Teva Italia S.r.l. Vincristina 1 mg/mL soluzione iniettabile. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Aug 12
- [72] Aurobindo Pharma S.r.l. Vinorelbina 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Jan 17
- [73] Biocon S.r.l. Abevmy 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026 Feb 12
- [74] Merck S.r.l. Erbitux 5 mg/mL soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Dec 11
- [75] Merck S.r.l. Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026 Feb 11

- [76] Regeneron S.r.l. Libtayo 350 mg concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Dec 12
- [77] AstraZeneca S.p.A. Imfinzi 50 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Aug 27
- [78] Bristol-Myers Squibb S.r.l. Opdivo 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2026 Feb 24
- [79] Gilead Sciences S.r.l. Trodelvy 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Jul 11
- [80] Roche S.p.A. Herceptin 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Sep 12
- [81] Biocon S.r.l. Ogivri 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Dec 11
- [82] Roche S.p.A. Kadcylla 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023 Sep 13
- [83] Daiichi Sankyo S.r.l. Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Dec 11
- [84] Roche S.p.A. Phesgo 600 mg/600 mg soluzione iniettabile. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2025 Oct 15
- [85] Ministero della Salute. Acqua per preparazioni iniettabili. Monografia. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. 12^a ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2008
- [86] Ministero della Salute. Sodio cloruro soluzione iniettabile 0,9%. Monografia. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. 12^a ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2008
- [87] Ministero della Salute. Glucosio soluzione iniettabile 5%. Monografia. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. 12^a ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2008
- [88] Ministero della Salute. Preparazioni parenterali. Monografia generale. In: Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. 12^a ed. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 2008
- [89] <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>
- [90] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings, 2024 [Internet]. Cincinnati, OH: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2024. DHHS (NIOSH) Publication No. 2025-103
- [91] Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), Associazione Italiana Infermieri dell'Area Oncologica (AIIAO). 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. Milano: SIFO; Aprile 2017-
https://www.sifoweb.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/laboratorio_galenico/REQUISITI_PER_I_LABORATORI_DI_GALENICA_DEFINITIVA_1.pdf

BIBLIOGRAFIA ICONOGRAFICA:

FIGURA 1: *Schema riassuntivo dei soggetti coinvolti, dei contesti operativi e dei beneficiari della Raccomandazione n°14* **FONTE:** Ministero della Salute. Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici. 2015 **LINK:** https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1861_allegato.pdf

FIGURA 2: *Mappa delle sedi operative ASL AL* **FONTE:** ASL Alessandria. Mappa dei distretti sanitari **LINK:** https://www.aslal.it/immagini/distretti/mappa_distretti.gif

FIGURA 3: *Maschera del sito web AIFA per "Cerca un farmaco"* **FONTE:** Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Pagina di ricerca del farmaco nel portale dei medicinali **LINK:** <https://medicinali.aifa.gov.it/>

FIGURA 4: *Schema riassuntivo rappresentante l'intero processo operativo dell'UFA* **FONTE:** Grafico elaborato con supporto di strumenti digitali

FIGURA 5: *Locale UFA conforme agli standard di sicurezza* **FONTE:** Making Pharmacist **LINK:** <https://makingpharmacist.it/home/>

FIGURA 6: *Punti chiave della convalida di processo* **FONTE:** GMP Insiders In: Media Fill Tests: Aseptic Process Simulation (APS) 2026 **LINK:** <https://gmpinsiders.com/media-fill-tests-aseptic-process-simulation-aps/>

FIGURA 7: *Paragrafo 6.3 dell'RCP di Azacitidina* **FONTE:** Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Azacitidina [Screenshot del RCP AIFA]. 2024 **LINK:** <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>

FIGURA 8: *Paragrafo 6.6 dell'RCP di Azacitidina* **FONTE:** Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Azacitidina. [Screenshot del RCP AIFA]. 2024 **LINK:** <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>

FIGURA 9: *Database Stabilis[®], molecola di Carboplatino* **FONTE:** Stabilis 4.0. Carboplatin. [Screenshot della scheda di stabilità da Stabilis]. 2025 **LINK:** <https://www.stabilis.org/>

FIGURA 10: *Legenda simboli Stabilis[®]* **FONTE:** Stabilis 4.0. Legenda delle abbreviazioni e simboli. [Screenshot della legenda dei simboli di Stabilis]. 2025 **LINK:** <https://www.stabilis.org/>

FIGURA 11: *Anagrafica farmaco in Log80[®]* **FONTE:** ASL AL. Log80[®]: gestione farmaci e prescrizioni. Database interno; 2025

FIGURA 12: *Focus sulla data terapia e data allestimento* **FONTE:** ASL AL. Log80[®]: gestione farmaci e prescrizioni. Database interno; 2025

FIGURA 13: *Concentrazioni minime e massime di principio attivo* **FONTE:** ASL AL. Log80[®]: gestione farmaci e prescrizioni. Database interno; 2025

FIGURA 14: *Esempio di variabilità di concentrazione* **FONTE:** ASL AL. Log80[®]: gestione farmaci e prescrizioni. Database interno; 2025

FIGURA 15: *Etichetta generata dal sistema Log80®* **FONTE:** ASL AL. Log80®: gestione farmaci e prescrizioni. Database interno; 2025

FIGURA 16: *Trasportino certificato per il trasporto dei chemioterapici* **FONTE:** MEG International. Borse isothermiche combinate per il trasporto di farmaci antitumorali. 2024 **LINK:** <https://www.meg-intl.com/borse-isothermiche-trasporto-farmaci-antitumorali/>

FIGURA 17: *Interno del trasportino con refrigerazione* **FONTE:** MEG International. Borse isothermiche combinate per il trasporto di farmaci antitumorali. 2024 **LINK:** <https://www.meg-intl.com/borse-isothermiche-trasporto-farmaci-antitumorali/>

FIGURA 18: *Screenshot tabella Excel® relativa alla stabilità chimico-fisica dei farmaci citotossici manipolati in UFA ASL AL*

FIGURA 19: *Screenshot tabella Excel® relativa alla stabilità chimico-fisica dei farmaci citotossici manipolati in UFA ASL AL*

FIGURA 20: *Screenshot tabella Excel® relativa alla stabilità chimico-fisica degli anticorpi monoclonali manipolati in UFA ASL AL*

FIGURA 21: *Screenshot tabella Excel® relativa alla stabilità chimico-fisica degli anticorpi monoclonali manipolati in UFA ASL AL*

7. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
A.P.I: Acqua per preparazioni iniettabili
ASL AL: Azienda Sanitaria Locale di Alessandria
ATC: Classificazione Anatomica, Terapeutica, Chimica
BSA: Body Surface Area
BHZ: Biohazard (rischio biologico)
CE: Conformità Europea
DH: Day Hospital
DNA: Acido Desossiribonucleico
DPI: Dispositivi di Protezione Individuale
EMA: European Medicines Agency
EU: Unione Europea
FDA: Food and Drug Administration
GMP: Good Manufacturing Practices
HEPA: High Efficiency Particulate Air (filtro ad alta efficienza)
IQ: Installation Qualification
ISO: International Organization for Standardization
JIT: Just In Time
LASA: Look-Alike / Sound-Alike (farmaci con nomi simili)
MMR: Mismatch repair
NaCl: Cloruro di sodio
NBP: Norme di Buona Preparazione
NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health
OQ: Operational Qualification
PE: Polietilene
P.O.: Presidio Ospedaliero
P.P.O.O.: Presidi Ospedalieri
PQ: Performance Qualification
PTO: Prontuario Terapeutico

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

SC: Struttura Complessa

UFA: Unità Farmaci Antiblastici

UO: Unità Operativa

UTA: Unità di Trattamento Aria

USP: United States Pharmacopeia

UV: Ultravioletto

8. RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare innanzitutto *la mia relatrice*, prof.ssa *Erika Del Grosso*, per la disponibilità, la gentilezza e la tempestività dimostrate durante la stesura del lavoro.

Il ringraziamento più sincero va *ai miei genitori*, che con il loro amore e la loro presenza sono stati la mia forza più grande.

Grazie *mamma*, per la forza e l'amore che mi hai sempre trasmesso, per i baci sulla fronte prima di ogni esame e per tutte le mattine in cui mi ripetevi: "tira fuori il coraggio". Quei gesti, apparentemente piccoli ma dal valore immenso, li ho sempre attesi, perché, anche se non l'ho mai detto, mi davano sicurezza e tranquillità.

Grazie *papà*, per avermi insegnato il valore del sacrificio e per avermi incoraggiata ad affrontare tante sfide, insegnandomi a non avere paura. Spero di averti reso orgoglioso di me.

Grazie *Gianluca*, per essere un esempio di vita e di dedizione, una guida silenziosa ma costante.

Grazie *nonna*, per essere quotidianamente il pilastro fondamentale della mia vita. Il tuo sogno è sempre stato quello di vedermi con la corona di alloro in testa, e finalmente questo giorno tanto atteso è arrivato.

Con affetto sincero voglio ringraziare *le mie amiche e i miei amici*, che con la loro presenza, le loro risate e i momenti condivisi hanno reso questo viaggio più leggero e significativo.

Un grazie speciale va a *Giacomo ed Elena*, miei compagni di studi e veri punti fermi durante giornate infinite, momenti di sconforto e piccole grandi vittorie. La vostra presenza ha davvero fatto la differenza.

Un sentito ringraziamento va a *tutti i collaboratori della Farmacia Ospedaliera* di Casale Monferrato e di Tortona, che mi hanno accolta fin dal primo giorno con professionalità ed umanità, permettendomi di apprezzare profondamente la realtà della farmacia ospedaliera.

Un ringraziamento particolare desidero rivolgerlo alle Dott.sse Carla, Federica, Ilaria, Marta Sara e Valentina, per il costante sostegno, la disponibilità e la fiducia dimostratami nel corso di questa esperienza.

Un pensiero speciale va *al Dottor Andrea Mangione*, che mi ha accompagnata con pazienza e competenza durante tutto il percorso di stesura della tesi.

Non posso dimenticare *Sally*, la mia fedele compagna a quattro zampe, per avermi fatto compagnia nei momenti di studio e per avermi sempre regalato gioia e serenità.

E infine, *dulcis in fundo*, un pensiero a *me stessa*, ai traguardi raggiunti e ai sogni che, con determinazione e impegno, continuerò a inseguire e a realizzare.

Questo traguardo rappresenta non un punto di arrivo, ma l'inizio di nuove sfide e opportunità, che affronterò con la stessa determinazione che mi ha accompagnata fin qui.