

ROKOVANJE S SISTEMSKIMI ZDRAVILI ZA RAKA

STANDARDI KAKOVOSTI ZA PODROČJE ONKOLOŠKE FARMACEVTSKE DEJAVNOSTI

Monika Sonc, mag. farm. spec.
Onkološki inštitut – LEKARNA
V Ljubljani, december 2006

Vsebina

1. Osebje

- Prostori
- Oprema



2. Centralni oddelek za delo s protitumornimi učinkovinami

3. Postopki

- Dokumentacija

4. Sodelovanje z enotami, ki zagotavljajo onkološko terapijo

5. Farmacevtska oskrba bolnika

Dobra proizvodna praksa

Zaščita izdelka

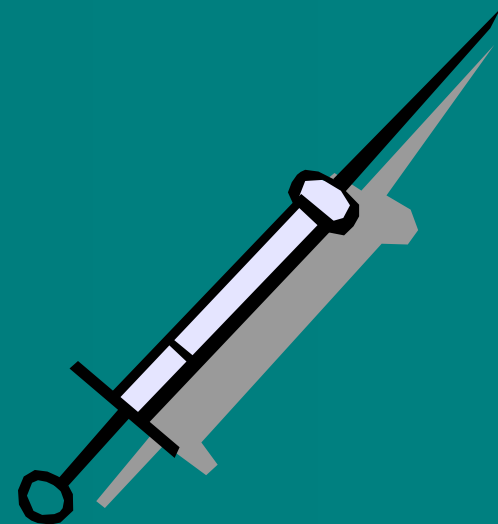
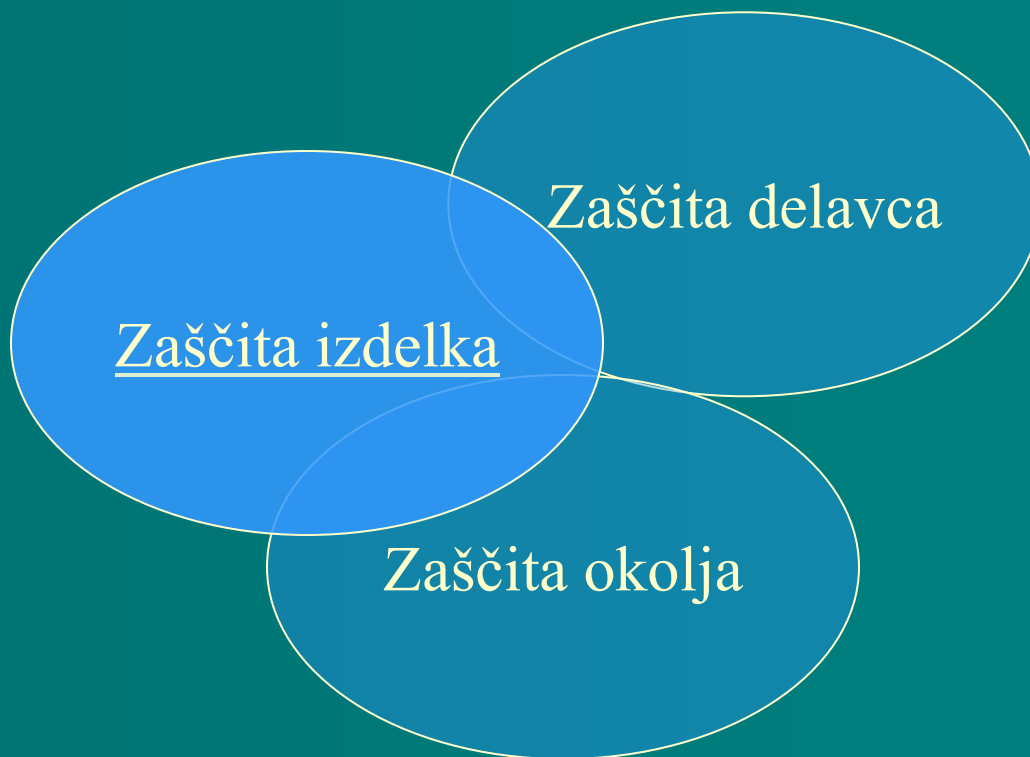
Zaščita delavca

Zaščita okolja



Dobra proizvodna praksa

sterilni pripravki.



Dobra proizvodna praksa

Zaščita izdelka

Zaščita delavca

Zaščita okolja

Rotitumorn
pripravki



1. Osebjje

- 1.1. Osebe, ki prihajajo v stik s protitumorinimi učinkovinami
- 1.2. Osebe na oddelku za izdelovanje
- 1.3. Pravila za delo in navodila



Osebe, ki prihajajo v stik z protitumornimi učinkovinami

- **Farmacevtsko osebje**
 - Magistri farmacije
 - Inženirji farmacije
 - Farmacevtski tehniki
 - Pripravniki
 - Pomožno farmacevtsko osebje
- **Nefarmacevtsko osebje**

Osebe na oddelku za izdelovanje

Izdelovanje sterilnih pripravkov

Delo z nevarnimi snovmi

**Usposobljenost,
Predpisani postopki,
Omejeno gibanje,
Motiviranost,
Informiranost**

Pravila za delo in navodila

Vsebina navodil

- učinkovanje zdravil
- ustrezni postopki za ravnanje z nevarnimi snovmi (protitumorne učinkovine, lateks, itd.)
- nevarnosti in varnostni ukrepi
- aseptična metoda
- odstranjevanje okuženih materialov in naprav ter ostankov protitumornih učinkovin
- preventivna medicina dela
- ukrepi v primeru nesreč

Navodila

```
graph TD; A[Navodila] --- B[Obnavljati vsako leto]; A --- C[Izdelati za vsako delovno mesto]; A --- D[Seznanjati zaposlene]; A --- E[Dokumentirati nesreče]; A --- F[Izdelati seznam nevarnih snovi]; A --- G[Zaščita mater in nosečnic];
```

**Obnavljati
vsako leto**

**Izdelati za vsako
delovno mesto**

**Seznanjati
zaposlene**

**Dokumentirati
nesreče**

**Izdelati seznam
nevarnih snovi**

**Zaščita mater
in nosečnic**

2. Centralni oddelek za delo s protitumorinimi učinkovinami

- 2.1. Prostori in oprema
 - Zračna zapora
 - Delovno področje
 - Prostori za pripravo
 - Garderoba
 - Prostor za dokumentacijo
 - Prostor za pripravo dela
- Sporazumevanje znotraj delovnega področja
 - Dvosmerna komunikacija – interkom
 - Vizualni stik

2. Centralni oddelek za delo s protitumorinimi učinkovinami

2.1. Prostori in oprema

Table 1: Cleanliness Classes

GMP	Particle count/m ³	USP XXIII	Particle count/cubic foot*			
Class	≥ 0,5µm	≥ 5µm	Class			
			≥ 0,5µm			
			≥ 5µm			
			1			
			10			
A (LAF)	not operat. operational	3,500 3,500	0 0	Class	≥ 0,5µm	≥ 5µm
				100 (LAF)	100	0
B	not operat. operational	3,500 350,000	0 2,000	1,000	1,000	7
C	not operat. operational	350,000 3,500,000	2,000 20,000	10,000	10,000	70
D	not operat. operational	3,500,000 not given	20,000 not given	100,000	100,000	700

* 1 foot = approx. 0.3 m, 1 cubic foot = approx. 0.027m³

Table 2: Max. count of viable microorganisms/m³

Class	GMP	USP XXIII
A	less than 1	less than 1
B	(5*) 10	18
C	100	88
D	200 (500*)	not given

(*) = Revision of Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, September 1996

2. Centralni oddelek za delo s protitumornimi učinkovinami

Minimalni zahtevki za velikost prostora, višino prostora in svobodo gibanja (smernice; BuBaV; ArbStätt VO):

- površina delovnega prostora: najmanj 10 m²
- višina delovnega prostora: najmanj 2,5 m
- površina gibalnega prostora ne sme biti manjša od 1,5 m² in prostor nikjer ne sme biti ožji od 1 m
- minimalna oddaljenost: niti pohištvo niti oprema niti stene od delovnega pulta spredaj ne smejo biti oddaljene manj kot 1,2 m ali od strani manj kot 0,3 m

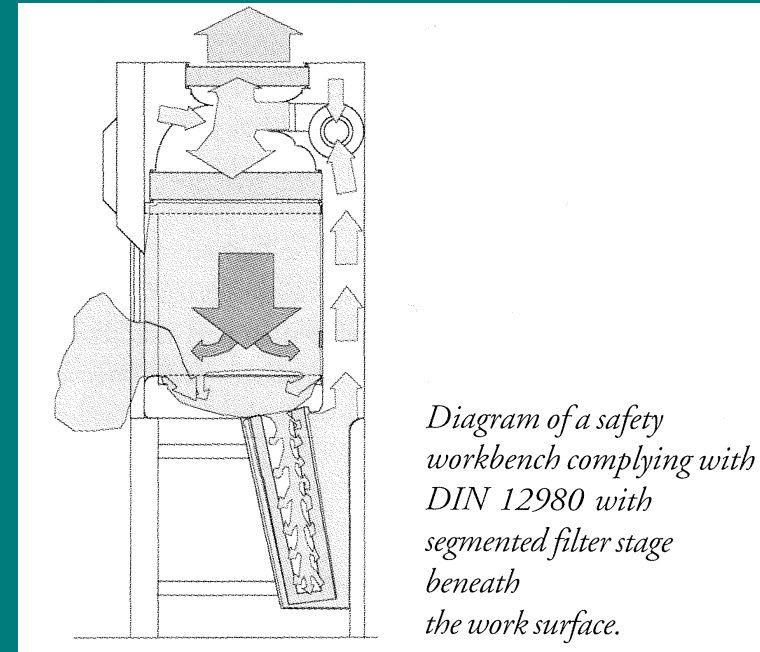
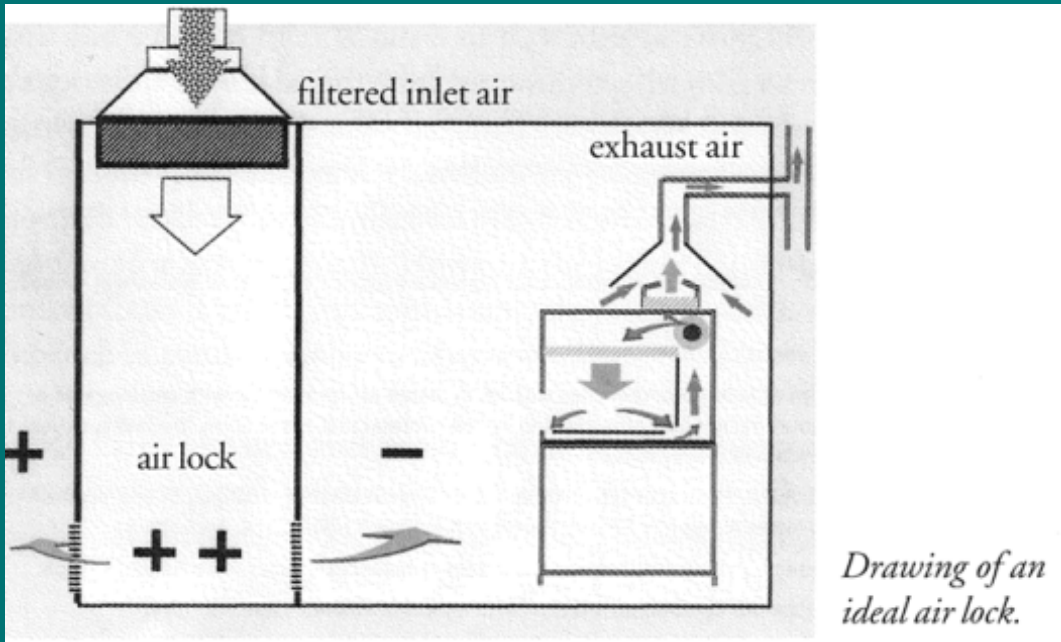
2. Centralni oddelek za delo s protitumornimi učinkovinami

Minimalna oddaljenost (Britanski standard BS 5726, 2. del, 1991)

- pred delovnim pultom (=ovir prosto področje): 1,0 m
- do stranskih vrat, stebrov: 0,3 m
- do delovnih področij ob strani: 1,0 m
- do vrat ob strani: 1,0 m
- do delovnega področja nasproti: 1,5 m
- do nasprotne stene: 2,0 m
- do delovnega pulta nasproti: 3,0 m
- do stranskih vrat nasproti: 1,5 m

Ovir prosto področje v velikosti 1,0 m mora biti zagotovljeno tudi ob straneh delovnega pulta

2.2 Oprema za prezračevanje



3. Postopek priprave raztopin protitumornih učinkovin

- **3.1. Osebna zaščitna sredstva**

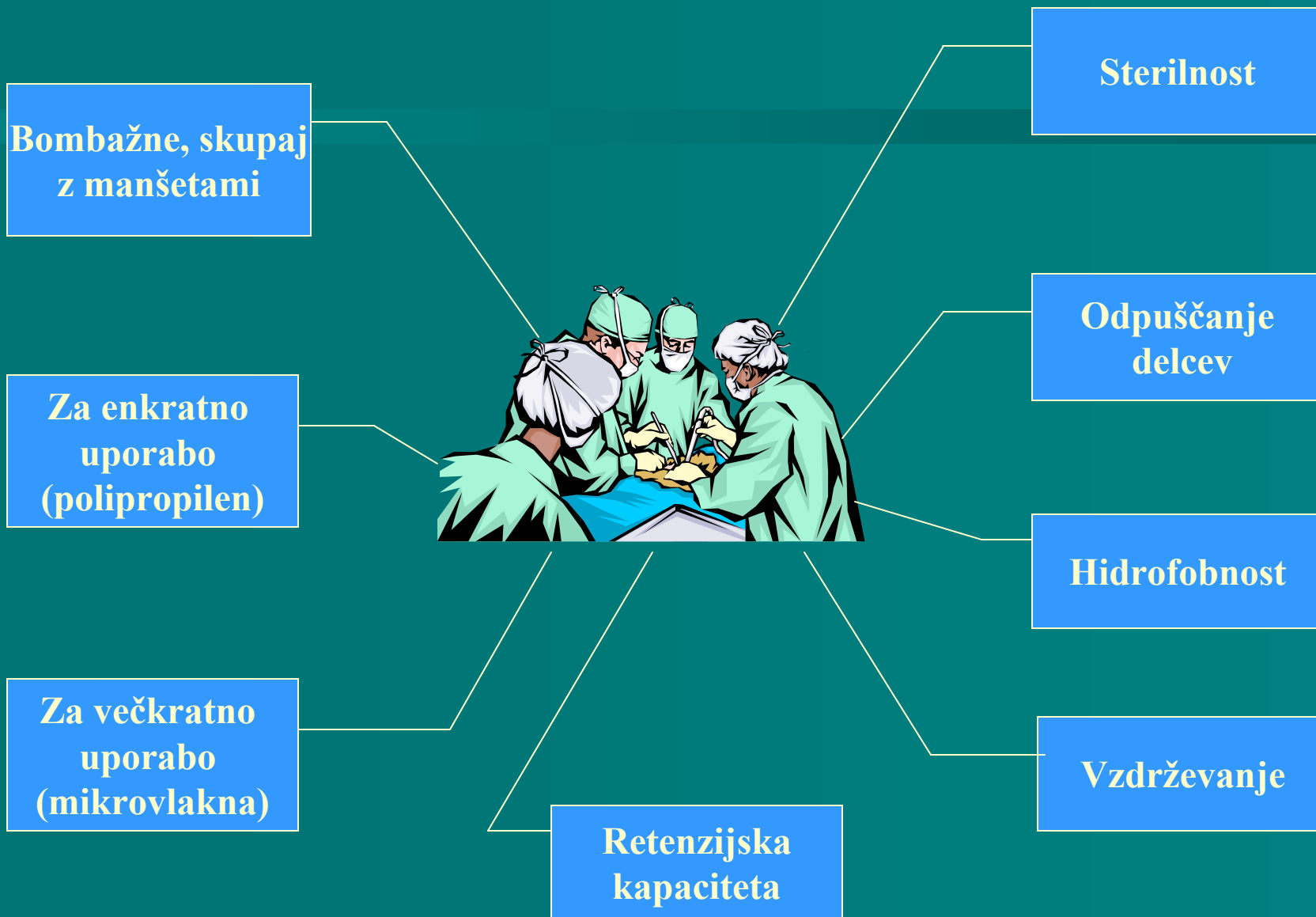
- 3.1.1. Zaščitna halja

- 3.1.2. Rokavice za enkratno uporabo za zaščito pri priprav raztopin protitumornih učinkovin

Pri normalnih postopkih izdelave

3. Postopek priprave raztopin protitumornih učinkovin

- 3.1.3. Zaščita dihal, zaščitna očala, vrhnje obuvalo
 - 3.1.3.1. Zaščita dihal (**Polobrazna maska s filtracijo delcev FFP1**)
 - 3.1.3.2. Zaščitna očala
 - 3.1.3.3. Vrhnje obuvalo
- V posebnih primerih
 - čiščenje notranjosti varnostnih delovnih pultov, ki presega preprosto brisanje delovne površine
 - čiščenje razlitih protitumornih učinkovin
 - menjava filtra v varnostnem delovnem pultu
 - izdelovanje praškov



PVC

Lateks

**Drugo (guma,
neopren, ...)**

Puder



Debelina

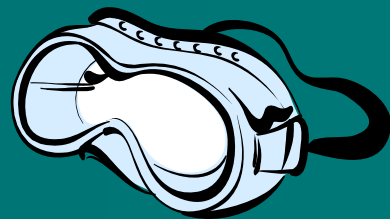
Testiranje

**Interval
menjave**



Tip naprave	Mnogokratnik omejujoče vrednosti*	Komentarji, omejitve
Polobrazna maska s filtracijo delcev FFP1	4	Ni za zaščito pred kapljičnimi aerosoli, delci kancerogenih snovi, mikroorganizmi (virusi, bakterijami in glivami in njihovimi sporami) in encimi
Polobrazna maska s filtracijo delcev FFP2	10	Ni za zaščito pred delci radioaktivnih snovi, virusi in encimi
Polobrazna maska s filtracijo delcev FFP3	30	

Druga zaščitna oprema



3.2.1. Tehnična oprema za pripravo raztopin protitumornih učinkovin

- triplastna delovna podlaga
- komprese in zloženci
- brizge za enkratno uporabo
- igle
- kontejnerji za uporabljene igle
- kontejner za odpadke
- zamaške za brizge za enkratno uporabo
- filtrske kanile oziroma filtrske slamice
- transfuzijske kanile za transfer
- adapterji
- PhaSeal©, Securmix©
- sistemi za odvajanje pritiska, hidrofobni filtri, nasadne konice

Brizge, igle, ...

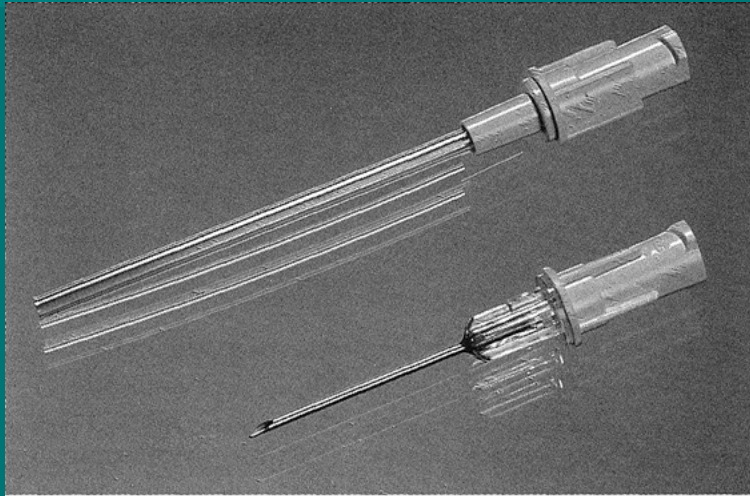


Fig. 5: top: Filter straw, bottom: Filter needle

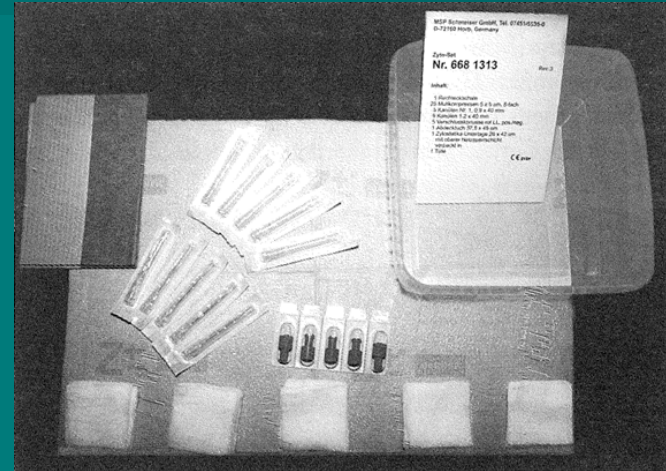


Fig. 4: Cyto Set

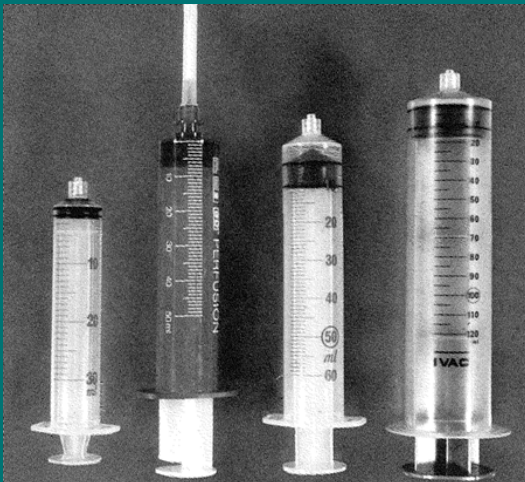


Fig. 1: Amber syringe (centre)

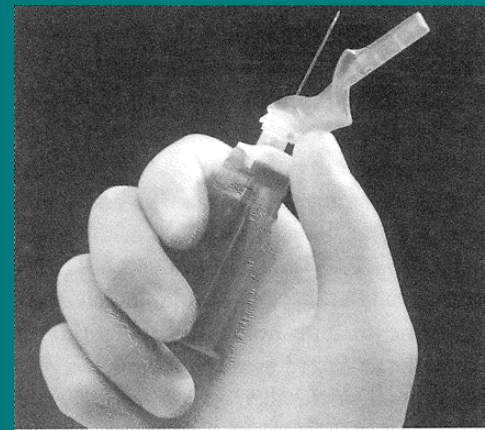


Fig. 2 BD Eclipse (TM) safety cannula

Zaprti sistemi, mešalni adapter (1)

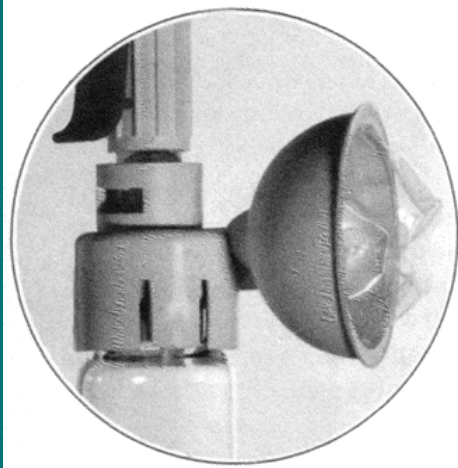


Fig. 6: right: Protector with expansion membrane, centre: Connector, top: Injector

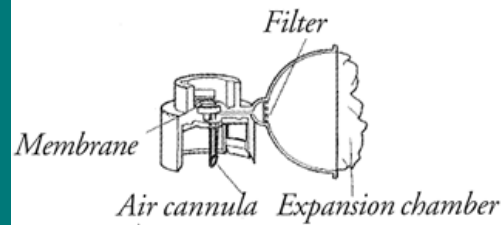


Abb. 6a: PhaSeal Protector Lock

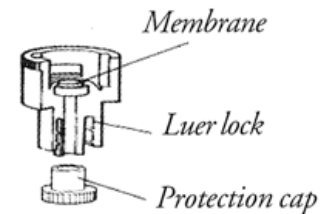


Abb. 6b: PhaSeal Connector Luer

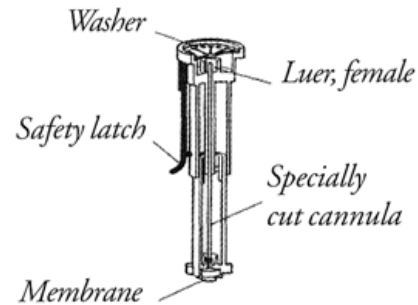


Abb. 6c: PhaSeal Injector Lock

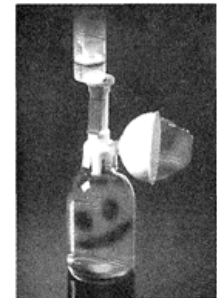


Abb. 6d: Schutzwirkung vom PhaSeal-System: Aerosol wird zurückgehalten

Zaprti sistemi, mešalni adapter (2)

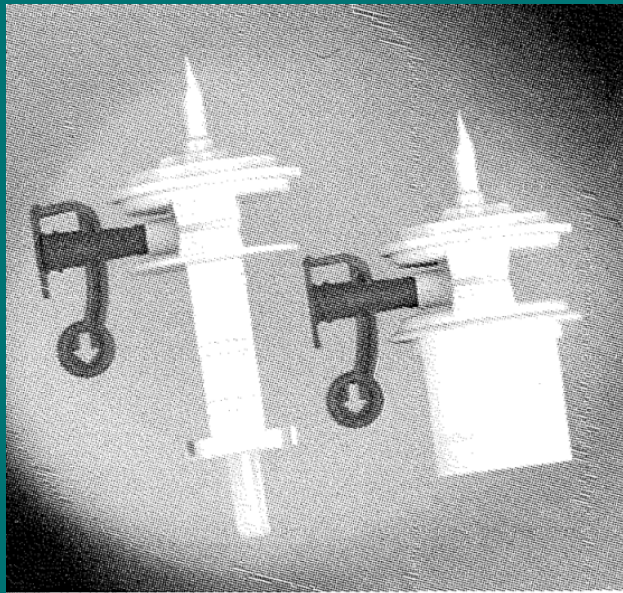


Fig. 7: left: Securmix bag, right: Securmix bottle

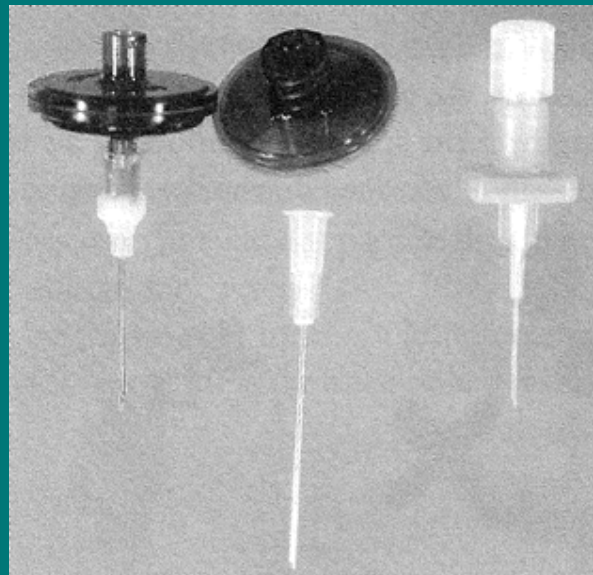


Fig. 8: left: Millex filter cannula, centre: Hydrophobic filter with separate cannula, right: Short filter cannula

Sistemi za izenačevanje protiska

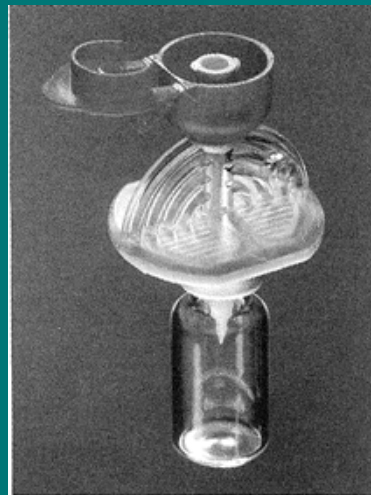
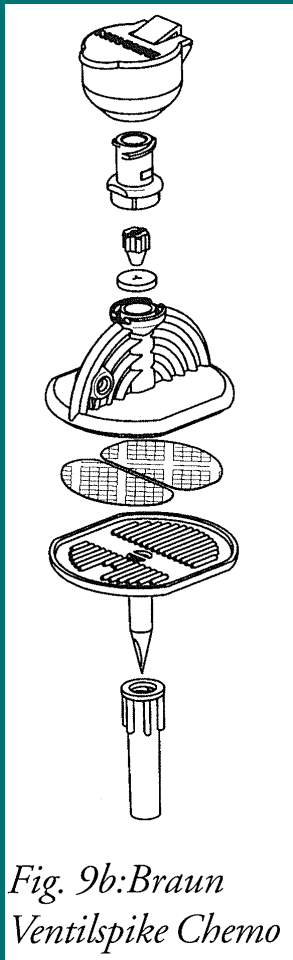
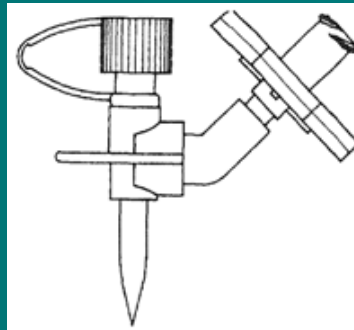
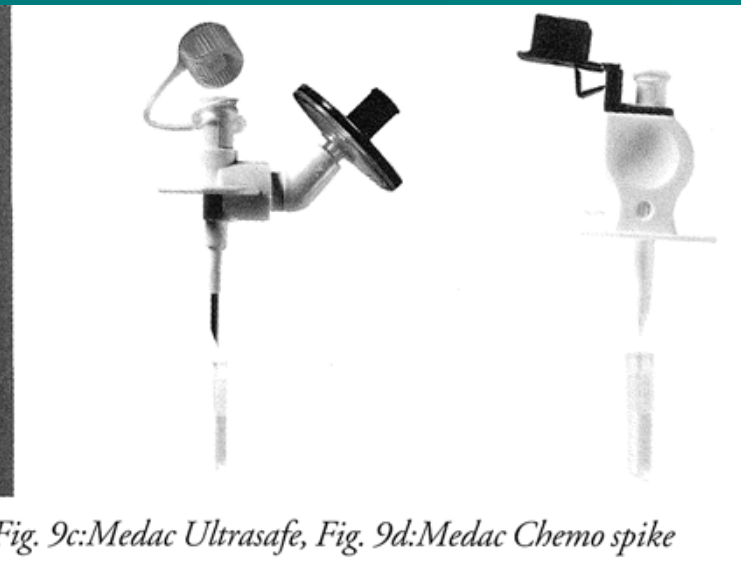


Fig. 9: Braun Chemospike, Fig. 9c: Medac Ultrasafe, Fig. 9d: Medac Chemo spike



Taky-Spike® Chemo Luer Lock

Entnahmekanüle für sicheres Zuspritzen und Aspirieren von Zytostatika

- integrierte Belüftung
- hydrophober, laserfreier 0,22µ Filter, hält toxische Aerosole sicher zurück und garantiert einen gleichmäßigen Druckausgleich
- schlanker, kurzer Einstichdorn
- Produkt, Verpackung **PVC free**

Fig. 9e: Taky-Spike

Infuzijske črpalke za aplikacijo raztopin protitumornih učinkovin

- Elastomerne
 - Za enkratno uporabo
- Vzmetne
 - Ohišje z vzmetnim pogonom
- Peristaltične
 - Vgrajen mikroprocesor za nadzorovanje pretoka

3.3. Validacija

- Preverjanje – validacija . je izvedba in dokumentacija dokaza, da metoda zanesljivo vodi do pričakovanega rezultata od definiranih omejitvah
- “Sterilnosti ne moremo potrditi s testiranjem; sterilnost mora biti zagotovljena z uporabo primerne in preverjene metode proizvodnje.” (Ph. Eur.)

3.3. Preverjanje (validacija) aseptične tehnike

- 3.3.1.1. Prostori
- 3.3.1.2. Varnostna delovna površina, LAF
- 3.3.1.3. Delovni materiali
 - 3.3.1.3.1. Izdelki, ki so neposredno povezani s pripravo
 - 3.3.1.3.2. Materiali, ki so posredno povezani s pripravo raztopin protitumornih učinkovin
- 3.3.1.4. Izhodni materiali
- 3.3.1.5. Zaporedje postopkov pri aseptični proizvodni metodi
 - 3.3.1.5.1. Priprava
 - 3.3.1.5.2. Proizvodnja
 - 3.3.1.5.3. Čiščenje

Dokumentacija

- Zahtevek za pripravo raztopin protitumornih učinkovin – recept
- Specifikacija priprave
- Dokumentacija o poteku priprave
- Označevanje

Receptni obrazec

- bolnikovo ime
- bolnikov rojstni datum
- telesno težo, višino in/ali telesno površino
- oddelek
- predpisano protitumorno učinkovino – shema
- običajni odmerek in – na podlagi tega – odmerjanje za bolnika
- korekcijski faktor za eb. zvečanje ali zmanjšanje odmerka
- farmacevtsko obliko
- vrsto nosilne raztopine
- količino za aplikacijo pripravljene raztopine
- dan aplikacije in zahtevane čase aplikacije
- zdravnikov podpis



NAROČILNICA ZA CENTRALNO PRIPRAVO PROTITUMORNIH UČINKOVIN

Datum naročila:	Protokol terapije:	Nalepka bolnika						
Datum aplikacije:								
Oddelek / Ambulanta:	Adi/rad:	da	<input type="checkbox"/>					
		ne	<input type="checkbox"/>					
Diagnoza:								
Ciklus:	Studija:	TT (kg):	TV (cm):					
Zdravilna učinkovina	Odmerek	Način aplikacije	Dan aplikacije terapije (označi z X)					Infuzijska črpalka
			1.	2.	3.	4.	5.	(označi z X)

Opombe:

Zdravnik (žig): _____

Podpis: _____

Obravnava zahtevka - recepta

- 3.4.1. Receptni obrazec
 - 3.4.1.1. Podatki o diagnozi, bolezni in zdravljenju
 - 3.4.1.2. Laboratorijski parametri

Korelacija med krvnimi parametri in odmerjanjem protitumornih učinkovin

<i>Št. neutrofilcev / mm³</i>	<i>Št. trombocitov/mm³</i>	<i>HB g/l</i>	<i>Odmerek</i>
prek 1.500	prek 100.000	> 110	100 %
1.000 – 1.500	70.000 – 100.000	95 - 110	75 % ali počakaj do normalizacije
pod 1.000	50.000 – 70.000	80 - 95	Počakaj do normalizacije

- Prilagoditev odmerjanja protitumornih učinkovin, ki se eliminirajo skozi jetra ali ledvica
- 3.4.2. Pošiljanje recepta

3.4.3. Odmerjanje protitumorih učinkovin pri okvari delovanja ledvic

Zdravilo (INN)	Znižanje na % na podlagi bolnikovega očistka kreatinina			
	F	60 ml/min	45 ml/min	30 ml/min
<i>Alkirirajoča sred.</i>				
Bendamustin	50		75	50 (< 10 ml/min)
Karmustin	43	80	75	n
Fotemustin				
Iomustin	50	75	70	n
cisplatin	30	75	50	n
karboplatin	66	*	*	n
ciklofosfamid	10			50 (< 10 ml/min)
ifosfamid	41	80	75	70
melfalan	34	85	75	70

<i>Antimetaboliti</i>				
citarabin**	80	60	50	n
fludarabin	44	80	75	70
metotreksat	77	65	50	n
pentostatin	65	70	60	n
raltitreksed		50	50	n
<i>Zaviralci topoizomeraze</i>				
etopozid	30	85	80	75
Topotekan	39	80	75	70
<i>Drugi</i>				
bleomicin	62	70	60	n
dakarbazin	40	80	75	70
hidroksiurea	35	85	80	75

f = % odmerka, ki se izloči kot aktiven presnovek ali toksičen produkt

n = izbrati velja drugo možnost, če je mogoče

*** = odmerek je mogoče izračunati za odmerjanje na določeno AUC**

**** = med visokoodmernim zdravljenjem**

3.5.1. Specifikacija priprave

- navedbo protitumorne učinkovine
- farmacevtsko obliko
- vrsto in navedbo končnega zdravila, ki ga je treba uporabiti
- navedbo načina za pravilno pripravo
- navedbo opreme, ki jo je treba uporabiti
- največji dovoljeni odklon od vrednosti, navedene na zahtevku
- vrsto pakiranja in označevanja
- podatke, ki morajo biti navedeni na nalepki
- podatke o roku uporabnosti pripravkov in neodprte metične raztopine
- podatke o posebnih točkah, ki jih je treba upoštevati med aplikacijo

3.5.2. Dokumentacija o poteku priprave

- čas, ko se je priprava začela
- oznako serije uporabljenega končnega zdravila in, če je potrebno, količine uporabljenih preostankov (protitumorna učinkovina, vehikel, nosilna raztopina)
- količine uporabljenih raztopin vehiklov in nosilnih raztopin
- količino protitumornih učinkovin
- uporabljeno količino
 - preostalo količino
 - zavrženo količino
 - izgubljeno količino
- nenavadne dogodke med pripravo

3.5.3. Označevanje

- ime in naslov izdelovalca
- bolnikovo ime
- bolnikov rojstni dan in številko sprejema
- oznako oddelka
- količino vsebovane protitumorne učinkovine
- vrsto in količino nosilne raztopine
- farmacevtsko obliko
- zahtevani čas aplikacije
- pogoje shranjevanja
- datum priprave in datum izteka roka uporabnosti

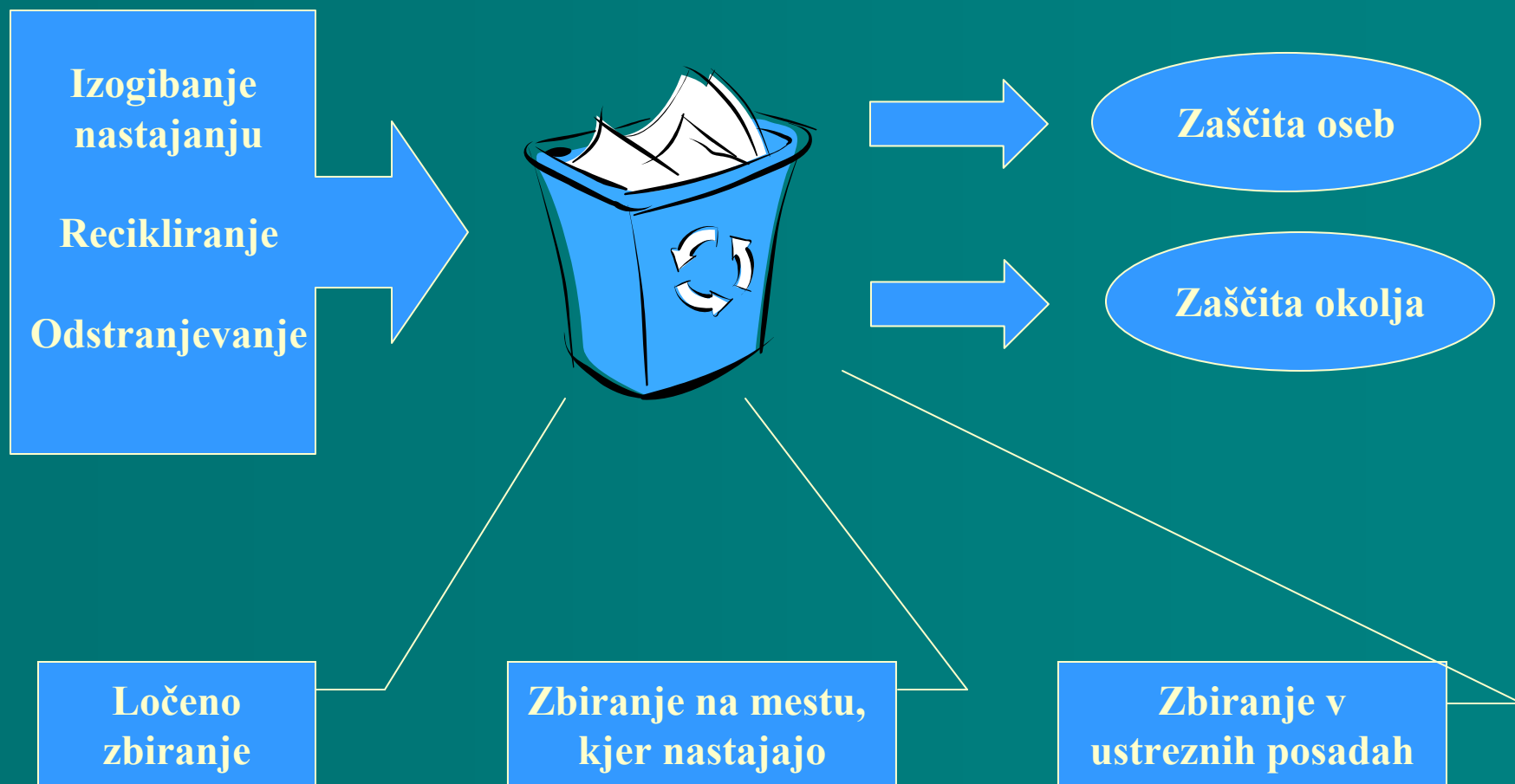
- 3.6. Oddaja končanih zdravil enoti, ki zagotavlja onkoliško terapijo
- 3.7. Vrednotenje
 - 3.7.1. Materialni stroški
 - 3.7.2. Personalni stroški
 - 3.7.3. Dodatni izdatki



4. Sodelovanje z enotami, ki izvajajo sistemsko zdravljenje raka

- 4.1. Odstranjevanje odpadkov
- 4.2. Dekontaminacija po nezgodnem razlitju
- 4.3. Ekstravazacija (izliv tekočin iz žil, paravazacija)
- 4.4. Kronološka onkologija
- 4.5. Koordinacijska točka za onkološko farmacevtsko službo

4.1. Odstranjevanje odpadkov



4.2. Dekontaminacija po nezgodnem razlitju

Komplet za dekontaminacijo vsebuje:

- navodila za postopke dekontaminacije
- material za označevanje
- obleko za enkratno uporabo
- zaščitno obutev
- zaščitno dihalno masko (P2 ali P3)
- zaščitne rokavice
- dodaten par rokavic, ki zagotavlja zadostno mehansko zaščito pred razbitim steklom
- zaščitna očala s stransko zaščito, ki se jih lahko nosi preko osebnih očal
- obleko ali zaščitno prevleko za enkratno uporabo
- vodo za močenje
- pripomočke za zbiranje razlitega stekla
- zadostno število odpornih vsebnikov za odpadke
- obrazec za beleženje nezgode

4.3. Ekstravazacija

- Klasifikacija protitumornih učinkovin glede na njihov nekrotizirajoči potencial
- Preprečevanje ekstravazacijskih poškodb
- Simptomi ekstravazacije
- Navodila za zdravljenje ekstravazacije nekrotizajočih zdravil z protitumornim učinkom
- Zdravljenje z antidoti
- Komplet za ekstravazacijo

4.4. Kronološka internistična onkologija

Metode zdravljenja, pri kateri so ure dajanja zdravil z protitumornimi učinkovinami izbrane z upoštevanjem obstoječih bioloških ritmov bolnika in s terapevtskim namenom izboljšati biološko razpoložljivost in učinkovitost protitumornih učinkovin in s sočasnim doseganjem znižanja obsega njihovih neželenih učinkov

- **Kronološka farmakologija**
- **Kronološka farmakokinetika**
- **Kronološka citokinetika**

5. Farmaceutvska oskra bolnika

- 5.1. Zahteve za razvoj službe
- 5.2. Dokumentacija



Slovenski dodatek





Negative pressure isolator



A pharmacy technician enters a cytotoxic prescription into the computer-database

A pharmacy technician prepares the LAF bench for the first cytotoxic-preparation of the day



A team of well trained pharmacy technicians



Cytotoxics ready to be put into the sluice where they are received by the pharmacy technicians in the preparation room



Pharmacy technicians preparing cytotoxics solutions in the LAF bench

The third technician assists by handing into the LAF bench and receives prepared solutions from the LAF bench



Cytotoxics solutions ready to be sent to the oncology ward





Pharmacy technician compares the label on the bag with the worksheet



Prepared cytotoxics inside the slucice where the pharmacist receives them