



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**RECOMENDACIONES PARA LA PREPARACIÓN
DE BEVACIZUMAB INYECCIÓN INTRAVÍTREA**

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD.

Octubre, 2018

EQUIPO REDACTOR:

1. Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta- Directora, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.
2. Jack Urruchi Huertas – Equipo Técnico de Farmacovigilancia, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.

REVISOR:

1. Héctor Miguel Garavito Farro – Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.

AGRADECIMIENTOS:

2. María Ocaña Pacheco – Químico Farmacéutico – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico bevacizumab.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Recomendaciones para la preparación de bevacizumab inyección intravítrea. Lima-Perú. 2018. Informe N° 09-DGPCFyT-IETSI-2018

INTRODUCCION

Algunos productos farmacéuticos estériles que deben ser administrados por vía parenteral u otras vías como la intravítrea, no vienen listos para ser aplicados, es decir, no presentan la forma farmacéutica necesaria para cumplir con las necesidades de los pacientes, por lo que es necesario ser preparados y/o fraccionados previamente, este es el caso del producto biológico bevacizumab para uso intravítreo. La preparación de productos estériles debe garantizar la calidad del producto, considerando estabilidad química y microbiológica en conformidad a las Buenas Prácticas de Manufactura y la United States Pharmacopeia Reference Standard.

En este sentido, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI pone a disposición “Recomendaciones para la Preparación de Bevacizumab inyección intravítrea”, el cual es una actualización del protocolo inicial, basada en la evidencia científica disponible, en el marco del plan de minimización de riesgos propuesto a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM). Su finalidad es ser un documento de consulta para que los centros de EsSalud que hagan uso del producto biológico para indicación intravítrea, puedan elaborar sus propios protocolos de preparación de bevacizumab intravítreo de acuerdo a la disponibilidad de recursos.

Cabe señalar, que el presente documento considera la preparación de bevacizumab intravítreo en una cabina de flujo laminar ISO5 en forma centralizada en el servicio de farmacia y que se entregue listo para su administración. Esto en función a lo recomendado por las guías de calidad a nivel mundial para evitar el riesgo de contaminación microbiológica durante su manipulación.

Finalmente, “Recomendaciones para la Preparación de Bevacizumab inyección intravítrea” deja sin efecto el documento “Protocolo de preparación de bevacizumab para su uso oftalmológico” emitido en abril 2017.

I. Objetivo

Brindar recomendaciones para el fraccionamiento seguro y adecuado del producto biológico Bevacizumab 25 mg/ mL x 4 mL para uso intravítreo, en el marco de la implementación del plan de minimización de riesgos propuesto a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

II. Antecedentes

- El uso intravítreo de bevacizumab para el tratamiento de patologías oculares no está aprobado por la FDA, ni EMA. No obstante, su uso bajo ésta indicación está muy extendido a nivel mundial a partir del 2005 (*off label*) debido a la amplia evidencia científica sobre su costo-efectividad y seguridad en relación a otros anti-VEFG.
- A nivel nacional, la versión actual (2015) del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) incluye a bevacizumab en el tratamiento de patologías oculares como la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE), bajo la administración intravítrea. Por lo que ESSALUD, también lo adopta en su Petitorio Farmacológico para esta indicación.
- En marzo 2017, el Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFyOTS-DES-ETSI-2017 “Eficacia y seguridad de ranibizumab comparado con bevacizumab para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) de tipo neovascular”, concluye que la administración intravítrea de bevacizumab tiene un perfil de eficacia y seguridad similar a ranibizumab, pero que existe diferencia en costos, por lo que opta por el uso de bevacizumab en vez de ranibizumab a nivel institucional.
- Considerando que el producto biológico bevacizumab por vía intravítrea requiere una preparación (fraccionamiento) previa, la cual debe **garantizar la calidad del producto, considerando estabilidad química y microbiológica** en conformidad a las Buenas Prácticas de Manufactura y a la United States Pharmacopeia Reference Standard con la finalidad de proteger al paciente, en abril del 2017, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia oficializó el “Protocolo de preparación de bevacizumab para uso oftalmológico” para que sea implementado en las redes asistenciales, según pertinencia.
- En enero 2018, se presentó a la ANM el informe N° 001-LYRT-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2018 sobre los casos de endoftalmitis presentados en el Instituto Peruano de Oftalmología (IPO), así también, un plan de minimización de riesgos para el uso de bevacizumab intravítreo, dentro del cual se incluye el compromiso de la elaboración y/o actualización de las recomendaciones -basadas en evidencia científica- para la preparación (o fraccionamiento) y administración de producto biológico.

III. Metodología

Para la actualización del presente documento se realizó una revisión de la literatura específicamente sobre los siguientes aspectos:

1. Nivel de riesgo del preparado
2. Cantidad de muestra para el control microbiológico
3. Conservación y tiempo de vida útil

La búsqueda de información se realizó en la USP 41 y 39 (United States Pharmacopeia Reference N° 41 y N° 39), Guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, Armonización Europea para la preparación de medicamentos y documentos guía de la Sociedad Española de Farmacéuticos Hospitalarios, Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations y en MEDLINE (a través de PubMed).

IV. Resultados

a) Nivel de riesgo

Con respecto a este ítem, se aplicó la “Matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios” de la Sociedad Española de Farmacéuticos Hospitalarios (SEFH) como se presenta a continuación (1):

Parámetro	Nivel de Riesgo	
Preparación	Preparación que requieran un pinchazo en el contenedor final. Fracciones de dosis sencillas a partir de inyectables en solución con concentración conocida.	A
Vía de Administración	Intraocular (intravítrea, intracameral)	C
Perfil de Seguridad	Sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración)	A
Cantidad de unidades preparadas	Más de 25 unidades	C
Susceptibilidad contaminación microbiológica	Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas	B
Distribución de la preparación	Uso exclusivo para el hospital que lo prepara. Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).*	A B*

De acuerdo a éste análisis (ACACBAB*), se clasifica a este preparado como **riesgo medio** (cualquier combinación que contenga ≥ 1 opción “C”). Cabe mencionar que, la SEFH al realizar la misma evaluación, también concluyó al preparado intravítreo de bevacizumab como **riesgo medio** (ACABBA) y que finalmente, la USP 41 también clasifica al preparado de bevacizumab intravítreo como **riesgo medio**.

b) Control microbiológico de jeringas de bevacizumab

En base a la USP 39 (Pruebas de Esterilidad, capítulo 71 – prueba de esterilidad del producto a examinar), se establecen los criterios para determinar el número de muestras (jeringas preparadas) a enviar al análisis microbiológico luego del fraccionamiento del Bevacizumab (2).

En ese sentido, debido a que se preparan menos de 100 jeringas por vial de Bevacizumab, es que se establece que el número de jeringas preparadas a llevar al control microbiológico es de 4 unidades. Cabe resaltar que estas jeringas preparadas se están considerando como **preparaciones parenterales**, debido a que si bien son de uso oftalmológico se están administrando vía intravítrea (inyectable), por ello, no entrarían en el rubro de “preparaciones oftálmicas y otras preparaciones no inyectables”

c) Tiempo de conservación

En relación al tiempo de conservación, es importante mencionar que se debe considerar dos aspectos: la estabilidad química y el control microbiológico.

Al respecto, se ha revisado la USP 41 (3) y el Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas (4), ambos documentos señalan que el tiempo de conservación depende del nivel de riesgo del preparado.

Para este caso, al ser el preparado de bevacizumab intravítreo clasificado como riesgo medio, el tiempo máximo de conservación hasta su administración es: **9 días en frigorífico (2°C-8°C)**, siempre y cuando se garanticen las siguientes condiciones:

- Sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa
- Certificación de cabina de flujo laminar
- Conteo de partículas.
- Calificación del equipo de refrigeración a las temperaturas recomendadas
- Validación de cadena de frío

No se recomienda su congelamiento por ser un producto biológico y podría generarse alteraciones en su estructura molecular (5).

Cabe señalar, que se han encontrado estudios que tuvieron como objetivo evaluar la estabilidad química del fraccionamiento de bevacizumab intravítreo, concluyendo que el producto permanece sin alteración alguna por periodos prolongados, siempre y cuando se mantenga a temperatura entre 2°C a 8° C. Así, los estudios de Paul et al. (6) y Pereboom et al (7) concluyeron que el producto podría mantenerse sin alteraciones químicas por tres meses a 4°C, no obstante, los autores encontraron que a mayor tiempo de conservación los preparados de bevacizumab intravítreo contenían mayor número de partículas probablemente desprendidas de la jeringa (microgotas de aceite de silicona). Con respecto a la contaminación microbiana, el estudio de Signorello et al. (8) encontró que el producto se mantuvo en condiciones estériles a los tres meses

a 4°C y según Chen et al. (2009) el bevacizumab puede mantenerse en condiciones asépticas incluso hasta por seis meses en condiciones adecuadas. En conclusión, la evidencia revisada explica que, si bien la estabilidad química del producto se mantiene, existe el riesgo de presencia de partículas extrañas que probablemente se desprenden de la jeringa utilizada, por lo que es mejor conservar el producto refrigerado de 2 a 8°C por periodos cortos, como de hasta 9 días.

RECOMENDACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE BEVACIZUMAB INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Tipo de Preparación	Preparado Magistral Estéril
Forma Farmacéutica	Inyectable
Composición Final	Bevacizumab 2.5 mg (0,1 ml)
Rendimiento	<p>Hasta 30 fracciones por cada frasco de bevacizumab 25 mg/ mL x 4 mL, considerando lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La pérdida de aproximadamente 0,4 mL por retención de líquido por las paredes y en el tapón de jebes del producto biológico - Separar 04 jeringas cargadas de bevacizumab 0,1 mL para control microbiológico.
Nivel de Riesgo	Preparado de riesgo medio , según la USP 41 y la matriz de riesgo para preparaciones estériles de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
Entorno aséptico	<p>La preparación se realiza bajo técnica aséptica en una sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa y que garantice conteo de partículas. El personal utilizará ropa apropiada para áreas limpias (Ver Anexo N°1).</p>
Materiales y equipo	<ul style="list-style-type: none"> - Jeringas de polipropileno x 1mL graduada de 0.1mL - Alcohol estéril en un envase descartable con dispersador - Tela no tejida compuesta por 55% celulosa y 45% poliéster (No usar gasas)(4) - Agujas N° 20 a 21 G para extracción - Agujas N° 29 a 31 G para administración - Campo estéril para colocación de jeringas precargadas mientras se procede al empaquetado - Empaque secundario foto protector estéril para cubrir la jeringa - Empaque de plástico transparente para cubrir el empaque secundario - Etiquetas adhesivas grande pre-impresas

	<ul style="list-style-type: none"> - Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2-8°C
Método de preparación específico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Examinar visualmente la solución, la cual debe ser clara. No usar si la solución está opaca o presenta partículas extrañas. 2. Retirar el sello protector del vial y limpiar el tapón de goma con alcohol de 70°. Insertar una aguja N°20 a 21 en el centro del tapón de goma y extraer el contenido lentamente. 3. La jeringa debe ser cargada hasta 0.1ml sin aire. Una vez cargada la jeringa se coloca la aguja N° 29/30/31 G (9). 4. Se recomienda usar la misma aguja de extracción sin retirarla del tapón de goma del vial para llenar todas las jeringas de la misma sesión. De disponer, también se puede utilizar un dispositivo de transferencia.
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - No mezclar con otros productos, ni diluir. - No agitar para evitar la agregación de proteínas(5). - Evitar la formación de espuma o ingreso de aire en las jeringas porque podría favorecer la inestabilidad de las proteínas. En caso de presencia de espuma, dejar reposar por 5 minutos (5). - Desechar los sobrantes del vial.
Etiquetado y empaque	<p>Dentro de la CFL, introducir la jeringa cargada en el empaque secundario fotoprotector estéril y colocar una etiqueta autoadhesiva que debe llevar los siguientes datos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre del paciente ○ Nombre del producto biológico ○ Volumen final 0.1ml = 2.5 mg ○ Conservar de 2 - 8 °C ○ QF. Responsable de la preparación ○ Fecha y hora de preparación ○ Fecha y hora de caducidad <p>Finalmente, colocar en un empaque externo de plástico transparente el cual debe ser sellado (9).</p> <p>Se recomienda incluir a un personal en el área estéril para validar el volumen de las jeringas y el etiquetado del producto.</p>

Control Microbiológico	Separar cuatro jeringas cargadas de forma aleatoria y enviarlas al servicio de patología o microbiología clínica en cadena de frío dentro de las 24 horas o dentro de las seis horas de no contar con cadena de frío para su mantenimiento y traslado.
Conservación y estabilidad	<p>Conservar las jeringas cargadas refrigeradas (2 a 8°C) hasta un máximo de 12 horas, protegidas de la luz hasta su administración. De no contar con unidad de refrigeración adecuada, desechar las jeringas que no hayan sido utilizadas (9).</p> <p>Para casos en que se desee conservar hasta 9 días, considerar que el producto debe estar refrigerado (2 a 8°C) y protegido de la luz, siempre y cuando se cuente con las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sala limpia clase ISO7 (International Organization for Standardization), dentro de una cabina de flujo laminar (CFL) clase ISO5, en un área independiente y limpia, provista con inyectores y extractores de aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), a presión negativa - Conteo de partículas. - Certificación de cabina de flujo laminar - Calificación del equipo de refrigeración a las temperaturas recomendadas - Validación de cadena de frío
Características del producto terminado	Jeringas cargadas con líquido transparente e incoloro. El contenido no debe presentar turbidez, partículas en suspensión ni cristalización.
Transporte y distribución	<p>Mantener la cadena de frío en Cooler con gel refrigerante para transporte con termómetro que garantice temperatura de 2- 8°C hasta el área del procedimiento médico.</p> <p>En el caso de disponer de refrigeración (2 a 8°C) en el servicio de administración, transferir inmediatamente del cooler y conservar considerando el tiempo de vida útil.</p>
Dosis de Administración	Bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml)

Referencias Bibliográficas

1. Martín de Rosales Cabrera AM^a. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros. Farm Hosp. 1 de mayo de 2014;(3):202–210.
2. United States Pharmacopeial Convention - USP 39. (39).
3. United States Pharmacopeial Convention 41 - NF 36. (41).
4. Fuentes-Irigoyen R. Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones. Farm Hosp. 1 de marzo de 2018;(02):82–88.
5. Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology [Internet]. Hospital Pharmacy Europe. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/practical-stability-studies-therapeutic-proteins-oncology>
6. Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiau MC, Laurent M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. Ann Pharm Fr. mayo de 2012;70(3):139-54.
7. Pereboom M, Becker ML, Amenchar M, Verweij SL, van der Hoeven RTM, Mulder IJ. Stability assessment of repackaged bevacizumab for intravitreal administration. Int J Pharm Compd. febrero de 2015;19(1):70-2.
8. Signorello L, Pucciarelli S, Bonacucina G, Polzonetti V, Cespi M, Perinelli DR, et al. Quantification, microbial contamination, physico-chemical stability of repackaged bevacizumab stored under different conditions. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(2):113-9.
9. IETSI. Protocolo de Preparación de Bevacizumab para uso oftálmico. abril de 2017; Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/PROTOCOLO-DE-PREPARACION-BEVACIZUMAB-PARA-USO-OFTALMOLOGICO>

ANEXO 1

Condiciones de Seguridad del Ambiente de Preparación de las Jeringas con Bevacizumab

AREA LIMPIA ISO Clase 5

Una preparación estéril se realiza para evitar daños por: (1) contaminación microbiana (no esterilidad), (2) endotoxinas bacterianas en exceso, (3) variabilidad en la concentración pretendida de los ingredientes correctos, (4) contaminantes químicos y físicos no esperados, y (5) ingredientes de calidad inadecuada en las preparaciones magistrales estériles (PME), incluyendo a los productos biológicos como bevacizumab.

Se reconoce que el contacto físico o directo de sitios críticos de las PME con contaminantes, especialmente fuentes microbianas, representa la más alta probabilidad de riesgo para los pacientes. Por lo tanto, el personal que trabaja en las preparaciones magistrales debe ser meticulosamente cuidadoso en evitar la contaminación por contacto de las PME, tanto dentro de las áreas ISO Clase 5 (ver Tabla 1), como fuera de ellas.

En la tabla N°1: se muestra para cada clase la máxima concentración de partículas permitidas en el aire.

Tabla 1. Clasificación ISO de Partículas en el Aire Ambiental (los límites se expresan en partículas mayores o iguales a 0,5 µm por metro cúbico [ISO actual] y pie cúbico [anteriormente Norma Federal N° 209E, y en lo sucesivo FS 209E (siglas en inglés)])*

Nombre de la Clase		Recuento de Partículas	
Clase ISO	FS 209E de EE.UU.	ISO, m ³	FS 209E, pie ³
3	Clase 1	35,2	1
4	Clase 10	352	10
5	Clase 100	3520	100
6	Clase 1000	35 200	1000
7	Clase 10 000	352 000	10 000
8	Clase 100 000	3 520 000	100 000

* Adaptado de la FS N° 209E, Administración de Servicios Generales, Washington, DC, 20407 (11 de septiembre de 1992) y de ISO 14644-1:1999, Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness. Por ejemplo, 3520 partículas mayores o iguales a 0,5 µm por m³ (ISO Clase 5) equivalen a 100 partículas por pie³ (Clase 100) (1 m³ = 35,2 pies³).

Las fuentes más comunes de aire de calidad ISO Clase 5 para exposición de sitios críticos son las cámaras de flujo laminar horizontales y verticales. La colocación de dispositivos (p.ej., computadoras, impresoras) y objetos (p.ej., carros, gabinetes) que no son esenciales para la preparación magistral en el área segregada debe estar restringida o limitada, dependiendo de su efecto sobre la calidad del aire en el ISO Clase 5.

La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente (tanto por procedimientos abierto como cerrado) deben hacerse en una zona ISO Clase 5, bajo cabina de flujo laminar (CFL) o en un aislador farmacéutico de presión positiva. La sala debe mantener presión positiva (lo ideal son 10 – 15 pascales) y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor, para proteger así el producto de la contaminación.

Recomendaciones Adicionales para el Personal

Los alimentos, bebidas y materiales expuestos en áreas de cuidado y tratamiento de pacientes no deben introducirse en antesalas, zonas amortiguadoras o áreas segregadas para preparación magistral en las que haya componentes e ingredientes de PME.

Los suministros y componentes empacados para preparación magistral, como agujas, jeringas, sets de tubos y soluciones parenterales de pequeño y gran volumen deben sacarse de las cajas y frotarse con un desinfectante que no deje residuo (p.ej., alcohol etílico 70°) de ser posible en una antesala de calidad de aire ISO Clase 8 (ver Tabla 1), antes de pasarlos a las zonas amortiguadoras.

La higiene de manos y los procedimientos de vestimenta del personal se efectúan también en la antesala, la cual puede contener un lavabo que se pueda accionar sin usar las manos y un sistema cerrado dispensador de jabón para minimizar el riesgo de contaminación extrínseca. Deberá existir algún tipo de demarcación que separe la antesala de la zona amortiguadora.

Después de entrar a la zona amortiguadora deben tomarse las medidas adecuadas para efectuar la limpieza antiséptica de manos usando un exfoliante quirúrgico a base de alcohol con actividad persistente, seguido del uso de guantes estériles.

Vestimenta.

El tipo de ropa de trabajo y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubren totalmente; hay que llevar una máscara para evitar la caída de gotitas, guantes quirúrgicos estériles y calzado esterilizado o desinfectado cubierto con calzas o cubre zapatos adecuados. Debe llevarse un traje de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto. Las partes inferiores de los pantalones se introducen en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta no puede liberar fibras o partículas y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo

La vestimenta de la calle no puede introducirse en los vestuarios. Cada vez que un trabajador acceda a las áreas limpias debe recibir su vestimenta protectora (traje protector) limpia y estéril y haberse cambiado adecuadamente los cubre zapatos, gorro, mascarilla y recibirá guantes estériles nuevos para cada sesión.

Se recomienda cambiar los guantes estériles de forma periódica (idealmente cada 30 minutos), entre preparaciones de lotes de sustancias diferentes, y siempre que se haya comprometido su esterilidad por rotura, contaminación.

Antes de ponerse unos guantes estériles, es necesario realizar un lavado de las manos adecuado.

Hay que evitar la preparación de distintos medicamentos con diferentes formulaciones en el mismo lugar de trabajo y al mismo tiempo. Antes de comenzar la siguiente actividad

se debe hacer un despeje de línea retirando todos los materiales utilizados previamente en el área para así evitar confusiones y contaminaciones cruzadas. se deberá tener mucha precaución para evitar errores.

Limpieza de ambientes:

Frecuencia Mínima de Limpieza según < USP797> Preparación Magistral- Preparaciones Estériles	
Lugares	Frecuencia Mínima
ISO clase 5	Al inicio de la preparación de cada lote y cada 30 min
	Cuando haya derrame
	Cuando haya contaminación o se sospeche que existe
Superficies de Trabajo de Fácil Limpieza	Diariamente
Pisos	Diariamente
Paredes	Mensual
Cielos	
Estantería de Almacenamiento	

Tomado de:

- USP 39 – NF 34. Volumen 1. Capítulo <797> Preparación Magistral - Preparaciones Estériles. 2016.