



Regione del Veneto
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - CRUF

**Istruzioni per il frazionamento in sicurezza, il trasporto e la somministrazione
del medicinale Avastin[®] (bevacizumab) intravitreale**

(Documento redatto dal “Gruppo di Lavoro sui farmaci intravitreali”, licenziato dalla Commissione
Tecnica Regionale dei Farmaci del 15/06/2017
ex DGR n. 425 del 06/04/2017)

Aggiornamento: giugno 2017

Gruppo di Lavoro sui farmaci intravitreali

(Istituito con decreto del Dirigente del Settore farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici n. 20 del 30.06.2016)

- Margherita Andretta - Dipartimento Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 9 Scaligera (Coordinatore);
- Luigi Caretti - Oculistica, Azienda ULSS 5 Polesana;
- Annalisa Ferrarese - Farmacia Ospedaliera, Azienda ULSS 5 Polesana;
- Paolo Gabriele - Oculistica, Azienda ULSS 6 Euganea;
- Elena Gusson - Oculistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- Giuseppe Lo Giudice - Oculistica San Paolo, Azienda ULSS 6 Euganea;
- Grazia Pertile - Oculistica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar;
- Paolo Pezzato - Oculistica, Azienda ULSS 8 Berica
- Elisabetta Pilotto - Oculistica, Azienda Ospedaliera di Padova;
- Roberta Rampazzo - Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione del Veneto;
- Francesca Urban - Oculistica, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana.

Segreteria del Gruppo di Lavoro

- Silvia Adami - Unità Organizzativa Farmaceutico Protesica Dispositivi medici c/o Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Ulteriori collaboratori

- Roberto Barbazza - Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- Stefano Casati - Oculistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- Marina Coppola - Farmacia Ospedaliera, Azienda ULSS 1 Dolomiti;
- Alessandro Dorigo - Farmacia Ospedaliera, Azienda ULSS 3 Serenissima;
- Stefania Schirotti - Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- Angelo Palozzo - Farmacia Ospedaliera, Istituto Oncologico Veneto;
- Francesco Paganelli - Farmacia Ospedaliera, Istituto Oncologico Veneto.

1. PREMESSA

Il presente documento riguarda la ripartizione in più dosi con tecnica asettica della specialità medicinale Avastin® (Bevacizumab) per iniezione intravitreale, il trasporto e la successiva somministrazione per via intravitreale¹⁻¹⁰.

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana (FUI) XII ed., la ripartizione è un'operazione tecnicamente assimilabile all'allestimento di una preparazione galenica magistrale e deve essere effettuata a seguito di prescrizione medica per singolo paziente.

La preparazione **deve rispettare e garantire rigorose regole di asepsi** e va eseguita da personale con la qualifica e la formazione specifica, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione per quanto attiene agli aspetti tecnologici-farmaceutici, in accordo con la specifica legislazione per le preparazioni obbligatoriamente sterili (FUI XII ed., GMP, PIC/S)⁵⁻⁷.

Poiché gli effetti a lungo termine dell'esposizione a bevacizumab non sono stati accertati, sulla base del principio generale di precauzione dettato dai Regolamenti Europei delle sostanze chimiche, si ritiene che l'allestimento debba avvenire da parte della Farmacia Ospedaliera o di una Farmacia aperta al pubblico³ in possesso dei necessari requisiti per garantire la qualità e la sicurezza del preparato, nonché la sicurezza per l'operatore, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Italiana XII ed., sotto la responsabilità del farmacista, utilizzando una cappa a flusso laminare verticale^{5,11-13} o un isolatore inseriti in un ambiente con controllo particellare e microbiologico dell'aria, dotato di zona filtro, adottando dovute precauzioni per limitare il rischio di contaminazione crociata, in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione (FUI XII ed., D.Lgs 81/2008, GMP, PIC/S)⁵⁻¹⁰.

Le NBP FUI richiedono che i processi farmaceutici che influenzano la qualità del prodotto debbano essere convalidati e i necessari locali, le attrezzature e le apparecchiature debbano essere qualificati. La convalida fornisce la prova documentata che i procedimenti, i processi, le fasi di lavorazione o i sistemi soddisfino nella pratica i requisiti specificati.

La procedura inerente tutta la gestione del medicinale in oggetto deve essere concordata tra Centro ospedaliero ad alta specializzazione autorizzato, Farmacia Ospedaliera e, ove applicabile, Farmacia aperta al pubblico nonché approvata e diffusa dalla Direzione sanitaria. Ciascun Centro dovrà avere una procedura validata da un gruppo multidisciplinare.

Le Farmacie aperte al pubblico potranno allestire le dosi di Bevacizumab intravitreale, purché in possesso dei requisiti necessari, previo accordo sottoscritto con la struttura presso cui il paziente potrà essere trattato e previa proceduralizzazione dell'intero processo⁴. L'accordo dovrà descrivere, al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito, le modalità di acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del Centro ospedaliero e consegna alla Farmacia aperta al pubblico, conservazione dei flaconi nella farmacia aperta al pubblico, invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di bevacizumab per uso intravitreale, allestimento delle siringhe sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione in attesa di consegna al Centro ospedaliero, trasporto e consegna delle siringhe dalla farmacia che ha allestito la preparazione al Centro ospedaliero presso cui il paziente potrà essere trattato. Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

Il processo deve assicurare la sterilità, la correttezza del dosaggio, la stabilità chimico-fisica e la tracciabilità^{1,5,11}.

2. MATERIALE

- flacone di Avastin® (Bevacizumab), conc. 25mg/ml;
- siringhe sterili luer-lock 1 ml in polipropilene;
- tappi sterili per siringhe luer-lock;
- garze sterili;
- dispositivo di sicurezza sterile per il prelievo del farmaco;
- buste sterili per confezionare le siringhe monodose di Bevacizumab (confezionamento primario);
- una busta più grande, non necessariamente sterile, da utilizzare per sistemare le siringhe monodose confezionate come sopra;
- telino sterile a basso rilascio particellare;
- camice, cuffia, maschera, calzari/sovrascarpe e guanti sterili monouso nel rispetto delle disposizioni aziendali per la manipolazione dei farmaci antitumorali e tenuto conto del tipo di dispositivo utilizzato per l'allestimento (cappa o isolatore);
- flacone di alcol 70% per la pulizia della cappa e per la disinfezione/decontaminazione del materiale;
- contenitore rigido per lo smaltimento di aghi, di materiale e dei residui della lavorazione;
- contenitore rigido per il trasporto dei preparati.

3. PROCEDURA

Le operazioni di preparazione delle siringhe monodose di Avastin® (Bevacizumab) vanno effettuate da due operatori a garanzia della qualità e della sicurezza dei preparati allestiti: un operatore preparatore e un operatore assistente. E' fortemente consigliato di effettuare tale preparazione all'inizio dell'attività quotidiana per evitare il rischio di contaminazioni crociate.

3.1 Operazioni preliminari

Gli operatori devono eseguire un accurato lavaggio delle mani, prima sociale poi decontaminante, e indossare i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI).

L'assistente

1. accende la cappa o l'isolatore 15-20 minuti prima dell'inizio attività (secondo le istruzioni del fabbricante);
2. pulisce la cappa o l'isolatore con panno monouso/garze a basso rilascio particellare imbevuto/e di alcol 70%, eseguendo l'operazione prima sulle pareti, dall'alto verso il basso, dall'interno verso l'esterno e, per ultimo, dopo sostituzione del panno/garze impiegato, sul piano di lavoro;
3. ripone sotto cappa o nell'isolatore il contenitore per smaltimento materiali e residui di lavorazione, preventivamente disinfettato con alcol 70% e un flacone di alcol 70% (disinfettato esternamente sempre con alcol 70%);
4. verifica la disponibilità dei dispositivi necessari per l'allestimento;
5. nel caso di isolatore predispone il materiale nell'area di carico come previsto dalle procedure interne.

Il preparatore

- si posiziona seduto davanti alla cappa, indossa i guanti sterili, si posiziona con le mani nella parte centrale della cappa e attende che tutto il materiale per l'allestimento sia passato dall'assistente che, a sua volta, porrà attenzione a non entrare in contatto con alcuna superficie sterile;
- nel caso in cui l'allestimento venga effettuato in un isolatore, si posiziona seduto davanti all'isolatore, indossa i sottoganti e attende che l'assistente carichi tutto il materiale nel box di carico.

L'assistente

Dopo aver indossato guanti sterili, passa al preparatore i materiali con questo ordine:

1. telino sterile monouso a basso rilascio particellare;
2. garze sterili;

3. flacone del medicinale disinfettato/decontaminato esternamente e privato del cappuccio di protezione;
4. dispositivo di sicurezza per il prelievo del farmaco;
5. siringhe sterili (una per volta con tecnica asettica);
6. tappi sterili luer lock (uno per volta con tecnica asettica);
7. buste sterili del formato più piccolo.

Nel caso di dotazione di isolatore posiziona il materiale di consumo sterile confezionato nell'area di carico dell'isolatore.

Nel caso in cui l'allestimento venga effettuato in una cappa, il passaggio del materiale non deve avvenire in corrispondenza o sopra la griglia aspirante affinché non si verifichi l'interruzione del flusso laminare; le confezioni del materiale sterile devono essere aperte e passate al preparatore in modo da non contaminare il materiale stesso.

Il preparatore

- dispone sul piano della cappa il telino sterile monouso a basso rilascio particellare, avendo cura di non coprire le griglie presenti ai bordi del piano di lavoro;
- appoggia sulle garze sterili le siringhe e i tappi luer lock sterili;
- esegue la preparazione nella zona centrale della cappa, tenendo le mani all'interno della cabina a non meno di 15 cm dall'apertura, muovendo le braccia parallelamente al piano di lavoro ed evitando movimenti rapidi per non creare turbolenze.

In presenza di isolatore, lo stesso materiale e nella stessa sequenza prevista nei punti precedenti va posizionato nel comparto di lavoro dell'isolatore.

3.2 Operazioni di preparazione

In considerazione dello spazio morto del cono della siringa e dell'ago che verrà poi collegato, va aspirata, oltre al volume richiesto per il paziente, una quantità di farmaco pari a circa 0,05 mL in più.

Operazioni da eseguire:

1. il preparatore disinfetta con alcool 70° l'elastomero del flacone di farmaco e lo perfora con il dispositivo di prelievo del farmaco;
2. il preparatore collega la prima siringa al dispositivo per il prelievo e, per le motivazioni sopra riportate, aspira oltre al volume richiesto per il paziente una quantità di farmaco pari a circa 0,05 mL in più, verificando l'assenza di bolle di aria che, qualora fossero presenti, provvede ad eliminare;
3. al termine di questa operazione, il preparatore provvede a scollegare la siringa dal dispositivo di prelievo che rimane inserito nel flacone per il prelievo successivo;
4. il preparatore chiude la siringa con il tappo luer lock operando sempre con tecnica asettica, ne verifica il contenuto (assenza di bolle e volume corretto) e la dispone su una garza sterile; l'assistente effettua un doppio controllo del volume prelevato;
5. il preparatore collega la seconda siringa al dispositivo per il prelievo e procede come indicato dal punto 1 al punto 4. Procede nello stesso modo con le siringhe successive;
6. alla fine della preparazione di tutte le siringhe, l'assistente apre in prossimità del flusso della cappa la busta sterile media che contiene le buste piccole sterili;
7. il preparatore inserisce ciascuna siringa all'interno della busta sterile piccola e chiude la busta; di seguito confeziona nello stesso modo tutte le siringhe allestite;
8. l'assistente completa il confezionamento chiudendo la busta media;
9. l'assistente appone sulla parte trasparente di ciascuna busta media l'etichetta e controlla l'integrità del confezionamento stesso (doppio controllo);
10. l'assistente inserisce tutte le siringhe così confezionate in una busta grande non sterile che verrà sigillata dopo il controllo finale.

Il preparatore e l'assistente sono entrambi responsabili del controllo del farmaco utilizzato e del dosaggio nonché del rispetto della procedura di allestimento. Il farmacista è responsabile dell'intero processo.

Al momento della somministrazione il medico dovrà aver cura di iniettare il volume esatto di medicinale al paziente, eliminando il volume in eccesso.

4. CONTROLLO QUALITÀ SU PROCESSO E PRODOTTO FINITO

Le N.B.P. FUI XII ed. indicano che la qualità e la sicurezza di un farmaco non possono essere verificate solo alla fine del suo processo produttivo, ma sono inevitabilmente la conseguenza diretta di un insieme di precauzioni, procedimenti ben definiti e controlli eseguiti prima, durante e dopo la sua produzione, organizzati quindi in Sistema di Assicurazione di Qualità^{5,11,12}.

Data la criticità dell'allestimento di farmaci sterili destinati all'uso intravitale, si prevede quanto riportato di seguito:

A) Controlli preliminari e in fase di allestimento

- l'esecuzione di saggi microbiologici periodici sull'ambiente, su cappe/isolatore e sui prodotti finiti per verificare la corretta applicazione della procedura, stabiliti in un apposito piano di campionamento rapportato agli ambienti e al loro utilizzo;
- il controllo e la conferma della prescrizione da parte del farmacista;
- il controllo della documentazione predisposta da parte del farmacista (etichette, foglio di lavoro, eventuale documento di accompagnamento della terapia);
- il controllo del materiale prelevato per quanto riguarda la corrispondenza dei farmaci e dispositivi necessari all'allestimento e la corretta conservazione degli stessi;
- verifiche da parte del preparatore e dell'assistente di quanto descritto nel foglio di lavoro;
- il controllo dei residui dei farmaci non utilizzati per verificare la congruità dei volumi prelevati.

B) Controlli sul prodotto finito

- verifica da parte del preparatore di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'aspetto del preparato e assenza di particelle visibili a occhio nudo, dell'effettivo volume prelevato di ogni siringa, della integrità e tenuta del confezionamento (siringa e busta piccola), della corrispondenza dell'etichetta;
- verifica da parte del secondo operatore di quanto descritto nel foglio di lavoro, dell'effettivo volume prelevato di ogni siringa, della integrità e tenuta del confezionamento complessivo e della corrispondenza dell'etichetta.

C) Informazioni da riportare obbligatoriamente in etichetta

L'etichetta deve essere conforme alla norma vigente e riportare chiaramente e in modo facilmente leggibile e indelebile le seguenti informazioni:

- farmacia che ha operato il confezionamento in monodose;
- reparto/struttura richiedente (nel caso di preparazioni effettuate per altre strutture);
- nome e cognome del paziente (nel caso di preparazioni effettuate per altre strutture, potrà essere la struttura ricevente a registrare il paziente a cui la preparazione verrà somministrata);
- numero di preparazione;
- data di preparazione;
- validità;
- principio attivo e relativa quantità espressa in mg;
- volume finale;
- istruzioni per la conservazione;
- modalità di somministrazione.

5. CONTROLLI E MANUTENZIONE AMBIENTALE E STRUMENTALE

Nel rispetto della normativa vigente, deve essere previsto a cadenza regolare quanto riportato di seguito:

- effettuazione di controlli sull'ambiente, sulle superfici di lavoro e sulle mani guantate degli operatori;
- adeguata manutenzione dell'impianto di condizionamento con periodica pulizia, controlli e sostituzione dei filtri;
- adeguata manutenzione delle cappe o isolatori e delle altre apparecchiature in uso.

La Farmacia deve registrare gli interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria e avere evidenza del piano di manutenzione programmata.

6. CONVALIDA DI PROCESSO

Nel rispetto delle linee guida EMA (vedi punto 8)¹⁴ e delle NBP FU XII ed.⁵, al fine di garantire la tenuta di sterilità dei preparati obbligatoriamente sterili, qualora questi vengano somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato, non è richiesto il saggio di sterilità sul prodotto finito, purché venga eseguita una convalida del processo di allestimento.

In considerazione della criticità delle operazioni di ripartizione aseptica è necessario convalidare, con frequenza almeno semestrale e comunque in base a quanto previsto dalle caratteristiche del personale e del laboratorio, il processo di allestimento e gli operatori coinvolti mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto (es. media-fill).

I saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica includendo tutte le fasi critiche e devono dimostrare, dopo idonea incubazione, l'assenza di unità contaminate.

7. TRASPORTO E CONSERVAZIONE

Dopo i controlli le siringhe confezionate vanno sistemate negli appositi contenitori e trasportati al richiedente garantendo la corretta conservazione del preparato (**temperatura di conservazione di 2-8°C e al riparo della luce**) con evidenza documentale del mantenimento delle condizioni di temperatura¹⁵. Nel caso in cui le siringhe confezionate non vengano distribuite immediatamente dopo la loro preparazione, dovranno essere collocate in un frigorifero per la conservazione dei medicinali, sottoposto a un programma di manutenzione periodico e programmato, dotato di sistemi di registrazione continua della temperatura e di allarmi in remoto 24 h che segnalino interruzioni di corrente e malfunzionamenti.

Qualora il confezionamento in monodose venga effettuato da una farmacia esterna (ospedaliera o aperta al pubblico) al centro ospedaliero autorizzato alla somministrazione, per garantire il controllo della temperatura tra 2-8°C, devono essere utilizzati dei contenitori idonei corredati da sistemi di controllo con evidenza documentale della effettiva temperatura di conservazione durante il trasporto (es. data logger) ai fini di garantire la sicurezza microbiologica e la stabilità chimico fisica del preparato.

8. VALIDITA' DI BEVACIZUMAB ALLESTITO IN SIRINGHE MONODOSE PER LA SOMMINISTRAZIONE INTRAVITREALE

Dal punto di vista microbiologico, le linee guida EMA "Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution" prevedono che, qualora il preparato non venga usato immediatamente, i tempi e le modalità di conservazione **normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C**¹⁴. Eventuali estensioni della data limite di utilizzazione sono da effettuarsi sotto la responsabilità del farmacista e devono essere supportate da specifici studi di stabilità e da procedure convalidate che garantiscano il mantenimento della sterilità del prodotto, avvalendosi di laboratori certificati.

9. MODALITÀ E SETTING DI SOMMINISTRAZIONE

In Regione Veneto, la prestazione “Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche. Incluso esami preoperatori di arruolamento, intervento, OCT, visite di controllo. Escluso costo del farmaco” è stata inserita con DGR n. 305/2013 tra le prestazioni che possono essere effettuate nell’ambulatorio chirurgico con sala chirurgica, limitatamente agli “interventi sull’occhio”¹⁶. Oltre ai requisiti generali previsti dalla DGR n. 2266/2016¹⁷ e gli specifici per ambulatorio specialistico e ambulatorio chirurgico, la struttura deve rispondere ai requisiti specifici dell’ambulatorio chirurgico con sala chirurgica di cui alla DGR n. 2501/2004¹⁸, ovvero i seguenti:

- requisiti strutturali: presenza di spazio/locale adeguato, di almeno 16 m² per interventi eseguibili;
- requisiti organizzativi: (i) sono garantiti il coinvolgimento o la presenza, all’interno della struttura, di un medico anestesista e (ii) esiste una procedura per un eventuale sollecito trasferimento dei pazienti in struttura di ricovero nel caso di insorgenza di complicazioni.

Si specifica, inoltre, che deve essere garantito il rispetto dei requisiti minimi specifici per l’autorizzazione all’esercizio della struttura extra-ospedaliera di chirurgia di cui alla DGR n. 549/2005¹⁹ e relativa nota esplicativa regionale prot. n. 559112 del 4 agosto 2005²⁰.

L’iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche, da parte di un medico qualificato esperto nell’esecuzione di iniezioni intravitreali. Le Strutture sanitarie devono rispettare gli standard strutturali, organizzativi, tecnologici-impiantistici nonché qualitativi e di sicurezza previsti dalle norme vigenti.

L’operatore deve attuare un’accurata disinfezione delle mani e utilizzare guanti sterili, un telino monouso sterile e un blefarostato sterile (o strumento equivalente)¹³.

Operazioni da eseguire prima di far accedere il paziente alla sala operatoria:

1. somministrazione al paziente di eventuali altre terapie locali oculari (es. midriatici);
2. vestizione del paziente con copricapo, sovrascarpe e vestaglia monouso al fine di ridurre al minimo rischio di contaminazione dell’ambiente chirurgico.

Operazioni da eseguire prima di effettuare l’iniezione:

1. chiedere al paziente di confermare se l’occhio da operare è quello destro o sinistro;
2. verificare se l’occhio da operare è fachico o pseudofachico al fine di differenziare l’eventuale marcatura del punto di iniezione;
3. attuare una disinfezione accurata della cute perioculare e palpebrale dell’occhio da operare con soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico;
4. apporre un telino sterile con accesso adesivo al bulbo oculare;
5. apporre il blefarostato;
6. instillare nel sacco congiuntivale dello iodopovidone 5% (da lasciar agire per almeno 2-3 minuti);
7. lavare accuratamente con soluzione salina bilanciata;
8. indurre una anestesia locale adeguata mediante l’utilizzo di colliri anestetici;
9. quando si è pronti per somministrare il medicinale, usando tecnica asettica, aprire la busta nel campo sterile e posizionare con delicatezza la siringa su un vassoio sterile, avendo cura di verificare l’assenza di danni; la busta sterile non va aperta al di fuori della camera pulita di somministrazione e la siringa va tenuta sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio dell’ago;
10. ispezionare visivamente la soluzione iniettabile per verificare l’eventuale presenza di particelle estranee e/o cambiamento di colore o qualsiasi variazione nell’aspetto o se vi sono segni evidenti di danni alla siringa: nel caso ciò si verifichi il medicinale non va utilizzato;
11. verificare l’assenza di bolle d’aria tenendo la siringa con l’ago rivolto verso l’alto: se si osservano delle bolle d’aria, picchiettare delicatamente la siringa con un dito fino a quando le bolle salgono in superficie.

Operazioni da eseguire al momento della somministrazione:

1. rimuovere il cappuccio della siringa, tenendo la siringa con una mano e afferrando il cappuccio con il pollice e l'indice dell'altra mano;
2. collegare alla siringa un ago per iniezione da 30 G ½ pollici per consentire la somministrazione del medicinale (nota: la procedura aziendale deve riportare quale operatore sanitario è incaricato a collegare l'ago e il tutto va annotato in cartella clinica);
3. eliminare il volume in eccesso contenuto nella siringa;
4. inserire l'ago posteriormente al limbus nella cavità vitrea (a 3.5/4.0 mm dal limbus) evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo;
5. rilasciare il volume d'iniezione.

Si segnala che la siringa predisposta dalla Farmacia che ha operato il confezionamento in monodose contiene un volume maggiore della dose raccomandata per cui si raccomanda di eliminare il quantitativo in eccesso prima della somministrazione: iniettare l'intero volume della siringa può causare un sovradosaggio e ipertono.

La siringa è esclusivamente monouso e ogni siringa deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio: il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Operazioni da eseguire dopo l'iniezione intravitreale:

1. medicare il paziente con un collirio contenente antibiotico ad ampio spettro e istruirlo alla auto somministrazione di un collirio contenente antibiotico (preferibilmente monodose) per i giorni successivi l'intervento; a questo proposito le linee guida SOI precisano che *“la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo postoperatorio ha dimostrato di ridurre la flora batterica congiuntivale ma non vi sono evidenze scientifiche che riduca il rischio di endoftalmite pertanto è indicata solo a giudizio del chirurgo”*;
2. compilare la cartella clinica in ogni sua parte riportando anche i dati identificativi della siringa del medicinale iniettato;
3. monitorare il paziente per un'eventuale aumento della pressione intraoculare: un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria;
4. raccomandare al paziente di riferire immediatamente all'oculista eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (es. dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista);
5. rilasciare istruzioni scritte al paziente per il postoperatorio e segnalare la necessità di effettuare una visita oculistica di controllo entro 72 ore dalla procedura chirurgica.

La comparsa di eventuali complicanze (endoftalmite, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) deve essere segnalata in cartella clinica e comunicata alla competente autorità di farmacovigilanza.

10. FORMAZIONE DEL PERSONALE

Tutto il personale coinvolto, a qualsiasi titolo, nella preparazione e nella somministrazione del medicinale deve essere sottoposto a formazione periodica, con valutazione delle competenze specifiche¹¹⁻¹². Il personale di nuova introduzione deve essere adeguatamente formato e supervisionato da personale esperto.

11. TRACCIABILITA'

Le Istruzioni Operative e le Procedure devono essere scritte, condivise, rispettate e periodicamente aggiornate. Devono essere presenti specifiche procedure che permettano di garantire la totale tracciabilità delle diverse fasi^{5,11,12}.

Per ogni allestimento è necessario poter risalire ai seguenti elementi:

- prescrizione medica;
- farmaco: quantitativo prescritto ed utilizzato, lotto e scadenza;
- farmacista che ha controllato e validato la prescrizione;
- operatore addetto alla preparazione;
- operatore assistente (secondo operatore);
- operatore addetto al confezionamento (se diverso dal secondo operatore);
- test microbiologico sul lotto di produzione (fatto salvo quanto previsto al punto 6);
- etichetta della sterilizzazione delle buste sterili per il confezionamento;
- ogni preparazione deve essere individuata univocamente da un numero progressivo o numero di preparazione e da un foglio di lavoro che permetta di risalire ai dati di cui sopra;
- ogni preparazione deve essere corredata da un'etichetta che riporti le informazioni previste (vedasi punto 4);
- documenti di trasporto;
- somministrazione.

Tutta la documentazione relativa alle attività descritte e ai risultati dei controlli effettuati deve essere conservata in un apposito archivio efficacemente protetto.

La Farmacia che esegue il confezionamento in monodose dovrà avere per ciascuna preparazione un **Registro delle preparazioni** in cui sono registrate e tracciabili le informazioni inerenti la preparazione effettuata. L'UO dovrà dotarsi di un **Registro delle somministrazioni** in cui sono registrate e tracciabili le informazioni inerenti le somministrazioni effettuate.

12. AGGIORNAMENTO DELLA ISTRUZIONE OPERATIVA

La presente Istruzione Operativa dovrà essere sottoposta a revisione periodica o qualora si renda necessaria una variazione in aderenza alla vigente legislazione.

Per quanto non espressamente citato si deve far riferimento alle norme igieniche, alle NBP e alla vigente legislazione.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 147 del 19 agosto 2014. Allegato A “*Istruzione per il frazionamento in sicurezza del medicinale Bevacizumab (bevacizumab) per somministrazione intravitreale*”.
2. Determina AIFA 23 giugno 2014, pubblicata in GU n. 147 del 27/06/2014.
3. Sentenza Consiglio di Stato, sezione III n. 24/2017.
4. Determina AIFA 28 aprile 2017, pubblicata in GU n. 114 del 18/05/2017.
5. Norme di Buona Preparazione, Farmacopea Ufficiale XII edizione.
6. Good Manufacturing Practices Europee (GMP). Vol 4 Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. 25 November 2008 (rev.).
7. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in *healthcare establishments* (PIC/S PE 010-4).
8. Provvedimento del 5 agosto 1999, “Documento Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario”, GU n. 236 del 7/10/1999.
9. Titolo I e Titolo IX DLgs 81/2008 e s.m.i..
10. Linee Guida ISPESL “Le indicazioni per la tutela dell’operatore sanitario per il rischio di esposizione ad antitumorali”, versione maggio 2010.
11. Linea guida SIFO “Preparazione di siringhe di bevacizumab intravitreale” (settembre 2014).
12. Procedura per il frazionamento e per il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab (Avastin®) a somministrazione intravitreale per il trattamento della DMLE (648/96). Regione Emilia Romagna, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Servizio Politiche del farmaco (DGR n.170 del 15.02.2016).
13. Linee di indirizzo “Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV). Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2017.
14. Linee guida EMA “Note for guidance on maximum shelf –life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution”.
15. RCP “Avastin® 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione”.
16. DGR n. 305 del 12 marzo 2013 “*Aggiornamento dell'elenco delle prestazioni che possono essere effettuate negli ambulatori con sala chirurgica limitatamente agli "interventi sull'occhio". Integrazione DGR n. 1178 del 25 giugno 2012, allegato A.*”
17. DGR n. 2266 del 30 dicembre 2016 “*Recepimento e applicazione dell'allegato sub A dell'Intesa Stato-Regioni del 19.2.2015 (rep. n.32/CSR) in parziale sostituzione della DGR n. 2501 del 6 agosto 2004. Legge Regionale n. 22 del 16 agosto 2002.*”
18. DGR n. 2501 del 6 agosto 2004 “*Attuazione della L.R 16/08/2002 n. 22 in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie, socio-sanitarie e sociali e adozione del Manuale delle procedure.*”
19. DGR n. 549 del 12 aprile 2005 “*D.Lvo n.229/1999 - DGR n. 2501/2004. Chirurgia ambulatoriale. Struttura extraospedaliera di chirurgia. Prime disposizioni.*”
20. Nota esplicativa regionale prot. n. 559112 del 4 agosto 2005.