

A cura dell'Area Scientifico-culturale Galenica Clinica SIFO
con la revisione dell'Area Scientifico-culturale Dispositivi Medici SIFO

e la collaborazione di

RELAZIONE SULL'INADEGUATEZZA DEI DISPOSITIVI MEDICI INSERITI NELL'AVVISO DI SICUREZZA BD® (MPS-18-1209) CONTENENTI SILICONE PER INIEZIONE INTRAOCULARI

L'avviso di sicurezza dell'azienda BD® (MPS-18-1209) riguarda i seguenti Dispositivi Medici:

REF	Descrizione del prodotto
309628	Punta Luer-Lok™ per siringa BD da 1 ml
303172	Luer Plastipak™ BD da 1 ml
305211	Ago di riempimento smussato BD con filtro da 18 G x 1 ½ (1,2 mm x 40 mm) (5 µm)
302809	BD Microlance™ 3 30 G x ½ " 0,3 x 13 mm
304000	BD Microlance™ 3 30 G x ½ " 0,3 x 13 mm

L'avviso segnala che, usando siringhe e aghi contenenti silicone per iniezioni intraoculari, esiste il potenziale rischio di miodesopsia oculare (ossia una non perfetta trasparenza dell'umor vitreo dell'occhio umano), causata dalla deposizione di goccioline di olio di silicone nel corpo vitreo. Qualora le miodesopsie non siano tollerate dal paziente, possono essere rimosse tramite vitrectomia (rimozione del corpo vitreo).

BD® è venuta a conoscenza di altri potenziali rischi associati alle iniezioni intraoculari, come l'endoftealmite (infiammazione dell'interno dell'occhio), che può essere associata all'uso di questi dispositivi medici con silicone, ma non identificata da BD®.

Per ridurre il rischio di miodesopsia dovuta al silicone, di infiammazioni o irritazioni oculari, è preferibile impiegare siringhe ed aghi privi di silicone.

In base alla Farmacopea Europea (Capitolo 2.9.19) e le GMP, le preparazioni sterili oftalmiche devono soddisfare i requisiti previsti per la contaminazione particellare. Tali criteri prevedono meno di 50 particelle con diametro $\geq 10 \mu\text{m}$ e meno di 5 particelle con diametro $\geq 25 \mu\text{m}$ per millilitro. Secondo letteratura scientifica le siringhe lubrificate con olio di silicone potrebbero rilasciare un numero di particelle non idoneo agli standard della Farmacopea Europea^{1,2,3,4}.

Il Capitolo 2.9.19 della Farmacopea Europea indica che la contaminazione da particolato di iniezioni e infusioni è costituita da particelle estranee mobili non disciolte diverse dalle bolle di gas, presenti involontariamente nella soluzione.

Metodo 1B (*Light obscuration particle count test*):

Si applica a preparazioni con contenuto nominale inferiore ai 100 ml.

La preparazione testata supera il test 1B se il numero medio di particelle presenti:

- non supera le 6.000 particelle di dimensioni $\geq 10 \mu\text{m}$ per contenitore;
- non supera le 600 particelle di dimensioni $\geq 25 \mu\text{m}$ per contenitore.

Metodo 2B (*Microscopic particle count test*):

La preparazione testata supera il test 2B se il numero medio di particelle presenti:

- non supera le 3.000 particelle di dimensioni $\geq 10 \mu\text{m}$ per contenitore;
- non supera le 300 particelle di dimensioni $\geq 25 \mu\text{m}$ per contenitore.

Il risultato ottenuto nell'esame di una discreta unione o gruppo di unità per contaminazione particolare non può essere estrapolato con certezza ad altre unità che rimangono non testate.

Secondo invece la monografia 789 della Farmacopea Americana, la soluzione oftalmica dovrebbe essere essenzialmente priva di particelle che possono essere osservate all'ispezione visiva. L'oscuramento della luce e la procedura microscopica per la determinazione del particolato nelle soluzioni oftalmiche sono identiche a quelle per iniezione. La soluzione oftalmica viene prima testata con la procedura di oscuramento della luce (fase 1). Se non riesce a soddisfare i limiti prescritti, deve superare la procedura microscopica (fase 2) con una propria serie di limiti

Conteggio delle particelle di oscuramento della luce (*Light obscuration particle count test*):

	Diametro	
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Numero di particelle	50 per mL	5 per mL

Conteggio delle particelle microscopiche (*Microscopic particle count test*):

Il test microscopico del conteggio delle particelle enumera il particolato sub-visibile, essenzialmente solido, in soluzioni oftalmiche, dopo la raccolta su un filtro a membrana microporosa.

	Diametro		
	≥ 10 µm	≥ 25 µm	≥ 50 µm
Numero di particelle	50 per mL	5 per mL	2 per mL

In base a quanto sopra descritto, si viene a creare un precedente secondo cui ogni siringa, con caratteristiche analoghe a quelle dichiarate da BD, potrebbe potenzialmente dare le stesse problematiche.

Si suggerisce pertanto, in via cautelativa e per garantire la qualità prevista dei preparati oftalmici sterili secondo la Farmacopea Europea, di avviare una procedura per l'acquisto dei seguenti dispositivi medici privi di silicone:

- siringhe da 1ml con gradazione da **0,01 mL**
- tappi per siringa
- dispositivi per il prelievo:
 - perforatore per antiplastici con filtro 0,22 µm per allestimento Bevacizumab;
 - ago filtro 5 µm per allestimento EYLEA® e LUCENTIS®.

Inoltre per quanto riguarda gli aghi per la somministrazione si suggerisce di utilizzare/ acquistare:

- aghi da 30G, lg 13 mm. Tali aghi devono essere atraumatici; devono avere cono a volume morto ridotto e, se possibile, essere senza silicone.

FAQ

In questo breve paragrafo si vuole, in via non esaustiva, rispondere ad alcune domande, opportunamente poste alle case produttrici, relativamente alla specialità EYLEA®, LUCENTIS®, LUXTURNA® e che contengono nel kit, o che necessitano per l'allestimento, la siringa e l'ago Ago di riempimento smussato BD con filtro da 18G x 1 1/2 (1,2 mm x 40 m).

EYLEA®:

D: Nell'avviso di sicurezza si parla anche dell'ago 18G con filtro, necessario al prelievo di EYLEA® dal flaconcino. Questo implica che ovviamente il farmaco non può essere prelevato e quindi utilizzato. Avete delle note in merito?

R. Come è noto l'ago-filtro è confezionato insieme ad EYLEA® nella specialità medicinale confezionata come flaconcino (AIC: 042510026). Serve per aspirare la soluzione dal flaconcino in una siringa monouso, destinata alla somministrazione.

Lo scopo dell'ago-filtro è quello di filtrare potenziali particelle che si potrebbero liberare nella soluzione per l'iniezione intravitreale, in seguito alla perforazione del tappo in gomma.

Il contenuto complessivo di olio di silicone che potrebbe essere rilasciato dall'ago-filtro è trascurabile, e limitato alla cannula di metallo.

Si ricorda che l'ago-filtro NON deve essere usato per la somministrazione intravitreale di EYLEA® e a questo aspetto è dedicato un punto specifico nelle informazioni sul prodotto.

Questo ago-filtro è stato testato per la compatibilità ed utilizzato diffusamente negli studi clinici di fase 2 e 3 e dopo la commercializzazione. Nessun problema di safety rilevante, correlato al silicone, è stato identificato in seguito all'uso dell'ago-filtro confezionato insieme ad EYLEA® nella presentazione in flaconcino. L'uso dell'ago-filtro è considerato dalla American Society of Ophthalmic Registered Nurses (ASORN) come lo Standard of Care (SoC).

Il profilo rischio/beneficio dell'uso dell'ago-filtro confezionato con EYLEA® nella presentazione in flaconcino è favorevole.

D. L'ago filtro può quindi essere utilizzato, sotto la vostra responsabilità per quanto dichiarato, in sicurezza a nonostante l'avviso di sicurezza per prelevare il contenuto del vial di EYLEA®?

R. L'ago filtro può essere utilizzato in sicurezza rispettando le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, dato che è stato testato per la compatibilità con EYLEA® e utilizzato da sempre in tutti gli studi clinici e nella pratica clinica in tutto il mondo, senza che emergessero problemi correlati all'eventuale rilascio di particelle di silicone

D. Per quanto riguarda la somministrazione, rimane l'incognita della siringa e dell'ago che vengono forniti nella confezione di EYLEA®: come bisogna comportarsi, dato che anch'essi sono interessati dall'avviso di sicurezza?

R. Bayer ha sospeso la fornitura del Procedure Pack contenente ago e siringa, entrambi nell'elenco di device oggetto della FSN (Field Safety Notice) di BD. A parte il fatto che dovrebbe essere utilizzato un ago da 30G - ½ pollice, Bayer non raccomanda una specifica marca di aghi da utilizzare con EYLEA® (sia per la formulazione in flaconcino che per la formulazione in siringa preriempita).

Allo stesso modo, Bayer non raccomanda alcuna specifica marca di siringhe da utilizzare con EYLEA® nella presentazione in flaconcino. Per quanto ne sappiamo, non sono disponibili siringhe, aghi o aghi-filtro che siano stati validati clinicamente per l'uso intraoculare dai produttori dei device.

XIMARACT®

D. In riferimento all'avviso di sicurezza in allegato, essendo tali dispositivi inviati con le confezioni del prodotto XIMARACT®, fornito dalla Vostra Azienda, si chiedono indicazioni in merito.

R. A seguito della comunicazione del fabbricante BD Bausch e l'ombra fa presente quanto segue:

- *Il dispositivo medico Il dispositivo medico "Ago di riempimento smussato BD con filtro da 18G x 1 1/2 (1,2 mm x 40 m) 5 µm, che ricevette insieme al medicinale Ximaract deve essere utilizzato esclusivamente per la ricostituzione del medicinale. Nessun altro utilizzo è consentito o approvato;*
- *L'iniezione intracamerale del medicinale Ximaract deve avvenire utilizzando una opportuna cannula, seguendo le istruzioni riportate nel foglietto illustrativo.*

LUCENTIS®, LUXTURNA®, BEOVU®

R. Facendo seguito al quesito relativo ai prodotti oftalmici Novartis associati all'Avviso di sicurezza emesso da Becton Dickinson (BD, MPS-18-1209 – All.1) in linea con quanto comunicato già ad AIFA si comunica quanto segue:

- *BD ha informato Novartis che non sono state apportate modifiche al design, alle specifiche, ai materiali o alla produzione di questi dispositivi medici. Inoltre, l'aggiornamento delle Istruzioni per l'Uso dei prodotti BD non è correlato a nessun nuovo o aumentato segnale di sicurezza rilevato da BD.*
- *La responsabilità di confermare che le siringhe e gli aghi sono appropriati e convalidati per la somministrazione intraoculare spetta al produttore del medicinale, in questo caso Novartis.*

Le seguenti specialità medicinali per uso oftalmico di Novartis sono associate con i dispositivi medici (siringhe, aghi) elencati da BD:

Farmaco	AIC	In commercio in Italia
Lucentis 10 mg/ml soluzione iniettabile – flaconcino + ago filtro	EU/1/06/374/004 – AIC n. 037608054/E	✓
Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile – flaconcino + ago filtro	EU/1/19/1417/002 – AIC n. 048480026/E	✓
Luxturna 5 X 10 ¹² genomi vettoriali/mL Concentrato e solvente per soluzione iniettabile	EU/1/18/1331/001 – AIC n. 047423013/E	✓
Visisure	Dispositivo Medico - Identificativo attribuito dalla banca dati del Ministero della Salute: 127735	✓

- *In conclusione, le valutazioni beneficio-rischio per LUCENTIS®, BEOVU® e LUXTURNA® sono state effettuate costantemente e rimangono positive. I dati supportano l'uso continuato dei dispositivi medici di BD indicati nell'Avviso di sicurezza per la preparazione e la somministrazione delle specialità medicinali per uso oftalmico Novartis secondo gli stampati e i protocolli di sperimentazione clinica approvati.*
- *Nessuna restrizione o modifica ai dispositivi BD elencati è ritenuta necessaria.*

Caratteristiche delle siringhe per iniezione intravitreale più utilizzate a livello mondiale⁽⁵⁾

Publications	Model	Volume	Manufacturer/ Developer	Country of production	Needle	Sterilization method	Residual volume	Release of SO	Specific remarks
Melo et al. (2019c); Wambier et al. (2019)	BD Luer-Lok	1 mL	Becton-Dickinson and Co.	USA	Any; luer-lock	Irradiation	+	+	Provided with aflibercept in some markets; thicker and heavier than average
Melo et al. (2019a); Dias et al. (2020)	BD Plastipak	1 mL	Becton-Dickinson and Co./Becton Dickinson Ind Cir Ltda	Brazil	Any; luer-slip	ETO	+	+	Available in many markets
Melo et al. (2019c)	BD Plastipak	1 mL	Becton-Dickinson and Co.	Spain	Any; luer-slip	ETO	+	+	Available in many markets
Melo et al. (2019a)	BD SafetyGlide	1 mL	Becton-Dickinson and Co.	USA	Staked-in	Irradiation	-	+	Needle safety device; minimal dead space
Melo et al. (2019c)	BD Tuberculin	1 mL	Becton-Dickinson and Co.	USA	Any; luer-slip	ETO/Irradiation	+	+	Available in North America
Melo et al. (2019c)	BD Ultra-Fine	0.3 mL	Becton-Dickinson and Co.	USA	Staked-in	Irradiation	-	+++	Available in many markets; minimal dead space; large amount of SO
Dias et al. (2020)	BD Ultra-Fine II	0.5 mL	Becton-Dickinson and Co.	USA	Staked-in	Irradiation	-	+++	Available in many markets; minimal dead space; large amount of SO
Dias et al. (2020)	Descarpac insulin	1 mL	Descarpac do Brasil/Jiangsu Jichun Medical Devices	China	Any; luer-slip	ETO	+	+++	Available in Brazil; large amount of SO
Melo et al. (2019c)	Exel Comfort Point Insulin	0.3 mL	Exelint International	USA	Staked-in	ETO	-	+	Available in the US; minimal dead space and small amount of SO
Melo et al. (2019c)	Injekt-F	1 mL	B. Braun Melsungen AG	Germany	Any; luer-slip	ETO	+	-	Silicone oil-free; same design as Norm-Ject
Dias et al. (2020)	Injex Stilly Line	0.5 mL	Injex Indústrias Cirúrgicas	Brazil	Staked-in	ETO	-	+++	Available in Brazil; minimal dead space; large amount of SO
Unpublished	Norm-Ject	1 mL	Henke-Sass Wolf	Germany	Any; luer-slip	ETO	+	-	Silicone oil-free; same design as Injekt-F
Melo et al. (2019c)	Omnifix-F	1 mL	B. Braun Melsungen AG	Germany	Any; luer-slip	ETO	+	+	Provided with ranibizumab in some markets
Dias et al. (2020)	Solidor insulin	1 mL	Solidor/Anhui Easyway Medical Supplies	China	Any; luer-slip	ETO	+	+++	Available in Brazil; large amount of SO
Melo et al. (2019a); Dias Jr. et al. (2020)	SR insulin U-100	1 mL	Saldanha Rodrigues Ltda	Brazil	Any; luer-slip	ETO	+	+++	Available in Brazil; large amount of SO
Dias et al. (2020)	SR insulin U-100	1 mL	Saldanha Rodrigues Ltda	Brazil	Staked-in	ETO	-	+++	Available in Brazil; minimal dead space; large amount of SO
Dias et al. (2020)	SR insulin U-100	1 mL	Saldanha Rodrigues Ltda/SR Productos para la Salud S.A.	Paraguay	Any; luer-slip	ETO	+	+++	Available in Brazil; large amount of SO
Melo et al. (2019c)	Terumo Insulin	0.5 mL	Terumo Medical Corporation	USA	Staked-in	Irradiation	-	+++	Available in many markets; minimal dead space; large amount of SO
Unpublished	Zero Residual	0.3 mL	SJJ Solutions	China	Any; luer-slip	ETO	-	+	Minimal dead space without staked-in needle; designed for ophthalmic use

Abbreviations: ETO- ethylene oxide; SO- silicone oil.

Alcune delle siringhe prive di olio di silicone disponibili attualmente e che arriveranno sul mercato⁽⁵⁾

Model	Volume	Manufacturer/ Developer	Country of production	Needle	Sterilization method	Availability in the market	Comments
Injekt-F	1 mL	B. Braun Melsungen AG	Germany	Any; luer-slip	ETO	Retail available	
Norm-Ject	1 mL	Henke-Sass Wolf	Germany	Any; luer-slip	ETO	Retail available	
Plajex	1 mL	Terumo Medical Corporation	Japan	Any; luer-lock	Steam	Available for drug manufacturers as pre-filled syringe	i-coating™ technology on plunger stops to create a silicone oil-free system
Unmarketed	0.2 mL	SJJ Solutions	China/ Netherlands	Any; luer-lock	ETO	Yet unmarketed	Low dead volume, designed for ophthalmic injection
Daikyo Crystal Zenith	0.5 mL	West Pharmaceuticals	Japan/USA	Any; luer-lock	Irradiation/ Steam	Yet unmarketed	Silicone oil-free, lubricant-free, designed for ophthalmic injection

Abbreviation: ETO- ethylene oxide.

^a This table does not mean to include all syringes available in the worldwide market, but those of which the authors became aware.

Bibliografia a supporto

1. *Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration, Annales Pharmaceutiques Françaises (2012) 70, 139–154*
2. *Prospective Study of Silicone Oil Microdroplets in Eyes Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in 3 Different Syringes, Ophthalmol Retina 2020 Jul 28; S2468-6530(20)30306-7*
3. *Silicone Oil Microdroplets and Protein Aggregates in Repackaged Bevacizumab and Ranibizumab: Effects of Long-term Storage and Product Mishandling, Investigative Ophthalmology & Visual Science, February 2011, Vol. 52, No. 2*
4. *Stability Assessment of Repackaged Bevacizumab for Intravitreal Administration, International Journal of Pharmaceutical Compounding Vol. 19 No 1 January-February 2015*
5. *Gustavo Barreto Melo, Natasha Ferreira Santos da Cruz, Geoffrey Guy Emerson, Flávio Atanázio Rezende, Carsten H. Meyer, Susumu Uchiyama, John Carpenter, Hélio Francisco Shiroma, Michel Eid Farah, Maurício Maia, Eduardo Büchele Rodrigues, Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections, Progress in Retinal and Eye Research, Volume 80, 2021.*
6. *Lode, H.E., Gjølborg, T.T., Foss, S. et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. Sci Rep 9, 18021 (2019).*