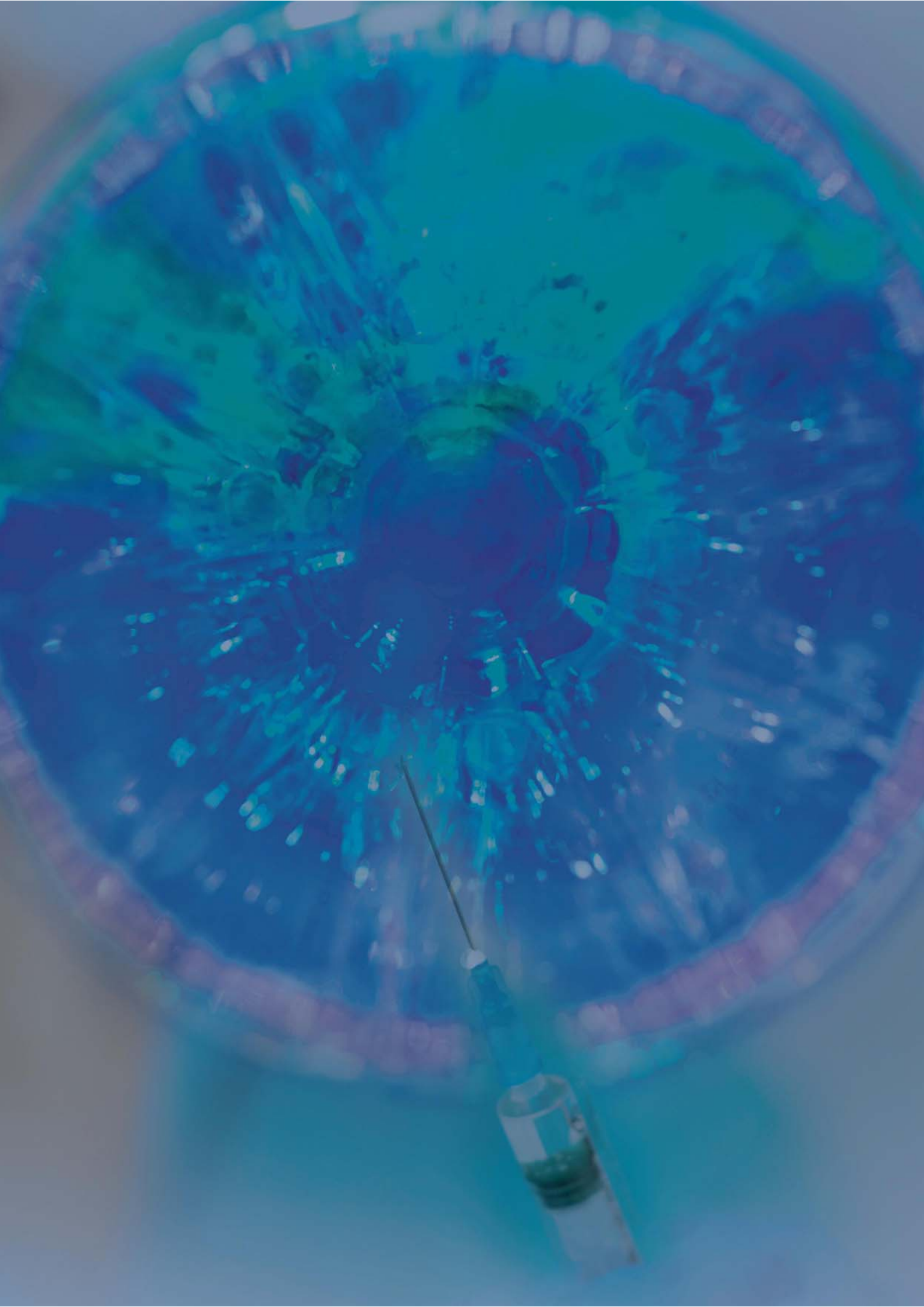


Recomendaciones de elaboración de preparaciones intraoculares

Acuerdo colaboración SERV-SEFH-SEO

Basado documento de consenso SEO-SEFH 3 DOI: 10.7399/fh.10943

Diciembre 2023



1. PRESENTACIÓN

a. INTRODUCCIÓN

Las inyecciones intraoculares de fármacos se han convertido en el procedimiento oftalmológico más frecuentemente realizado en la mayoría de los Servicios de Oftalmología¹. Las indicaciones actuales más habituales son los fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de la neovascularización corio-retiniana y el edema macular de origen diabético o secundario a oclusiones vasculares retinianas. Otros fármacos intraoculares usados en la práctica clínica oftalmológica son los corticoides para tratar el edema macular en cuadros inflamatorios y retinopatía diabética u oclusiones vasculares, antibióticos en infecciones bacterianas o como profilaxis, antivíricos, antifúngicos, activador tisular del plasminógeno (r-tpa) o incluso gases -considerados productos sanitarios- (para el tratamiento del desprendimiento de retina)^{2,3}.

Dado que las inyecciones intraoculares pueden causar eventos adversos graves, como endoftalmitis infecciosa y no infecciosa (inflamatoria), cataratas, hipertensión ocular, hemorragia vítrea o desprendimiento de retina^{2,4}, es esencial el conocimiento adecuado de los fármacos y de los productos sanitarios empleados, así como de las técnicas utilizadas en los diferentes pasos de las inyecciones, para obtener los mejores resultados posibles y minimizar los potenciales riesgos^{2,5}. Actualmente solo Lucentis®⁶ (ranibizumab), Eylea®⁷ (aflibercept) y Beovu®⁸ (brolucizumab) y los corticoides de liberación sostenida (Ozurdex®⁹ e Iluvien®¹⁰) se presentan con una jeringa precargada que facilita su gestión, e inyección evitando una manipulación adicional. El resto de los fármacos de uso intraocular se deben preparar en los Servicios de Farmacia, conforme a unos criterios de calidad que aseguren su efectividad, estabilidad y esterilidad⁵.

Recientemente la comunidad científica ha prestado atención a los siguientes aspectos:

- a las gotas de aceite de silicona (SO) (Figura 1) que liberan las jeringas y las agujas,
- a la presencia de aglomerados proteicos debido a la manipulación y almacenado del fármaco en jeringas,
- al volumen de fármaco que se inyecta con cada aguja y jeringa debido a la existencia de espacios muertos donde se queda retenido el fármaco y que puede conducir a una infradosificación del fármaco^{2,11-30}.



Figura 1. Burbujas de aceite de silicona en cavidad vítrea.

b. METODOLOGÍA

Este documento recoge un consenso entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) y la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) que amplía el “Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas” del año 2018⁵.

El Comité Científico ha estado representado por:

José Ignacio Fernández-Vigo

Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Socio SERV y SEO.

Gonzaga Garay-Aramburu

Servicio de Oftalmología, OSI Bilbao Basurto ESI. Bilbao. Coordinador del proyecto.

Socio SERV y SEO.

Fernando González del Valle

Jefe de Servicio de Oftalmología Área Sanitaria “La Mancha-Centro”. Ciudad Real.

Socio SERV y SEO

Marta Núñez Izquierdo

Servicio de Oftalmología, OSI Bilbao Basurto ESI. Bilbao

Socia SERV y SEO.

Erika Vázquez Cruchaga

Servicio de Oftalmología, OSI Galdakao-Usansolo ESI. Usansolo

Socia SERV.

José María Alonso Herreros

Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia. Coordinador del proyecto.

Socio SEFH

Juan Francisco Márquez Peiró

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Grupo de Productos Sanitarios.

Socio SEFH.

Se llevaron a cabo reuniones grupales en las que se determinaron las necesidades y los objetivos del proyecto y se realizó búsqueda bibliográfica. El Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH actualizó los productos sanitarios utilizados en la preparación de fármacos intraoculares y el Grupo de Farmacotécnica de la SEFH actualizó el listado de los fármacos intraoculares y su periodo de validez fisicoquímica, y se redactaron las recomendaciones generales para la elaboración de las inyecciones intraoculares y para minimizar la liberación de silicona de los productos sanitarios.

El documento fue revisado por evaluadores de la SERV, SEO y SEFH para que propusieran correcciones o nuevas preparaciones.

Tras realizar las correcciones oportunas y actualización con la última bibliografía el documento fue avalado por las sociedades SERV, SEO Y SEFH en el marco de los acuerdos de colaboración establecidos.

c. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

Los objetivos de este documento son:

1. Enumerar los diferentes productos sanitarios disponibles en la actualidad y que pueden ser utilizados para el almacenado e inyección de los diferentes fármacos de uso intraocular (Anexo 1).
2. Establecer qué medicamentos y en qué condiciones tienen suficiente evidencia, tanto galénica como clínica, para ser almacenados y utilizados fuera de ficha técnica cubriendo las lagunas terapéuticas más frecuentes, y así facilitar la elaboración de protocolos asistenciales en los centros sanitarios (Anexo 2).
3. Establecer una serie de recomendaciones generales para la elaboración de inyecciones intravítreas que estandaricen y faciliten su preparación y que aumenten la seguridad del procedimiento (Anexo 3).
4. Establecer una serie de recomendaciones específicas en la elaboración, almacenado, transporte y administración de dichas inyecciones con el fin de minimizar la presencia de aceite de silicona o agregados proteínicos intraoculares y reducir al máximo el riesgo de complicaciones por otras causas durante la inyección (Anexo 4).

2. PRODUCTOS SANITARIOS PARA VÍA INTRAOCULAR

En el fraccionamiento, elaboración y administración de medicamentos y otras sustancias por vía intraocular, es esencial la utilización de productos sanitarios (PS). Entre los PS que se utilizan en estos procesos podemos encontrar agujas, filtros y jeringas de uso habitual en la elaboración y administración de medicamentos. Sin embargo, no todos estos productos son adecuados para su utilización por vía intraocular; por lo que resulta esencial conocer los aspectos que se recomiendan que cumplan para reducir los problemas de seguridad derivados del uso de estos PS.

Esta necesidad de PS específicos para esta vía de administración, o más acordes a las características ideales que se recomienda que tengan, ha hecho que en los últimos años se hayan ido introduciendo en el mercado agujas y jeringas para el uso intraocular. Además, se dispone también de productos que facilitan la administración intravítrea de medicamentos y otros de ayuda a la dosificación de estos, aspecto esencial dado el reducido volumen que se maneja y el alto coste de los fármacos, mejorando así la eficiencia del proceso y la seguridad del paciente.

Así, es necesario conocer las características específicas ideales de cada uno de estos PS, en particular de jeringas y agujas, de acuerdo con los requisitos y necesidades para estas vías de administración.

No obstante, para la selección de estos PS es necesario tener en cuenta ciertos aspectos generales que comentaremos antes de profundizar en los requisitos específicos para agujas y jeringas.

Aspectos generales de los PS a considerar

Uno de los aspectos a considerar es que el PS a utilizar debe ser conforme con la legislación europea y nacional vigente. Así, la normativa vigente que regula los PS en España y Europa son el Reglamento 2017/745³¹ y el Real Decreto 192/2023³², donde se describen los aspectos que los PS deben cumplir para su introducción en el mercado y puesta en servicio, los requisitos para la evaluación de la conformidad y obtención del marcado CE, así como aspectos relativos al seguimiento postcomercialización o al sistema de vigilancia de PS. Para ello la información que se puede solicitar es:

- Declaración CE de conformidad.
- Etiquetado del PS con marcado CE.
- Confirmación de comunicación a registro de comercialización de la AEMPS.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el PS tenga entre su finalidad prevista el uso intraocular y/o intravítreo, o al menos, en caso de no describirse las vías para las que se pueden utilizar, que no esté esta vía contraindicada. Para ello se debe consultar las Instrucciones de uso (IFU) que son un documento que recoge la información facilitada por el fabricante para informar al usuario sobre la finalidad prevista de un producto, su uso correcto y las precauciones que deban tomarse. A estos efectos, la finalidad prevista de un PS es el uso al que se destina un producto según los datos facilitados por el fabricante en el etiquetado, en las IFU o en el material o las declaraciones de

promoción o venta, y según lo indicado por el fabricante en la evaluación clínica. Por tanto, es esencial que se verifique este aspecto a la hora de seleccionar un PS para estos procesos.

Por todo ello, para los PS destinados a la preparación, fraccionamiento y administración de sustancias por vía intravítrea/intraocular, se recomienda que cumplan con los siguientes aspectos generales:

- Disponer de marcado CE, que evidencia que el producto es conforme para ser comercializado en el territorio de la UE.
- Tener reconocido el uso intravítreo/intraocular entre su finalidad prevista, o en su defecto o descripción general sin especificar vías de administración, que no esté contraindicado este uso en las IFUs.
- Conocer la composición del PS, en particular la presencia de lubricantes u otras sustancias que se puedan ceder fácilmente o liberar, como por ejemplo el aceite de silicona, oleamida, etc.
- Mínimo espacio muerto para reducir o evitar la pérdida innecesaria de producto a administrar.
- Cono luer-lock para evitar desconexiones accidentales durante la manipulación.

Aspectos específicos para jeringas

Utilizadas para la aspiración e inyección de fluidos (medicamentos, productos sanitarios, etc). La norma UNE-EN ISO 7886:2018 establece los requisitos que deben cumplir, con la excepción de las jeringas de insulina que siguen otra norma UNE (ISO 8537). Para ello, estos PS se pueden utilizar con agujas hipodérmicas (conformes con la norma ISO 7864)³³.

Las jeringas tienen diferentes partes, entre las que podemos destacar las siguientes (Figura 2):

- Cilindro, o cuerpo de la jeringa, que es la parte que actúa como reservorio del líquido o fluido a aspirar o administrar. Contiene la escala volumétrica y la capacidad nominal de la jeringa.
- Émbolo, parte de la jeringa para aspirar o administrar fluidos, al hacer que avance o retroceda la junta de estanqueidad.
- La junta de estanqueidad del émbolo o junta, que es el componente conectado al extremo distal del émbolo y que permite el sellado del extremo abierto del cilindro de la jeringa.

Atendiendo a estos tres componentes básicos, podemos diferenciar entre jeringas de dos piezas, formadas por un cilindro y un émbolo, y las de tres piezas, donde además tendríamos una junta de estanqueidad. En estas últimas, el émbolo y la junta de estanqueidad son dos componentes diferenciados y, en general, de materiales diferentes.

El cono de acoplamiento o cono, puede ser de tipo luer o de tipo luer-lock, permitiendo estos últimos una conexión más segura de la jeringa a otros dispositivos al evitar desconexiones accidentales y salida del líquido a administrar o transferir.

Con respecto a los materiales que las componen, las jeringas suelen estar fabricadas de diferentes componentes plásticos, como polipropileno, y también existen algunas de vidrio. Es importante saber el material de cada componente de la jeringa para evitar problemas de estabilidad con la sustancia que contiene, y posibles riesgos para los pacientes.

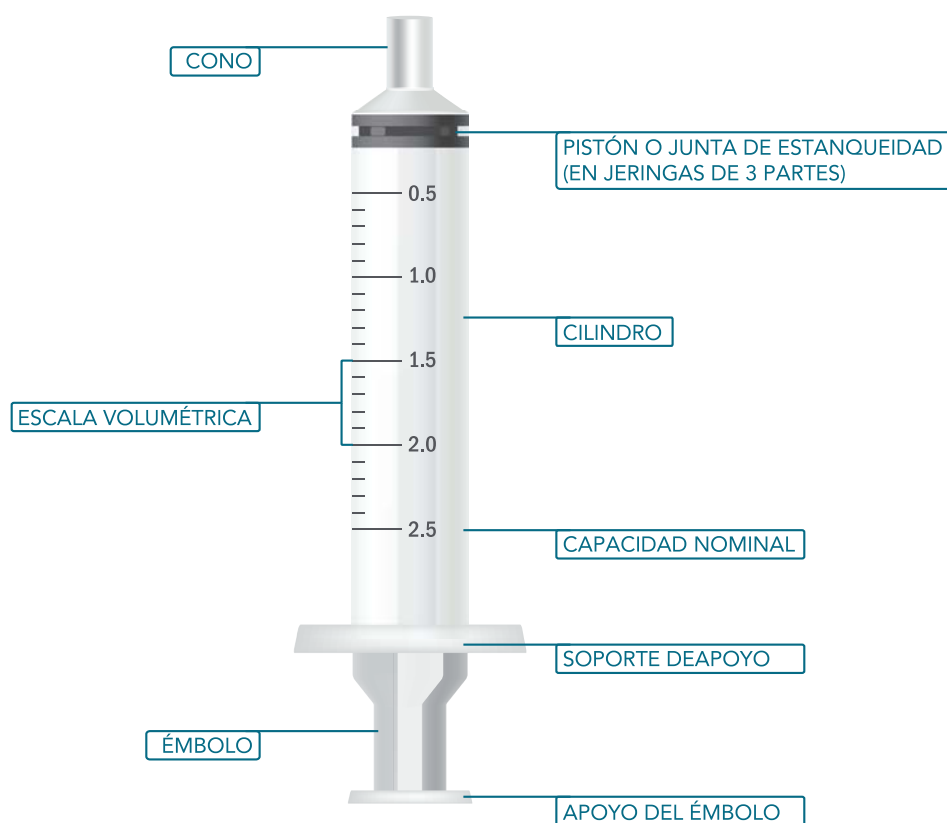


Figura 2. Partes básicas de una jeringa.

Para facilitar el movimiento del émbolo, las jeringas suelen llevar en el cilindro un recubrimiento interno con sustancias lubricantes. Se suelen utilizar principalmente siliconas y amidas de ácidos grasos, entre otros tipos de sustancias. Debido a su uso sanitario, cualquier sustancia utilizada debe cumplir con los requisitos establecidos en farmacopeas, ya sea la farmacopea nacional o europea. Para minimizar el riesgo de transferencia de estos lubricantes al fluido que contiene la jeringa, se han establecido unos límites en la cantidad de lubricante que se puede aplicar, tanto en los casos en los que el lubricante se aplica a la superficie interior del cilindro, como cuando este se incorpora a la formulación del polímero del que está fabricando el cilindro de la jeringa. En primer caso, los fabricantes suelen aplicar cantidades inferiores a los $0,25 \text{ mg/cm}^2$ del área de superficie interior en contacto con el fluido a administrar, de modo que, en general se estima que, para una jeringa típica de 1 ml, la cantidad de silicona suele ser de entre $100\text{-}800 \text{ }\mu\text{g}$, pudiendo llegar en algunos casos a los $1000 \text{ }\mu\text{g}$ ³⁴.

El problema de los lubricantes es que pueden liberarse y cederse al contenido de la jeringa pudiendo causar problemas de compatibilidad, además de problemas de seguridad en el paciente. Un ejemplo claro de esto son los casos de partículas de aceite de

silicona que se han encontrado en ojos de pacientes tras la administración intravítrea de medicamentos en las que se han usado jeringas y agujas con este lubricante^{2,11-25}. Dounce SM y cols²³, encontraron que esto mismo sucede con jeringas que usan otro tipo de lubricante como la oleamida, desconociéndose el impacto que esto puede tener a nivel clínico. Debido a esto se han diseñado sistemas de lubricación con menor cantidad de lubricante y de más difícil cesión, así como jeringas sin lubricante para eliminar este riesgo. Las jeringas de ciclo-olefinas sin lubricante se asocian a una menor liberación de partículas al interior de la jeringa y a la menor formación de agregados proteicos. Además del tipo de jeringa que se utiliza, hay una serie de operaciones y actuaciones que se deben tener en cuenta para minimizar la liberación del lubricante (ver anexo 4) que pueda contener la jeringa.

Otro aspecto que considerar en la administración intravítrea de sustancias es el espacio muerto o volumen residual de la jeringa^{2,16,18,23,29}. Dado que se utilizan volúmenes muy pequeños y medicamentos de alto coste, a mayor espacio muerto, más residuo queda atrapado en la jeringa sin poder administrarse o transferirse y se pierde parte del fármaco. La norma ISO 7886:2018³³ establece que, para jeringuillas con capacidad nominal inferior a 2 ml, el volumen residual máximo debe ser de 0,07 ml, sin embargo, puede interesar tener un menor volumen de espacio muerto para una mayor eficiencia en el proceso. Hay que tener en cuenta que en caso de que la jeringa tenga un lubricante que pueda cederse, a mayor espacio muerto hay menor riesgo de que el lubricante cedido al líquido se administre al paciente al quedar atrapado en este espacio de la jeringa.

Aspectos específicos para agujas

Son PS formados por un pabellón, habitualmente de material plástico, y un tubo, generalmente de acero (Figura 3). La norma ISO 7864:2017 establece los requisitos a cumplir por parte de las agujas hipodérmicas estériles de un solo uso, previstas para inyectar o aspirar fluidos.

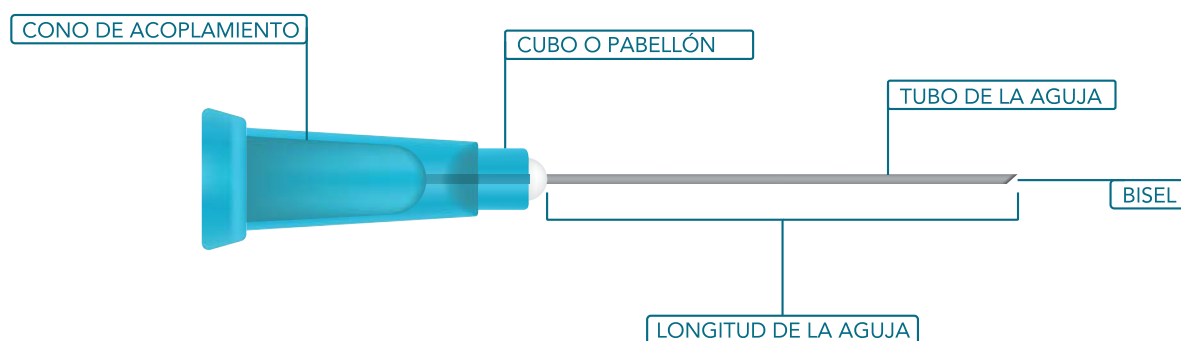


Figura 3. Ejemplo de aguja hipodérmica típica

El tamaño de las agujas hipodérmicas se identifica por el diámetro exterior y por la longitud del tubo de la aguja, ambas medias en milímetros (mm). Por ejemplo, podemos tener una aguja 0,8x40 mm. Además, es habitual que el diámetro externo se exprese también en gauges (G) y que la longitud del tubo venga expresada en pulgadas, separadas ambas cifras entre sí por un símbolo "x". En este caso, hay que tener en cuenta que

a mayor número G, menor es el calibre y, por tanto, la aguja es más fina. El diámetro exterior nominal de las agujas viene identificado por un código de color (ISO 6009:2016), que se muestra en el envase unitario de la aguja y/o a una parte de la misma, generalmente el pabellón o el protector de esta. En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos del código de color asociado al diámetro externo del tubo de la aguja:

Diámetro externo en "mm"	Calibre (G)	Color
0,18	34	Anaranjado
0,2	33	Negro
0,23	32	Verde oscuro
0,25	31	Blanco
0,3	30	Amarillo
0,33	29	Rojo
0,36	28	Verde azulado
0,4	27	Gris medio
0,45	26	Marrón
0,5	25	Anaranjado
0,55	24	Púrpura medio
0,6	23	Azul oscuro
0,7	22	Negro
0,8	21	Verde oscuro
0,9	20	Amarillo
1,2	18	Rosa
1,6	16	Blanco
2,1	14	Verde pálido

Tabla 1. Ejemplo de codificación por colores de las agujas según su diámetro externo.

Así, la elección del tamaño de la aguja es un aspecto esencial en el caso de la administración de sustancias por vía intravítrea, recomendándose utilizar agujas de 30G e incluso de calibre menor (31-33G).

Para agujas con un mismo diámetro externo, podemos encontrar pequeñas diferencias en su diámetro interno. Esto tiene sus implicaciones en la aplicación de la fuerza necesaria para la administración de un fluido, pudiendo ser un aspecto relevante para determinadas situaciones como la administración intravítrea de sustancias. Por tanto, el diámetro interno es una dimensión también a tener en cuenta a la hora de la selección de la aguja a utilizar. En este caso, si bien no se da esa información de forma nominal en el etiquetado de las agujas, sí que podemos tener referencia sobre el espesor de la pared del tubo de la aguja. Así, podemos tener agujas con pared regular, delgada, extra-delgada o ultra-delgada. El fabricante, opcionalmente, puede indicar esto en el etiquetado mediante las siglas RW (pared regular), TW (pared delgada), ETW (pared extra delgada) o UTW (pared ultradelgada). A pared más fina, para un mismo diámetro exterior, tendremos un mayor diámetro interno y, por tanto, será necesaria una menor fuerza de aplicación para la administración de un fluido.

El tubo de la aguja suele estar lubricado para facilitar la penetración en los tejidos, debiendo ser, al igual que los lubricantes utilizados en las jeringas, sustancias que cumplan con la farmacopea española o europea. Un ejemplo de lubricante utilizado en agujas es el polidimetilsiloxano. También en las agujas hay una cantidad máxima de lubricante a utilizar en la norma UNE-EN ISO específica para agujas hipodérmicas. En este caso, no debe ser superior a 0,25 mg por cm² de superficie lubricada del tubo de la aguja.

La punta de la aguja tiene un bisel, debiendo estar afilada y sin ninguna rebaba, arista o defecto que puedan dañar los tejidos. Existen también agujas romas (con bisel 45°) destinadas a su utilización en la extracción de sustancias de viales y ampollas. De este modo se intenta reducir, entre otros aspectos, la generación de partículas por fragmentación del tapón de cierre de los viales cuando la punta de la aguja penetra en ellos. Algunas de estas agujas pueden incluir en el pabellón un filtro para evitar el paso de partículas que se hayan podido arrastrar en estas operaciones.

Otros aspectos que se deben tener en cuenta es el cumplimiento de la norma relativa a la protección frente a lesiones corto-punzantes, siempre que no sea este sistema una dificultad para la administración de la sustancia, teniendo en cuenta la vía de administración considerada. En caso de seleccionar agujas sin estos sistemas de seguridad, se deben establecer en los centros sanitarios procedimientos validados para minimizar el riesgo para el usuario y/o paciente y cumplir con la normativa correspondiente.

Otros PS de interés en la administración de medicamentos vía intraocular

Dispositivos para ajustes de volumen: dado el pequeño volumen que se utilizan en el fraccionamiento y elaboración de preparados destinados a la administración intravítrea, se han diseñado PS específicos que permiten un mejor ajuste de los volúmenes, reduciendo la pérdida de sustancia y con ello optimizando los costes. Un ejemplo es el producto Microlite Dosing Syringe, fabricado por Congruence Medical Solutions LLC, EEUU³⁵.

SJJ Solutions³⁶ ha diseñado también dispositivos de asistencia para el llenado de jeringas, teniendo por ejemplo el Zero Residual™ Bubble Adapter, que permite la carga desde un vial usando una aguja con filtro y la posterior dosificación del volumen extraído en jeringas sin espacio muerto, evitando así la presencia de aire en la jeringa.

Asistencia a la administración: Se trata de PS que facilitan el posicionamiento del ojo para la punción y administración de sustancias por esta vía. Algunos ejemplos de estos productos son el producto Precivia o Invitria³⁷ (FCI Ophthalmic, EEUU), que facilita la aplicación intravítrea mediante un pinchazo valvulado, tanto para pacientes fáquicos como pseudofáquicos, el Sp-Eye³⁸ (Surgitrac Instruments, UK), que combina un sistema de guía para la punción con una aguja 30G, o la guía Malosa³⁹ cuyo objetivo es disminuir el discomfort y la ansiedad del paciente.

Filtros: para evitar la transferencia de partículas al retirar un volumen de medicamento de un vial o de una ampolla. Se debe considerar la naturaleza del medicamento o sustancia a filtrar y el material del filtro para evitar problemas de compatibilidad que puedan afectar al preparado. Podemos encontrar filtros de disco de diferentes tamaños de poro, y también filtros incorporados a agujas.

3. ANEXOS

ANEXO 1: PRODUCTOS SANITARIOS DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD Y QUE PUEDEN SER UTILIZADOS PARA EL ALMACENADO E INYECCIÓN DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS DE USO INTRAOCULAR

DENOMINACIÓN	FABRICANTE / PROVEEDOR	COMPOSICIÓN	LUBRICANTE	ESPACIO MUERTO
Jeringa Nipro 1ml 3 piezas Código: SY3-1SC-EC (luer) Código: SY3-1LC-EC (luer-lock) FP: Uso general de las jeringuillas, excepto el uso en bomba de inyección	Nipro Medical Europe / Nipro Medical Spain SL www.nipro-group.com	Cilindro: polipropileno Émbolo: polipropileno Junta: poli-isopreno.	Aceite silicona.	≤0,07 ml ^b
Jeringa Nipro 2 ml 2 piezas, luer Código SY2-2SC-EC FP: Uso general jeringuillas, para uso inmediato tras su carga		Cilindro: copolímero polipropileno-etileno Embolo: polietileno Libres de DEHP, BPA, PVC y látex.	Sin aceite de silicona.	<0,055 ml
Jeringa Precision Nipro 0,3 ml 3 piezas, L-L Código: SYPR-03-3108-EID (c/ aguja 31G, 8 mm) Código: SYPR-03-ETW-EID (c/ aguja ETW 31G, 8 mm) FP: Uso general de las jeringuillas, excepto el uso en bomba de inyección		Cilindro: polipropileno Émbolo: poli-isopreno Junta: estireno termoplástico Libres de DEHP, BPA, PVC y látex.	Aceite silicona.	0,0011 ml
Zero Residual 0.3 ml, 3 piezas, luer-lock^a Escala 0,01mL, empezando en 0,05 ml FP: Ocular, intraocular e intravítrea.	SJJ Solutions BV, Países Bajos https://sjjsolutions.com/ info@sjjsolutions.com	Cilindro y Émbolo: polimetacrilato de metilo (PMMA)-Zylar 960 Junta: Elastomero termoplástico (TPE)-Versaflex HC2110-57B.	Aceite de silicona - Dow Corning 360 (poli dimetilsiloxano) 1000 CST.	<0,003 ml
Zero Residual 0,2 ml, 3 piezas, luer-lock^a Escala 0,01ml, empezando en 0,05 ml FP: Ocular, intraocular e intravítrea	HMC (IMEX) Telef 96003896 Info@hmccheallt.es		No.	<0,003 ml

Jeringa Omnifix-F 1 ml 3 piezas, tipo LDS Código: 9161406V (luer) / 9167006V (luer-lock) FP: aspiración e inyección de fluidos a través de diferentes vías. No incluye vía intravítrea. Graduación: 0.01 mL	B. BRAUN Tel.: (+34) 935866200 www.bbraun.es	Cilindro: polipropileno Émbolo: poliisopreno sintético Libres de DEHP, BPA, PVC y látex.	Aceite de silicona.	≤0,01 ml
Jeringa Omnican 1 ml 3 piezas, tipo LDS, con aguja 30G x ½" (0,3 x 12 mm). Código: 9161502S FP: aspiración e inyección de fluidos a través de diferentes vías. No incluye vía intravítrea. Graduación: 0.01 mL				≤0,01 ml
Jeringa Injekt-F luer 1 ml 2 piezas, tipo LDS Código: 9166017V FP: aspiración e inyección de fluidos a través de diferentes vías. No incluye vía intravítrea. Graduación: 0.01 mL	Henke Sass Wolf GbmH, Alemania https://www.henkesasswolf.de	Cilindro: polipropileno Embolo: polietileno Libres de DEHP, BPA, PVC y látex.	No.	≤0,01 ml
Jeringas tuberculina HENKE-JECT® 1 ml, 2 piezas, tipo LDS Códigos: 63-2001 (4010.200V0) FP: administración de tuberculina		Cilindro: polipropileno Émbolo: polietileno sin látex ni aceite de silicona.	No.	≤0,07 ml ^b
Jeringa TSK HSW Norm Ject 1 ml, 2 piezas, luer, LDS Código: 53548-001 FP: Inyectar o aspirar líquidos del cuerpo. Graduación: 0.01 ml	VWR International Eurolab, S.L. Tel.: 902 222 897 ext. 1 soporte.tecnico.es@vwr.com https://es.vwr.com/store/product/7202058/jeringas-2-piezas-norm-ject	Cilindro: polipropileno Émbolo: polietileno Sin látex, estireno ni DEHP.	Oleamida.	≤0,07 ml ^b
Jeringa Soft-ject 1 ml 3 piezas, L-L, LDS Código: 8300018745		Cilindro: polipropileno Émbolo: poli-isopreno Junta: goma de poli-isopreno Sin látex, ni DEHP.	Aceite de silicona.	≤0,07 ml ^b

Jeringa Terumo 1 ml, 3 piezas, luer Código: MDSS01SE		Cilindro: polipropileno Émbolo: polipropileno Junta: Poliisopreno	Aceite de silicona.	≤0,07 ml ^b
Plajex (i-coating) 0,5 y 1 mL, LL	Terumo Europe NV, Bélgica https://www.terumo-europe.com/en-EMEA	Cilindro: Polímero de ciclo-olefinas (COP) Émbolo: polipropileno Junta: i-coating	No. Recubrimiento i-coating™.	0,010-0,015 ml
Plajex 0,5 y 1 ml, LL Opciones sin aceite de silicona		Cilindro: Polímero de ciclo-olefinas (COP) Émbolo: polipropileno Junta: Clorobutilo	No. Recubrimiento i-coating™.	0,010-0,015 ml
Vitreject 1 ml LDS (Low dead space) Uso intracameral e intravítreo Cono luer-slip y luer-lock		Cilindro: Polipropileno Émbolo: Polietileno (HDPE) Junta: Blue Ink Titanium Dioxide	Sin silicona. Con Oleamida en el cilindro.	≤0,023 ml
Vitreject 1 ml (Standar dead space) Uso intracameral e intravítreo Cono luer-slip y luer-lock	Ocuject LLC, EEUU https://ocuject.com/product/vitreject-ophthalmic-syringe/support@ocuject.com	Cilindro: Polipropileno Émbolo: Polietileno (HDPE) Junta: Blue Ink Titanium Dioxide	Sin silicona. Con Oleamida en el cilindro.	≤0,023 ml
Daiko Crystal Zenith Ophthalmic 0.5 ml, L-L FP: uso intravítreo	West Pharmaceutical, EEUU https://www.westpharma.com/products/prefillable-systems/daikyo-syringe-systems/luer-lock-syringes	Polímero de ciclo-olefinas (COP) y recubrimiento con fluoropolímero FLUROTEC®	No.	≤0,07 ml ^b
Jeringa FORTUNA® OPTIMA® No estériles. Se deben esterilizar en Autoclave. Código: 612-0311	VWR International Eurolab, S.L. Tel.: (+34) 902 222 897 ext. 1 sopORTE.tecnico.es@vwr.com https://es.vwr.com/store/product/573163/syringes-fortuna-optima	Durobax® (vidrio de borosilicato)	No.	≤0,07 ml ^b
StaClear (sin aguja) 0.25 ml Cono luer-slip (SC250LS) y luer-lock (SC250LL) Uso intravítreo ⁴⁰	TriboFilm Research, Inc, EEUU info@tribofilmresearch.com	Cilindro: Polipropileno Émbolo: Polietileno (HDPE) Junta: Poli-isopreno Aguja: 304 Stainless Steel con cono de Polyethylene	Aceite silicona (entremezclado en cilindro para reducir su liberación).	≤0,07 ml ^b
StaClear 0.25 ml (con aguja 31G - 0.26 x 8 mm) SC250AN Uso intravítreo ⁴⁰				≤0,07 ml ^b

^a Forman parte del sistema Zero Residual Concept, que incluye varios componentes para la carga de la jeringa sin presencia de burbujas de aire, lo que reduce la liberación de silicona en las versiones que contienen algo de este lubricante; ^b límite según ISO 7886-1 para jeringas de 1 mL;

FP: finalidad prevista; LDS: Bajo espacio muerto; L-L: luer-lock

AGUJAS

NOMBRE DEL PRODUCTO Y REFERENCIAS	PROVEEDOR y mail	LUBRICANTE CON SILICONA	ESPACIO MUERTO
Zero Residual 30-33G x 9 mm / 30G x 13 mm^a FP: uso intravítreo.	SJJ Solutions, https://sjjsolutions.com/	No.	Sin información.
Zero Residual con filtro^a FP: Carga de medicamentos a jeringa.		No.	Sin información.
Vitreject 31G x 5.5 mm y 33G x 5,5 mm FP: uso intravítreo.	OcuJect, LLC, EEUU https://ocuject.com/	Sí. Entre 60-70% menos de cantidad que otras agujas.	Sin información.
SteriCap Mini Needle 33G x 5.5 Código: PN0404-01 Uso intravítreo. Se adapta a jeringas luer y L-L.			Sin información.
Ocusafe 31G x 13 mm y 33G x 13 mm FP: Uso intravítreo ⁴¹ .			Sin información.
TSK agujas (cono LDS) 33G y 30 G x 9-13 mm LDS-33009-100 / LDS-33013-100 / LDS-30013I-100/ LDS-30009I-100 FP: intravítreo e intraocular.	TSK Laboratory Europe, Países Bajos europe@tsklab.com	Sí.	≤0,07 ml
TSK invisible 34G (0.2x9 mm) LDS-02009-100 FP: oftalmología.			≤0,07 ml
Agujas Kipic 30G-32G x 13 mm / 32G x 8 mm KIPIC30G13, KIPIC32G13, KIPIC32G08 FP: Para mesoterapia, pero se indica el uso intravítreo.	Aesthetic Group, Francia https://www.aesthetic-group.fr/es/	Sin información.	Sin información.

ANEXO 2: PERIODO DE VALIDEZ FISICOQUÍMICA DE PREPARACIONES INTRAVITREAS MÁS USUALES

Uso	Fármaco	Periodo de validez	Condi- ciones	Material jeringas	Referencia	Grado de evidencia (WWW.STABI-LIS.ORG)
biológicos	Bevacizumab 25 mg/ml	180 d	2-8°C	Policarbonato Polipropileno	Khalili, H., Sharma, G., Froome, A. et al. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. Eye 29, 820–827 (2015). https://doi.org/10.1038/eye.2015.28 http://www.nature.com/eye/journal/v29/n6/abs/eye201528a.html	A+
	Ranibizumab 0,5 mg/0,05 ml	28d	2-8°C	Plástico (no especificado)	Cao S, Cui J, Matsubara J, Forooghian F.Long-term in vitro functional stability of compounded ranibizumab and aflibercept.Can J Ophthalmol. 2017 Jun;52(3):273-276.	
	Aflibercept 2 mg/0,05 ml	28d	2-8°C	Plástico (no especificado)		
	Faricimab	24 horas	2-8°C	Policarbonato Polipropileno	Comunicación del laboratorio.	
		37d	4°C	Policarbonato	Jørstad, Ø.K., Foss, S., Gjølberg, T.T. et al. Pharmaceutical compounding and storage of faricimab in a syringe for intravitreal injection do not impair stability and bi-specific binding properties. Int J Retin Vitr 9, 65 (2023). https://doi.org/10.1186/s40942-023-00507-3 .	
	ALTEPLASA INYECCION INTRAVITREA 25 mcg/0,1 ml	365 d	-70°C	Plástico (no especificado)	Jaffe GJ, Green GD, Abrams GW. Stability of recombinant tissue plasminogen activator. Am J Ophthalmol. 1989 Jul 15;108(1):90-1. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73272-6. PMID: 2502019.	

antiinfecciosos	Cefuroxima 1 MG/0,1 ML	120 d	-21°C	Plástico (no especificado)	Fleury-Souverain S, Sadeghipour F, Bonnabry P. Development of ready-to-use cefuroxime syringes for use in ophthalmology. European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice. 2014;21(1):34-8. http://ejhp.bmj.com/content/21/1/34.abstract	A+
		365d	-20°C	Polipropileno	Feutry F, Simon N, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Décaudin B, Labalette P, Odou P. Stability of 10 mg/mL cefuroxime solution for intracameral injection in commonly used polypropylene syringes and new ready-to-use cyclic olefin copolymer sterile vials using the LC-UV stability-indicating method. Drug Dev Ind Pharm. 2016 Jan;42(1):166-174. doi: 10.3109/03639045.2015.1038273. Epub 2015 May 26. PMID: 26006333. https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1038273	B
		21 días	2-8°C			
	Ceftazidima 2mg/0.1ml	168 d	-20 °C	Polipropileno	Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, Lu P, Wayman LL, Recchia FM, Sterenberg P Jr. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. Retina. 2011 Jul-Aug;31(7):1316-22. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820039af. PMID: 21358364.	
	Vancomicina 1 mg/0.1 mL					
	Moxifloxacin 160 µg/0.1 mL					
	Amikacina 100-400 mcg/0.1 ml	84d	2-8°C	Plástico (no especificado)	Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. J Clin Pharm Ther ; 20: 319-325. 1995	B
		168d	-20 °C			
	Clindamicina 5mg/ml o 10mg/ml	68d	-10°C	PVC	Das Gupta V, Parasrampur J, Bethea C, Wright W. Stability of clindamycin phosphate in dextrose and saline solutions. Can J Hosp Pharm ; 42: 109-112. 1989 Monographie - Clindamycin phosphate - Stabilis 4.0	A
		54d	5°C			

antiinfecciosos	Ganciclovir 200mcg/0.1ml 400mcg/0.1ml	185d	2-8°C	polipropileno	Guichard N, Bonnabry P, Rudaz S, Fleury-Souverain S. Long-term stability of ganciclovir in polypropylene containers at room temperature. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2019;25(2):303-308. doi:10.1177/1078155217732629.	A
	Foscarnet 1200mcg/ml	30d	5°C	PVC	Woods K, Steinmann W, Bruns L, Neels JT. Stability of foscarnet sodium in 0.9% sodium chloride injection. Am J Hosp Pharm. 1994 Jan 1;51(1):88-90. PMID: 8135266.	C
	Voriconazol 0,5 mg/ml 0,1 mg/ml	11d	2-8°C	PVC	Adams AI, Morimoto LN, Meneghini LZ, Bergold AM. Treatment of invasive fungal infections: stability of voriconazole infusion solutions in PVC bags. Braz J Infect Dis. 2008 Oct;12(5):400-4. doi: 10.1590/s1413-86702008000500011. PMID: 19219280.	B
		45d	-20 °C	Plástico (no especificado)	McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013, Pag. 236	
Corticoides	Dexametasona 400mcg/0.1ml	22d	25°C	polipropileno	Lau DW, Law S, Walker SE, Iazzetta J. Dexamethasone phosphate stability and contamination of solutions stored in syringes. PDA J Pharm Sci Technol. 1996 Jul-Aug;50(4):261-7. PMID: 8810842. Gupta VD. Chemical stability of dexamethasone sodium phosphate after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes. Int J Pharm Compound ; 6: 395-397. 2002 McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013, Pag. 236(**).	

(**) No se disponen de estudios de estabilidad de calidad en las concentraciones y forma de uso descrita para administración intravítrea, aunque la mayoría de los autores consideran que el periodo de validez recomendado es una extrapolación adecuada a lo obtenido por los trabajos originales citados.

Para detalles concretos de la técnica de preparación se recomienda consultar:

PN Fórmulas Magistrales (sefh.es)

<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FormOfTa/FormMagisOftalmicaAntiinfecciosa.pdf?ts=20231124092450>

ANEXO 3: RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRAOCULARES

Se recomienda leer la ficha técnica de los fármacos, revisar las instrucciones del fabricante (IFU) de los productos sanitarios y materiales a utilizar en las inyecciones intraoculares y se comprobará siempre que el material utilizado durante la preparación es compatible con las sustancias a manipular.

3.1. LUGAR DE PREPARACIÓN

- La regulación a este respecto varía mucho entre diversos países.⁴² En EEUU no se especifican requerimientos especiales en las salas donde se preparan. En Europa, desde la resolución CM/ResAP (2011)¹⁴³, y en España desde la publicación de la GBPP⁴⁴ las preparaciones intravítreas se deben realizar bajo flujo laminar (CFL, Cabinas clase A según la UE equivalente a clase ISO 5 según la UNE-EN ISO 14644-1). Al tratarse de preparaciones a partir de productos estériles esta cabina podría estar en un entorno clase C equivalente a ISO 7. Una alternativa podría ser realizar la preparación en un aislador (interior clase A) en entorno clase D.
- Aunque están documentados accidentes y negligencias en la preparación centralizada de medicamentos, estudios poblacionales a nivel internacional indican que la incidencia de endoftalmitis secundarias a la administración intravítrea son menos frecuentes en las preparaciones realizadas en los Servicios de Farmacia que en las preparadas en las unidades clínicas⁴⁵.
- La preparación de una medicación intravítrea en una unidad clínica, en un entorno no clasificado, debería considerarse una situación excepcional, justificable cuando no existan otras alternativas para una adecuada atención al paciente.
- En zonas limpias debe minimizarse la presencia de materiales que puedan desprender fibras, por lo que se recomienda uso de paño estéril en lugar de gasas.

3.2. PRODUCTOS SANITARIOS Y MATERIALES

En el anexo 1 se muestra un listado de jeringas, agujas y productos sanitarios que podrían ser aptas para el fraccionamiento, y administración intraocular/intravítrea.

- Para las jeringas a utilizar, se recomienda que:
 - no tengan lubricantes que se puedan ceder al medicamento y poner en riesgo la estabilidad del producto y/o la seguridad del paciente, en especial lubricante de aceite de silicona. En caso de tener estos lubricantes, que sean en la menor cantidad posible⁴⁶.
 - tengan indicación para uso intraocular⁴⁶.
 - disponga de conexión Luer-Lock que permita el ensamble seguro de la aguja que el clínico desee y evite la fuga de fármaco⁴⁶.
 - tenga el menor espacio muerto donde pueda quedar fármaco sin uso⁴⁶.

- Para las agujas se recomienda que:
 - tengan un bisel adecuado para no producir partículas en el proceso de fraccionamiento a partir de viales, o daños en el paciente
 - no tengan lubricantes que se puedan ceder al medicamento y poner en riesgo la estabilidad del producto y/o la seguridad del paciente, en especial lubricante de aceite de silicona. En caso de tener estos lubricantes que sean en la menor cantidad posible
 - para la extracción de medicamentos a partir de viales se recomienda usar agujas romas de 18G.
 - para la administración intravítrea se recomiendan agujas de 30G o de inferior grosor⁴.
- Filtros:
 - en el caso de la preparación de productos de esterilización terminal se debe usar filtros de 0,22 μm y se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final⁴⁴.
 - en caso de partir de sustancias estériles se deben usar filtros de partículas (5 μm) para evitar la presencia de restos de vidrio de las ampollas o del elastómero de los viales en la preparación. Antes del llenado en el envase final se pueden usar filtros de 0,22 μm , para mayor seguridad.
 - en las fichas técnicas de los medicamentos anti-VEGF comercializados en España hasta la fecha⁴⁷⁻⁴⁹ para este tipo de tratamientos, recomiendan la extracción del fármaco del vial a través de una aguja con filtro de 5 micras de succión (para evitar la presencia de restos de vidrio de las ampollas o del elastómero de los viales en la preparación) y que aportan en la caja del vial, por lo que se puede considerar una recomendación general para este tipo de preparaciones.
 - En ningún caso la aguja con la que se atraviesa el tapón de caucho del vial será la empleada para la administración al paciente.
- Para los productos sanitarios se recomienda que sean compatibles con los fármacos a utilizar según la IFU.

En cualquier caso, las jeringas, las agujas y los PS empleados deben tener contemplado el uso oftalmológico/intravítreo, y no estar contraindicada su utilización por estas vías, ni deben contener lubricantes (aceite de silicona u otros componentes con la misma función) o materiales que pudiesen ser cedidos al medicamento que contienen o alterar su estabilidad (ver anexo 1). Si no hubiese disponibilidad de material con estas características, se seleccionará el que tenga la menor cantidad de este tipo de productos. Esta recomendación es extrapolable a cualquier tipo de medicación intravítrea, no solo a moléculas biológicas destinadas a tratar patologías retinianas.⁵

3.3. TÉCNICA DE PREPARACIÓN

- Los medicamentos comercializados hasta la fecha para este tipo de administración⁴⁷⁻⁴⁹, consideran que el vial es de un solo uso. En estos casos, el fraccionamiento de viales para obtener más dosis se debe considerar un “uso fuera de indicación” y seguir los requisitos descritos en RD 1015/2009⁵⁰. En consecuencia, el centro sanitario donde se realice el fraccionamiento deberá contar con un protocolo asistencial debidamente refrendado por los responsables de este.
- Si se realiza el fraccionamiento de viales para mejorar su aprovechamiento una posible técnica sería^{5,51}:
 - 1) Revisar todo el material de partida para verificar que cumple las especificaciones requeridas,
 - 2) Dejar reposar unos segundos el vial en posición vertical sobre la superficie de la cabina para favorecer que todo el medicamento resbale por las paredes hasta el fondo del vial,
 - 3) Extraer el medicamento en jeringa a través de una aguja con filtro de succión incorporado cuya compatibilidad se haya verificado previamente,
 - 4) Cargar el volumen de medicamento acordado con oftalmología en jeringas sin espacio muerto. El tamaño de la jeringa y de la aguja será el acordado con oftalmología. La carga de estas jeringas (contenedor final) se realizará a través del cono de la jeringa cargada con el medicamento. En este caso se deben extremar las precauciones para evitar que la microaguja de la jeringa sin espacio muerto roce cualquier superficie de la jeringa que contiene el medicamento. La utilización de un portapipetas – previamente esterilizado y preparado para trabajo en campana - para la sujeción de la jeringa cargada con el medicamento en posición vertical puede facilitar la extracción a través del cono con las jeringas sin espacio muerto.
- Una técnica alternativa para el fraccionamiento de viales de medicamentos biológicos de alto coste sería extraer previamente el émbolo de las jeringas sin espacio muerto y cargar por la parte de entrada del émbolo. En este caso, se deben extremar las precauciones al volver a poner el émbolo y extraer el aire de la jeringa para no perder medicamento. Se debe asegurar la ausencia de burbujas en la preparación.
- SJJ en su página web³⁶ y Jørstad y cols²⁶ y Gølberg y cols²⁷ explican su técnica de fraccionamiento y almacenado usando las jeringas de Zero Residual.
- La utilización de abridores de cápsulas metálicas de viales evitarían el desprendimiento de sus partículas al contenido del vial y a la aguja, además de contribuir al mayor aprovechamiento del vial, ya que se evita la pérdida de medicamento en las paredes del caucho^{5,51}.
- Es ESENCIAL en todo el proceso de preparación, almacenamiento y distribución:
 - Evitar la formación de burbujas e introducción de aire en las jeringas ya que esto puede promover la inestabilidad de las proteínas. En ningún caso se procederá a golpear o agitar la jeringuilla para deshacer esas burbujas, ya que favorecería la

liberación de partículas de la propia jeringuilla^{2,11-25}. Se debe observar que no haya turbidez en el fármaco, lo cual indicaría la formación de agregados⁵².

- Mantener una temperatura estable y evitar la congelación y descongelación involuntaria/accidental^{2, 5}.

3.4. ENVASADO

- Dada las dificultades de disponer de etiquetas estériles en el medio hospitalario, las jeringas preparadas no se deben etiquetar nunca directamente. Se embolsarán dentro de la CFL en bolsas estériles autosellables, siendo recomendable que al menos un lado sea transparente, que serán las que se etiqueten⁵.
- Según los circuitos de cada centro, puede ser recomendable utilizar una doble bolsa estéril para el acondicionamiento de cada jeringa. Es decir, cada bolsa que contenga una jeringa se volverá a embolsar en una segunda bolsa estéril, que será la que se etiquete.
- Dependiendo de los medios disponibles en cada centro, y al tratarse casi todos de medicamentos con nombres o fonética similar (medicamentos LASA - Look Alike Sound Alike) en el diseño de la etiqueta se incluirán medidas para reducir posibles errores de distribución o administración: códigos de colores consensuados, tall-letters, código de barras, QR, etc.
- Si no se dispone de administración electrónica de medicamentos, se puede valorar el envío de etiquetas suplementarias que identifique el lote y caducidad de la preparación para añadir a la historia clínica del paciente y mejorar la trazabilidad de las preparaciones.
- Todas las bolsas etiquetadas se embolsarán a su vez en una bolsa fotoprotectora para su conservación y transporte⁵.
- El personal auxiliar de apoyo del área estéril debe realizar la verificación del volumen de jeringa, el etiquetado de las bolsas etc para evitar que el manipulador que prepara las jeringas saque las manos del campo estéril y/o toque el material no estéril⁵.

3-5. PERIODO DE VALIDEZ

- Como regla general se recomienda hacer el fraccionamiento próximo a la administración.
- El periodo de validez deberá determinarse en función de la evidencia de calidad existente en cada momento, y las recomendaciones de las autoridades sanitarias y sociedades científicas. En el Anexo 2 se puede consultar los periodos de validez recomendados para las preparaciones intraoculares más habituales, condiciones de conservación, tipo de jeringa y bibliografía al respecto.

- En el caso de medicamentos biológicos, los estudios meramente cuantitativos no se considerarán válidos. Deberán incluir técnicas que garanticen la estabilidad de la conformación tridimensional de la molécula.
- Como regla general, los medicamentos biológicos no se deben congelar² ya que pueden sufrir alteraciones de su estructura molecular. Sólo si existe bibliografía de calidad que garantice que se mantiene dicha estructura, se podrá recurrir a la congelación de estos medicamentos^{5,52}.
- Según la GBPP las preparaciones de riesgo medio preparadas en CFL con ambiente controlado, tienen un periodo de validez microbiológico de 9 días en nevera (2 °C-8 °C) siempre que la caducidad fisicoquímica no sea inferior y la sustancia se pueda conservar en frigorífico⁴⁴. Se podrán asignar periodos de validez superiores cuando estén documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación sea igual a la recogida en la bibliografía, o cuando el farmacéutico responsable lleve a cabo el test de esterilidad final para validar la preparación y realizar test periódicos de forma rutinaria para ratificar la validez asignada^{5, 44}.
- En el momento actual, el estudio de Lode y cols²⁸ presenta evidencias para considerar que las jeringas injeckt-f de Braun, libres de silicona, precargadas de bevacizumab, ranibizumab o aflibercept son estables 7 días. En cuanto a faricimab, el fabricante refiere estudios que demuestran estabilidad química y física durante 24h, a una temperatura entre 2 y 8°C, protegido de la luz, envasado en jeringas de polipropileno o policarbonato y un estudio reciente²⁶ demuestra que faricimab mantiene sus propiedades de unión a VEGF-A y Ang-2 durante 37 días.

3-6. CONTROL DE CALIDAD

- Todos los materiales de partida y materiales de acondicionamiento deben someterse a un análisis visual antes de su uso para asegurarse de que cumplen las especificaciones⁴³.
- Según la GBP, si se preparase un lote de más de 25 unidades sería necesario realizar un control microbiológico del mismo^{44,53}.
- La realización de test de esterilidad en preparaciones extemporáneas individualizadas por paciente no se considera necesaria⁵⁴. En estos casos será necesaria la comprobación visual del aspecto y limpieza del producto final⁴⁴.
- En todo caso es necesario la validación de la técnica aséptica de los manipuladores, por medio de simulaciones de la preparación con un medio de cultivo que sustituya al medicamento⁵⁵.

3.7. MANIPULACIÓN CLÍNICA

En la zona de inyección:

Diferentes estudios han demostrado un riesgo bajo de endoftalmitis tras inyección intravítrea independientemente de la localización en la que se lleve a cabo. Así, no hay una recomendación específica sobre la localización donde se realice la inyección (en

consulta, sala de curas o quirófano), siempre y cuando este espacio sea cómodo para el paciente y el personal que participe en el procedimiento y permita una técnica estéril⁴. Un metaanálisis⁵⁶ de reciente publicación, en el que se incluyen un total de 276.774 inyecciones de antiVEGF, ha demostrado que el lugar en el que se realice la inyección (quirófano o consulta) no tiene un efecto significativo en el riesgo de endoftalmitis. (Nivel de evidencia 1A/Grado de recomendación A)⁴.

Realizar análisis visual antes de su uso para asegurarse de que el empaquetado es correcto y cumple las especificaciones. Desechar aquellos envases que generen duda de su conservación y calidad.

Incluir el número de lote en la historia del paciente, bien mediante pegatina o bien mediante lectura del código de barras/QR.

Extracción a campo limpio. Con delicadeza para evitar movimientos bruscos del contenido².

Colocación de la aguja en la jeringa (caso de no disponer de ella). Se recomienda aguja entre 13 y 18 mm de longitud³ y de calibre 30 G o menor⁴.

Enrasado a la dosis de administración preferiblemente con el capuchón de la aguja puesto para que el sobrante no se disemine en la sala. **No golpear la jeringa para eliminar la burbuja de aire².**

Para el procedimiento de inyección se recomienda seguir las GPC de la SERV⁴ o las propias del Centro, siendo necesario un entrenamiento, capacitación y formación específico para el mismo.

Procedimiento de inyección intravítrea: Perpendicularmente a través de la esclera con la punta apuntando hacia el centro del globo para evitar dañar el cristalino o inyección biselada para evitar el reflujo^{2,4}. Hay que tener especial cuidado en no contaminar la aguja por contacto. Inyección del producto (0,05-0,1 ml según el fármaco) de manera suave y constante para evitar un efecto difusor⁴ y que los fármacos más viscosos se extravasen a través de la unión jeringa-aguja en los casos que la jeringa no sea luer-lock (en este último caso se deberá también sujetar la aguja, para evitar su desensamblaje de la jeringa, durante la inyección). Se recomienda avisar a los pacientes que los fármacos más viscosos son percibidos de forma más marcada cuando son inyectados y que como generan más burbujas, en caso de que observen una burbuja, la duración de esta oscilará entre 24-48 horas.

La extracción de la aguja debe realizarse suavemente. Se puede utilizar un bastoncillo de algodón estéril o el instrumento de medición por el lado opuesto, para prevenir el reflujo del fármaco o vítreo acuoso, y el sangrado posterior⁴. Si se comprueba la existencia de una mecha vítrea al retirar la aguja o al tocar con el bastoncillo de algodón o hemosteta la zona de inyección, se recortará con una tijera desde su base.

Comprobar la percepción lumínica del paciente tras la inyección⁴.

Desechar la jeringa, aguja y capuchón en contenedor de residuos según normativa local, teniendo especial cuidado con los materiales cortopunzantes.

3.8 PRESCRIPCIÓN

- Para la prescripción de estas sustancias, se recomienda la utilización de la aplicación informática que disponga el hospital para pacientes ambulatorios. Esta prescripción servirá, además, para confirmar la programación de la inyección, gestionar la dispensación por paciente y facilitar la trazabilidad y estadísticas de los fármacos usados⁵.

3.9 TRAZABILIDAD

- De forma consensuada con el Servicio de Oftalmología y con el fin de contribuir a asegurar la trazabilidad de las preparaciones, se recomienda enviar una etiqueta que identifique el lote y caducidad de la preparación para pegar en la historia clínica del paciente en caso de tener historia de papel o escanear el código de barras, o mejor el QR, en caso de disponer de historia electrónica.

ANEXO 4: RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR LA LIBERACIÓN DE SILICONA DE LAS JERINGAS Y LA FORMACIÓN DE AGREGADOS PROTEICOS.

1. Seleccionar jeringas y agujas sin silicona o con la menor cantidad posible de silicona si no es posible lo anterior, o con sistemas de recubrimiento que dificulten su liberación. Utilizar jeringas y agujas con indicación de uso intraocular.
2. Se recomienda administrar el fármaco lo antes posible tras su fraccionamiento.
3. Evitar movimientos bruscos del émbolo que pueda arrastrar lubricante y acumularlo en la zona proximal². Por ejemplo, en el purgado inicial previo a la carga del medicamento en la jeringa y/o ante la presencia de burbujas de aire en la jeringa.
4. No se debe agitar la jeringa una vez cargada con la sustancia a administrar, así como **evitar movimientos bruscos o golpes** que causen shock mecánico que pueda liberar el lubricante².
5. No someter la jeringa a ciclos de congelación-descongelación². Aunque no sea esta la intención, debido al pequeño volumen de líquido, el contacto con acumuladores de frío utilizados en el transporte puede producir una congelación del producto no perceptible. Para evitar, en caso de usar acumuladores congelados, se deben poner a temperaturas de en torno a 1°C y evitar el contacto directo de la jeringa con ellas.
6. Para jeringas con silicona, valorar usar aquellas con espacio muerto para que quede allí retenida la silicona que se haya podido liberar durante la manipulación de la jeringa. Las jeringas con aguja incorporada son más propensas a este acúmulo de silicona por la ausencia de espacio muerto².
7. Evitar la exposición a la luz, sobre todo en periodos largos de almacenamiento o transporte⁵.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Andrzej Grzybowski, Reinhard Told, Stefan Sacu, Francesco Bandello, Elad Moisseiev, Anat Loewenstein, Ursula Schmidt-Erfurth, on behalf of the Euretina Board; 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 31 May 2018; 239 (4): 181–193. doi: 10.1159/000486145
- 2.- Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, Rezende FA, Meyer CH, Uchiyama S, Carpenter J, Shiroma HF, Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res.* 2021 Jan;80:100862. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100862. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311476.
- 3.- 10 TEMAS CANDENTES EN OFTALMOLOGÍA Y FARMACIA HOSPITALARIA. 2021. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA, SEO. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA. ISBN: 978-84-09-30498-1. Depósito legal: M-19796-2021
- 4.- Guía 2. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de Práctica Clínica y Monografías de la SERV. Copyright © 2023, Sociedad Española de Retina y Vítreo. ISBN: 978–84–09–34627–1.
- 5.- Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, et al. Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-88.
- 6.- Ficha técnica de Lucentis® jeringa precargada. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/FT_106374003.html, consultado 26/11/23.
- 7.- Ficha técnica de Eylea® jeringa precargada. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797001/FT_112797001.html, consultado 26/11/23.
- 8.- Ficha técnica de Beovu® jeringa precargada. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191417/FT_1191417.html, consultado 02/12/2023.
- 9.- Ficha técnica Ozurdex, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10638001/FT_10638001.html, último acceso 30/12/2023
- 10.- Ficha Técnica Iluvien, <https://www.brillpharma.com/wp-content/uploads/2020/05/FICHA-T%-C3%89CNICA-ILUVIEN-Marzo2019.pdf>, último acceso 30/12/2023.
- 11.- Melo GB, Figueira ACM, Batista FAH, Filho A, Rodrigues EB, Belfort R Jr, et al. Inflammatory reaction after aflibercept intravitreal injections associated with silicone oil droplets released from syringes: a case-control study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2019;50(5):288–94.
- 12.- Olea JL, Gómez-Resca M, Cervera-Peris MM, Aragón JA. Silicone oil droplets in repackaged anti-vascular endothelial growth factors for intravitreal injections: In search of the main source of contamination. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Jul;30(4):774-779. doi: 10.1177/1120672118823133. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30642195.
- 13.- Dessouki A, He L, Park K, Chen H, Chow CC. Presumed Silicone Oil Droplets After Intravitreal Pegcetacoplan Injections. *JAMA Ophthalmol.* 2023 Nov 1;141(11):1062-1065. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.4326. PMID: 37796497; PMCID: PMC10557030.
- 14.- Anderson WJ, da Cruz NFS, Lima LH, Emerson GG, Rodrigues EB, Melo GB. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous.* 2021 May 7;7(1):37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7. PMID: 33962696; PMCID: PMC8103589.
- 15.- Melo GB, Dias Junior CS, Carvalho MR, Cardoso AL, Moraes FB, Figueira ACM, et al. Release of Silicone Oil Droplets From Syringes. *Int J Retina Vitreous* 2019;5:1 (doi: 10.1186/s40942-018-0153-8).
- 16.- Schargus M, Frings A. Issues with Intravitreal Administration of Anti-VEGF Drugs. *Clin Ophthalmol.* 2020 Mar 23;14:897-904. doi: 10.2147/OPTH.S207978. PMID: 32256047; PMCI: PMC7101474.
- 17.- Liu L, Ammar DA, Ross LA, Mandava N, Ka-hook MY, Carpenter JF. Silicone oil microdroplets and protein aggregates in repackaged bevacizumab and ranibizumab: effects of long-term storage and product mishandling. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1023–34

- 18.- Melo GB, Emerson GG, Dias CS JR, Moira FB, Filho AdSL, Ota S, et al. Release of Silicone Oil and the Off-Label Use of Syringes in Ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019;104(2):291–6 (doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313823)
- 19.- Melo GB, Cruz NFSD, Emerson GG, et al. Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog Retin Eye Res* 2021;80: 100862.
- 20.- Teska BM, Brake JM, Tronto GS, Carpenter JF. Aggregation and Particle Formation of Therapeutic Proteins in Contact With a Novel Fluoropolymer Surface Versus Siliconized Surfaces: Effects of Agitation in Vials and in Prefilled Syringes. *J Pharm Sci* 2016;105:2053–65. doi: 0.1016/j.xphs.2016.04.015
- 21.- Krayukhina E, Tsumoto K, Uchiyama S, Fukui K. Effects of Syringe Material and Silicone Oil Lubrication on the Stability of Pharmaceutical Proteins. *J Pharm Sci* 2015;104:527–35. doi: 10.1002/jps.24184
- 22.- Melo GB, Emerson GG, Lima Filho AAS, Ota S, Maia M. Needles as a source of silicone oil during intravitreal injection. *Eye (Lond)* 2019;33(6):1025–117.
- 23.- Dounce SM, Laskina O, Goldberg RA. Particulate matter from syringes used for intravitreal injections. *Retina* 2021;41(4):827-833
- 24.- Dessouki A, He L, Park K, Chen H, Chow CC. Presumed Silicone Oil Droplets After Intravitreal Pegcetacoplan Injections. *JAMA Ophthalmol*. Published online October 05, 2023. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.4326
- 25.- Avery RL, Castellarin AA, Dhoot DS, et al. Large silicone droplets after intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retin Cases Brief Rep*. 2019;13(2):130-134. doi:10.1097/ICB.0000000000000570
- 26.- Jørstad ØK, Foss S, Gjølberg TT, Mester S, Nyquist-Andersen M, Sivertsen MS, Fossum D, Gleditsch E, Moe MC, Andersen JT. Pharmaceutical compounding and storage of faricimab in a syringe for intravitreal injection do not impair stability and bi-specific binding properties. *Int J Retina Vitreous*. 2023 Nov 7;9(1):65. doi: 10.1186/s40942-023-00507-3. PMID: 37936232; PMCID: PMC10631190.
- 27.- Gjølberg TT, Lode HE, Melo GB, Mester S, Probst C, Sivertsen MS, Jørstad ØK, Andersen JT and Moe M'C (2022) A Silicone Oil-Free Syringe Tailored for Intravitreal Injection of Biologics. *Front. Ophthalmol*. 2:8820
- 28.- Lode HE, Gjølberg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, Jørstad ØK, Moe MC, Andersen JT. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep*. 2019 Dec 2;9(1):18021. doi: 10.1038/s41598-019-54226-7. PMID: 31792234; PMCID: PMC6888834.
- 29.- Agra L, Sverstad A, Chagas TA, Araújo R, Oliveira LG, et al. Accuracy, Precision, and Residual Volume of Commonly Used Syringes for Intravitreal Injections and the Impact on Intraocular Pressure. *Ophthalmology Retina*, 2023;(7)10:892-900,
- 30.- Kim NA, Kim DJ, Jeong SH. Do Not Flick or Drop Off-Label Use Plastic Syringes in Handling Therapeutic Proteins Before Administration. *Int J Pharm* 2020;587:119704. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119704
- 31.- REGLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>, última consulta 19/12/2023.
- 32.- Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, <https://www.boe.es/eli/es/rd/2023/03/21/192>, última consulta 19/12/2023.
- 33.- https://www.air-tite-shop.com/Images/document/PSP-3-PART-SYRINGES_RevB.pdf
- 34.- Badkar A, Wolf A, Bohack L, Kolhe P. Development of biotechnology products in pre-filled syringes: technical considerations and approaches. *AAPS PharmSciTech*. 2011 Jun;12(2):564-72. doi: 10.1208/s12249-011-9617-y. Epub 2011 May 4. PMID: 21538214; PMCID: PMC3134644.
- 35.- Conversor en Jeringa dosificadora de micro-litros, <https://congruencemedical.com/microliter-dosing-syringe/>, última consulta 20/12/2023.
- 36.- Página web SJJ Solutions, <https://sjsolutions.com/>, última consulta 20/12/2023.
- 37.- Dispositivo Previvia, <https://www.fciworldwide.com/famille/retina/retina-medical-retina/>

- [retina-medical-retina-precision-intravitreal-injection-assistant/](#), última consulta 20/12/2023.
- 38.- Dispositivo Sp-Eye, <https://andersencaledonia.com/products/sp-eye/>, última consulta 20/12/2023.
 - 39.- Guía Malosa, <https://salmanwaqar.net/improving-procedure-safety-with-the-waqar-malosa-intravitreal-injection-guide/>, última consulta 20/12/23.
 - 40.- Staclear FDA information: https://www.access-data.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K200242.pdf
 - 41.- Ocusafe FDA information: https://www.access-data.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/K230959.pdf
 - 42.- <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100862>, último acceso 22/12/2023.
 - 43.- Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe. (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies
 - 44.- Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014
 - 45.- VanderBeek, B.L., 2019. The argument for sterile loading of all intravitreal injections and the benefit of replicated results. JAMA. Ophthalmol. 137, 343 – 344. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.7089>. doi:10.1097/IAE.0000000000002351.
 - 46.- <https://www.modernretina.com/view/choosing-a-syringe-for-intravitreal-injection>, última consulta 02/12/2023.
 - 47.- Ficha técnica Lucentis en vial, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374004/FT_106374004.html, consultado 02/12/2023.
 - 48.- Ficha técnica Eylea en vial, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797002/FT_112797002.html, consultado 02/12/2023.
 - 49.- Ficha técnica Faricimab en vial, https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221683001/FT_1221683001.html, consultado 02/12/2023.
 - 50.- Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009
 - 51.- Malmstrom RA, Meier JL, Carmichael JM. Method of preparing multiple doses of a pharmaceutical solution from a single-dose. U.S Patent H2251H [Monografía en internet]. 04/01/2011 [Citado 17/09/2017]. Disponible en: <https://www.google.ch/patents/USH2251>.)
 - 52.- Astier A. Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology [monografía en internet]. London: Hospital Pharmacy Europe; 2012 [citado 17/09/2017]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/practicalstability-studies-therapeutic-proteins-oncology>
 - 53.- Dávila Pousa C, Vázquez Blanco S. Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles. Boletín Informativo Farmacotecnia del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH [revista en internet]. 2014 [citado 17/09/2017]; 4(2): 5-9. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf
 - 54.- Acreditación y formación continuada de manipuladores de salas blancas. Capítulo 2 pág 34-46 en: Monografías de Farmacia Hospitalaria: Centralización de la elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria (nº 18). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2022 Disponible en https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/monografia_elaboracion/Farmacia_Hospitalaria_18_DEF.pdf?ts=20231106051625
 - 55.- PiC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in health-care establishments PE 010-4, 1 March 2014. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PE-010-4-GUIDE-TO-GOOD-PRACTICES-1.PDF>
 - 56.- Manuel Bande, Raquel Mansilla-Cuñarro, Maria P Pata, Maribel Fernandez, Maria Jose Blanco-Teijeiro, Antonio Piñeiro, Francisco Gomez-Ulla. Intravitreal injections of anti-VEGF agents and antibiotic prophylaxis for endophthalmitis: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. Sci Rep. 2017 Dec 22;7(1):18088.

5. FINANCIACIÓN

Sin financiación.

La maquetación de este documento ha sido financiada por la SERV.

6. AGRADECIMIENTOS

Los autores de este documento queremos mostrar nuestro agradecimiento al Dr. Alfredo García Layana (Presidente de la SERV) y a los miembros de la Junta Directiva de la SERV, al Dr. José Manuel Benítez del Castillo (Presidente de la SEO) y a los miembros de la Junta Directiva de la SEO y a la Dra. Cecilia Martínez Fernández Llamazares (Presidenta de la SEFH) y a los miembros de la Junta Directiva de la SEFH por el apoyo al proyecto y la firma del acuerdo de colaboración entre las Sociedades y a los miembros del Grupo de Farmacotecnia y de Productos Sanitarios de la SEFH así como a las Dra. Seira Climent Ballester (Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Dr. Balmis (Alicante), Dra. Silvia Berisa Prado (Servicio de Farmacia clínica Universidad de Navarra (Pamplona) , Dra. Virginia Puebla García (Servicio de Farmacia Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid) y Dr. Anxo Fernández Ferreiro (Servicio de Farmacia Hospitalaria. Unidade de Investigación e Innovación Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela) por realizar la revisión de la documentación.

