

Fracionamento de seringas intravítreas de aflibercept e ranibizumab, utilizando técnica asséptica

Rita Gomes¹, Délio Gamelas¹, Ana Catarina Santos¹

1. Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica. Serviço de Farmácia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca EPE. Amadora, Portugal. ritagomes84_19@hotmail.com

RESUMO: Introdução – Os avanços em oftalmologia e a descoberta de fármacos antiangiogénicos administrados por injeção intravítrea revolucionaram o tratamento de diferentes doenças que afetam a retina. O aparecimento destes fármacos, em 2006, marcou a abordagem e curso da degenerescência macular da idade. Os fármacos anti-VEGF mais usados para injeção intravítrea são o ranibizumab, o bevacizumab e o aflibercept. Estes três fármacos estão disponíveis no mercado em frascos ampola, não precisam de ser diluídos ou reconstituídos. A solução disponibilizada comercialmente só precisa de ser transferida com recurso à técnica asséptica para seringas estéreis antes da administração. Este método permite que todo o conteúdo de um frasco comercial de uso único possa ser fracionado em várias seringas para armazenamento e posterior injeção a vários doentes, possibilitando uma melhor gestão. **Objetivo** – Pretende-se descrever um método usado para o fracionamento dos fármacos aflibercept e ranibizumab com recurso a técnica asséptica para administração intravítrea. **Métodos** – Realizou-se uma revisão narrativa da literatura e descrição do método utilizado, de acordo com a experiência e procedimentos realizados na farmácia hospitalar do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca EPE (HFF). **Considerações finais** – No âmbito dos inúmeros desafios colocados às instituições de saúde em Portugal e no mundo, com foco na sua sustentabilidade, é evidente a necessidade de criação de estratégias de gestão do uso dos medicamentos. Por este motivo, o fracionamento destes fármacos é realizado, reduzindo os custos e os desperdícios.

Palavras-chave: Aflibercept; Ranibizumab; Fracionamento de seringas; Injeção intravítrea; Técnica asséptica.

Fractionation of intravitreal syringes of aflibercept and ranibizumab, using an aseptic technique

ABSTRACT: Introduction – Advances in ophthalmology and the discovery of antiangiogenic drugs administered by intravitreal injection have established a new way to treat retina diseases. The appearance of these drugs, in 2006, marked the approach and direction of age-related macular degeneration. The most commonly used anti-VEGF drugs for intravitreal injection are ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept. These three drugs are commercially available in vials and do not need to be diluted or reconstituted. The solution only needs to be transferred aseptically into sterile syringes before administration. This method allows the entire content of a single-use vial can be divided into several syringes for storage and subsequent injection to different patients, enabling better management. **Aim of the study** – Describe a method used for fractionation of aflibercept and ranibizumab, using an aseptic technique. **Methods** – A narrative review of the literature was carried out. The method used was described according to the experience and procedures at the Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF) Hospital pharmacy. **Final considerations** – In the context of the countless challenges facing healthcare institutions in Portugal and around the world, with a focus on their sustainability, the need to create strategies for managing medicines has become evident. For this reason, the fractionation of these drugs is done, reducing costs and waste.

Keywords: Aflibercept; Ranibizumab; Syringe fractionation; Intravitreal injection; Aseptic technique.

Introdução

Os avanços na área da oftalmologia e a descoberta de fármacos antiangiogénicos, administrados por injeção intravítrea, revolucionaram o tratamento de diferentes doenças que afetam a retina, nomeadamente a degenerescência macular da idade (DMI), mas também a retinopatia diabética, o edema macular diabético e a oclusão venosa da retina¹⁻³. Os fármacos antiangiogénicos são fármacos bloqueadores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e, por isso, também são conhecidos como anti-VEGF. Este fator é o responsável pelo crescimento dos vasos sanguíneos⁴. Quando se encontra presente em grandes quantidades leva ao crescimento de vasos anormais⁵. Os tratamentos intravítreos consistem na administração de um medicamento, implante ou agente no interior da cavidade vítrea⁶.

A DMI mantém-se como uma das principais causas de perda irreversível da visão nos países desenvolvidos^{1,7-9}. Afeta cerca de 10 a 13% dos adultos com mais de 65 anos e estima-se que, em 2030, a sua prevalência duplicará⁹⁻¹¹. As formas avançadas ou tardias de DMI podem ser divididas em dois tipos: a forma atrófica (ou seca) e a forma neovascular (exsudativa ou húmida), sendo esta última a mais grave^{5,8}. Como nos restantes países europeus, a prevalência de DMI exsudativa tem aumentado em Portugal⁹⁻¹¹, sendo a sua prevalência de 12,4% na DMI em geral e de 1,16% nas formas tardias (neovascular com 0,55% e atrófica com 0,61%)¹². A forma atrófica, a menos grave, ocorre em cerca de 85% dos pacientes diagnosticados com DMI. Com o aumento da idade, a retina vai acumulando resíduos, o que leva a depósitos amorfos (drusas) e as células epiteliais pigmentares da retina degeneram levando à perda da visão central¹³. A forma neovascular ou exsudativa caracteriza-se por uma proliferação anómala de vasos coróides na mácula, a área central da retina responsável pela visão de alta definição^{5,8-9}. Os mecanismos associados ao envelhecimento, que constituem o estímulo patológico para a neovascularização, não são completamente conhecidos⁹. Sabe-se, contudo, que o fator de crescimento vascular endotelial – que promove a angiogénese e a permeabilidade vascular – desempenha um papel fundamental neste processo^{5,7,14-15}.

Administração intravítrea de fármacos anti-VEGF

O aparecimento das terapêuticas anti-VEGF, em 2006, marcou a abordagem e curso da DMI: as taxas de sucesso terapêutico são significativamente mais elevadas com estes fármacos^{9,16}. Os ensaios clínicos mostraram que a inibição intravítrea do VEGF-A bloqueia com eficácia o processo fisiopatológico da DMI neovascular, restaurando a morfologia retiniana e melhorando ou mantendo a visão em muitos doentes^{7,11,15}. Atualmente, a terapêutica anti-VEGF permite uma melhoria da acuidade visual em 1/3 dos doentes com DMI exsudativa, sendo a terapêutica de primeira linha^{9,11}.

Os três fármacos anti-VEGF mais usados para injeção intravítrea são^{1,4,15,17}: ranibizumab, bevacizumab e aflibercept, os quais diferem na sua estrutura molecular e propriedades¹⁸.

Estes fármacos inibem a atividade funcional de fatores pro-angiogénicos com diferente seletividade, afinidade e potência³.

Em 2006 surgiu o ranibizumab, que ainda hoje é usado e considerado uma das alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras⁹. A utilização *off-label* do bevacizumab surgiu em 2005 com evidência de não inferioridade em termos de eficácia e segurança comparativamente ao ranibizumab⁵. Em 2012 foi aprovada a utilização do aflibercept, que trouxe algumas mais-valias na abordagem da DMI exsudativa, sendo uma alternativa *on-label* ao ranibizumab^{9,19}.

O ranibizumab é um fragmento Fab recombinante de um anticorpo monoclonal humanizado, produzido em células de *Escherichia coli*, através de tecnologia de ADN recombinante^{7,9}. Apresenta elevada afinidade para o VEGF-A e a dose recomendada para administração intravítrea é de 0,5mg equivalente a 0,05ml¹⁹⁻²¹.

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado com forte atividade antiangiogénica. Liga-se a todas as isoformas do VEGF-A, inibindo deste modo a ligação do VEGF com o respetivo recetor^{5,9,22}. Apesar de derivarem do mesmo anticorpo monoclonal murino anti-VEGF-A, o local ativo de ligação do bevacizumab é diferente do do ranibizumab, o que condiciona uma resposta diferente^{7,9}. A dose recomendada é de 2mg/0,08ml²³ de bevacizumab por administração, embora estejam também descritas na literatura doses de 1,25mg e 2,5 mg^{5,24-25}.

O aflibercept ou VEGF Trap Eye é uma proteína de fusão recombinante humana que se liga a todas as isoformas de VEGF-A, VEGF-B e fator de crescimento placentário^{5,19}. O aflibercept foi desenvolvido para o tratamento de cancro e distúrbios oculares. Uma característica diferenciadora do aflibercept é representada pela afinidade de ligação ao VEGF, que é mais forte que o ranibizumab e o bevacizumab. Isso permite um bloqueio efetivo do VEGF, mesmo em baixas concentrações, o que se pode traduzir em maior duração de ação e intervalos de dosagem estendidos, além de reduzir o número de injeções intravítreas⁵. No RCM do aflibercept a dose recomendada é de 2,0mg de aflibercept, equivalente a 0,05ml^{5,9,26}.

Ranibizumab, bevacizumab e aflibercept: apresentação comercial na indústria farmacêutica

Estes três fármacos estão disponíveis no mercado em frascos ampola. No caso do ranibizumab temos em cada frasco para injetáveis 2,3mg em 0,23ml de solução estéril²⁰. Este fornece uma quantidade utilizável para administrar mais do que uma dose de 0,05ml, contendo 0,5mg de ranibizumab^{9,20}.

O bevacizumab é apresentado numa solução estéril de 25mg/ml (ou seja, 1,25mg/0,05ml), em que cada frasco para injetáveis de 4ml contém 100mg e o de 16ml contém 400mg de bevacizumab²²⁻²³.

No caso do aflibercept, cada frasco contém um volume extraível de pelo menos 0,1ml, equivalente a pelo menos

4mg de aflibercept, o que proporciona uma quantidade utilizável para mais do que uma administração de uma dose de 0,05ml contendo 2mg de aflibercept²⁶.

Nenhum destes três fármacos precisa de ser diluído ou reconstituído. A solução só precisa de ser transferida com recurso à técnica assética para seringas estéreis antes da administração. Este aspeto permite que todo o conteúdo de um frasco comercial de uso único possa ser fracionado em várias seringas para armazenamento e posterior injeção a diferentes doentes²⁷.

Estes são tratamentos extremamente dispendiosos, com esquemas de várias repetições, o que origina elevados encargos financeiros e logísticos nas instituições, bem como a existência de resíduos hospitalares evitáveis^{10,15}.

Neste contexto, uma prática de fracionamento realizada em instituições de saúde é de extrema relevância, desde que garantida a qualidade do produto final, com tempo e custos eficientes¹⁶.

A literatura revista demonstra que o fracionamento dos fármacos ranibizumab, bevacizumab, e aflibercept e o seu acondicionamento é uma prática comum em muitos países, existindo estudos que demonstram a sua estabilidade estrutural e esterilidade dos medicamentos, desde que armazenados em seringas estéreis com recurso à técnica assética^{15,17,24,28}. Estes estudos demonstraram ainda a diminuição de custos ao nível hospitalar^{15,25,29}, diminuição do risco de contaminação microbiológica (logo, diminuição do risco de endoftalmite bacteriana^{15-16,30-31}), bem como de tempo no bloco operatório por parte do cirurgião^{4,30}. Neste contexto é emergente a necessidade de implementar estratégias terapêuticas e de gestão da prática clínica que se revelem eficazes, não só para o tratamento como para o rastreio, diagnóstico, referência e seguimento do doente com DMI⁹.

Pretende-se, assim, descrever um método utilizado na farmácia hospitalar do HFF, com recurso à técnica assética, em que se procede ao fracionamento de aflibercept e ranibizumab e posterior acondicionamento em seringas para administração intravítrea. Não incidirá sobre o fracionamento de bevacizumab por ser utilizada outra técnica.

HFF em números: três anos de fracionamento

Em janeiro de 2020 iniciou-se o fracionamento do aflibercept na farmácia do HFF, utilizando este método. Foram preparadas 592 seringas a partir de 217 frascos comerciais de 40mg/ml. No ano seguinte fracionaram-se 796 seringas a partir de 255 frascos. Em 2022 registou-se um aumento exponencial de 1.116 seringas fracionadas a partir de 354 frascos.

O fracionamento do ranibizumab iniciou-se em junho de 2020, tendo sido fracionadas 298 seringas a partir de 122 frascos comerciais de 10mg/ml. Em 2021 houve um aumento de unidades fracionadas de 429 seringas a partir de 178 frascos. Em 2022 registou-se novo aumento de unidades, com 604 seringas fracionadas a partir de 249 frascos (cf. Figura 1).

No total, desde o início foram preparadas 2.504 seringas de aflibercept e 1.331 seringas de ranibizumab.

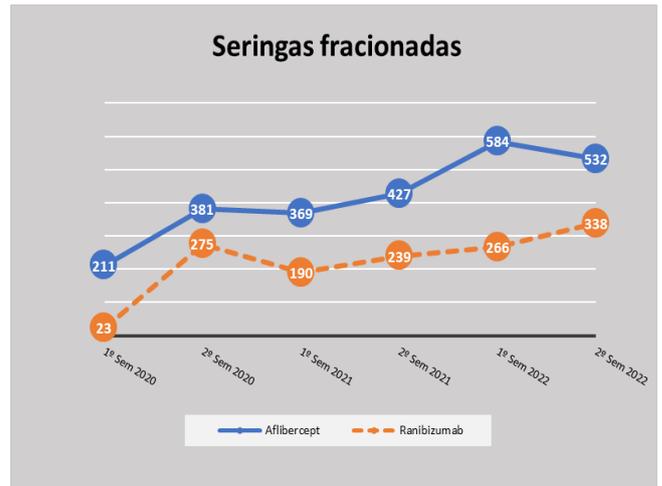


Figura 1. Número de seringas fracionadas por semestre.

Métodos

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura e descrição do método utilizado, de acordo com a experiência e procedimentos realizados na farmácia hospitalar do HFF, incidindo nos pontos críticos para a garantia de qualidade do produto final. Utilizaram-se as palavras-chave: aflibercept, ranibizumab, fracionamento de seringas, injeção intravítrea e técnica assética.

Resultados

Instalações e equipamentos

O fracionamento das seringas intravítreas deve ser feito em unidade centralizada como a farmácia hospitalar, em detrimento do bloco operatório ou outras salas/zonas de administração⁸. A área de produção na farmácia (sala limpa) é um local segregado constituído por várias áreas destinadas exclusivamente a preparações estéreis. Estas são preparações isentas de contaminação por microrganismos, de partículas ou de contaminação por pirogénicos³². Têm a particularidade de serem administradas por vias de administração (e.g., endovenosa, intramuscular, subcutânea), através das quais há menos barreiras de defesa e, por isso, devem ser isentas de contaminantes³³.

As instalações e equipamentos devem ser adequadas para a garantia da qualidade exigida do produto final, minimizando o risco de erros e contaminações microbiológicas. As salas limpas e os ambientes controlados proporcionam o controlo da contaminação por partículas em suspensão no ar³⁴. A sala limpa é constituída por vários compartimentos com diferentes exigências para o controlo da contaminação. As várias áreas são classificadas em quatro classes: A, B, C e D, de acordo com as características requeridas para o número de partículas permitidas por metro cúbico, assim:

- Classe A: local onde se realizam as operações de maior risco para a preparação e essas condições são conseguidas através do uso de uma câmara de fluxo de ar laminar (CFAL).

- A classe B corresponde à sala onde se encontra a câmara e as salas adjacentes correspondem às classes C e D, respetivamente³⁴.

Descrição da técnica usada no fracionamento

A técnica usada no fracionamento envolve sempre dois profissionais de farmácia (devidamente equipados). Um é responsável pela abertura faseada dos dispositivos médicos e pela desinfecção, com álcool a 70°, dos frascos ampola a serem manipulados, enquanto o segundo é responsável pela própria manipulação, tocando apenas em material esterilizado.

Os passos a realizar devem seguir a seguinte ordem:

- Inicia-se a manipulação pela colocação de dois campos cirúrgicos estéreis na base da CFAL. Um deles para colocar o material a utilizar durante a preparação, o outro para colocar as seringas com o medicamento fracionado;
- O operador, que está a manipular, segura com uma mão o frasco do medicamento (que está fora do campo cirúrgico) com uma compressa esterilizada e, com a outra, perfura o frasco com uma seringa de 1ml acoplada a uma agulha com filtro de 18G x 1½-1,2mm x 40mm, aspirando o conteúdo total do fármaco. Este passo deve ser repetido para a totalidade dos frascos (cf. Figura 2);

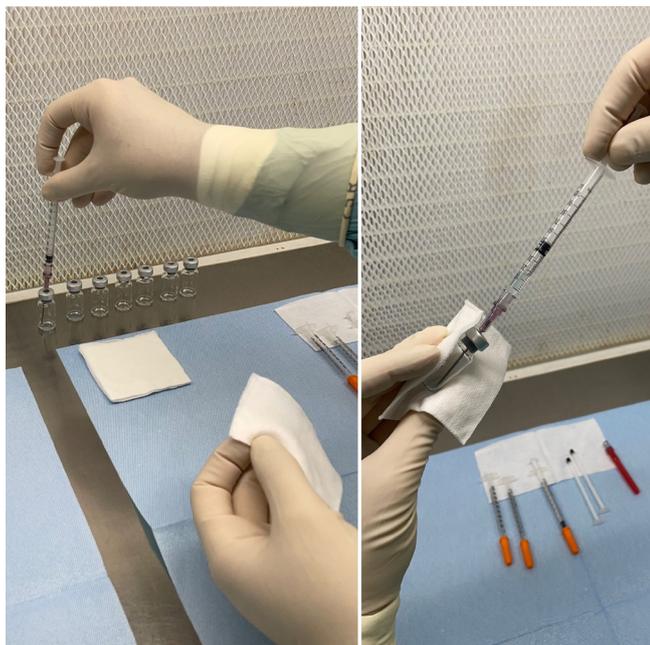


Figura 2. Picagem do frasco-ampola e aspiração do conteúdo total do frasco.

- Retirar desta seringa, pela parte da frente (espaço morto), múltiplos de 0,07ml para uma seringa de 0,5ml com agulha de 0,33mm (29G) x 12,7mm, expurgando, de seguida, todo o ar existente na mesma (cf. Figura 3);



Figura 3. Aspiração de múltiplos de 0,07ml para uma seringa de 0,5ml pelo espaço morto.

- Retirar o êmbolo das seringas de 0,5ml com agulha a utilizar;
- Transferir alíquotas de 0,07ml para as respetivas seringas, utilizando a técnica de enchimento sem êmbolo (cf. Figura 4A);
- Recolocar o êmbolo nas seringas previamente cheias, tendo o cuidado de (cf. Figura 4B):
 - Não deixar ar entre o êmbolo e o líquido, devendo este ficar posicionado nos 0,15ml na escala da seringa;
 - O líquido não deve tocar na agulha, nem apresentar bolhas de ar;
 - Nunca descapsular a agulha. Apenas no bloco, no momento da administração intravítrea, esta é retirada pelo cirurgião;

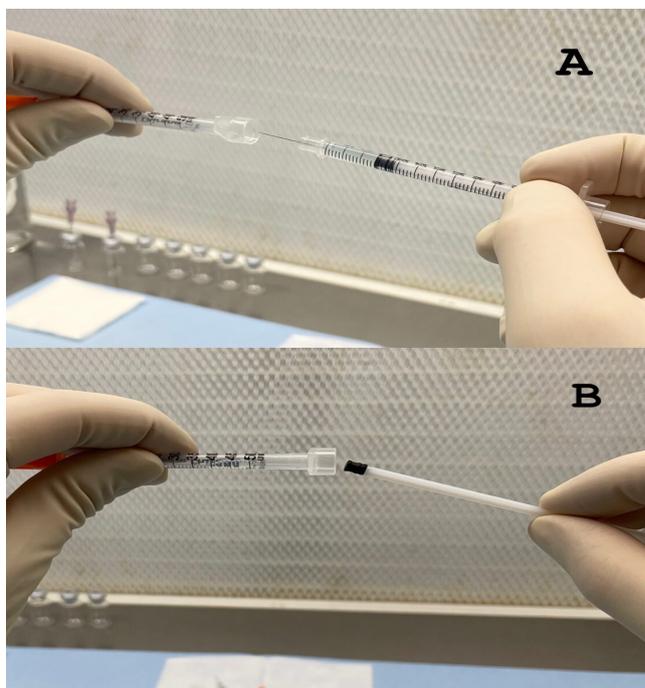


Figura 4. A) Transferência de alíquotas de 0,07ml utilizando técnica de enchimento sem êmbolo. B) Colocação do êmbolo nas seringas.

- g) Estas seringas são colocadas no campo oposto à manipulação, à medida que são finalizadas;
- h) Rotular as seringas com rótulos previamente esterilizados, identificados com nome do medicamento, dosagem, condições de conservação e via de administração;
- i) Acondicionar (secundariamente) as seringas rotuladas em mangas esterilizadas (cf. Figura 5);



Figura 5. Seringa rotulada e acondicionada em mangas esterilizadas.

- j) Sem retirar da CFAL, selar as mangas em máquina
- k) Já no exterior deve-se identificar as mangas com três rótulos não esterilizados: identificação (medicamento, dosagem, lote interno, validade, condições de conservação e via de administração), conservação em frigorífico e manipulado em CFAL;
- l) Colocar o produto final numa bolsa fotoprotetora e conservar no frigorífico, com temperatura controlada (2-8° C) até à sua administração;
- m) Proceder aos registos: a todo este procedimento é atribuído um lote interno onde são registados lotes e validades dos dispositivos médicos utilizados e respetivo fármaco;
- n) Registrar em folha própria quem manipulou, os lotes e validade de todo o material utilizado e um registo do controlo microbiológico feito.

A administração intravítrea destes medicamentos ocorre posteriormente no bloco operatório pelo médico oftalmologista (cf. Figura 6).

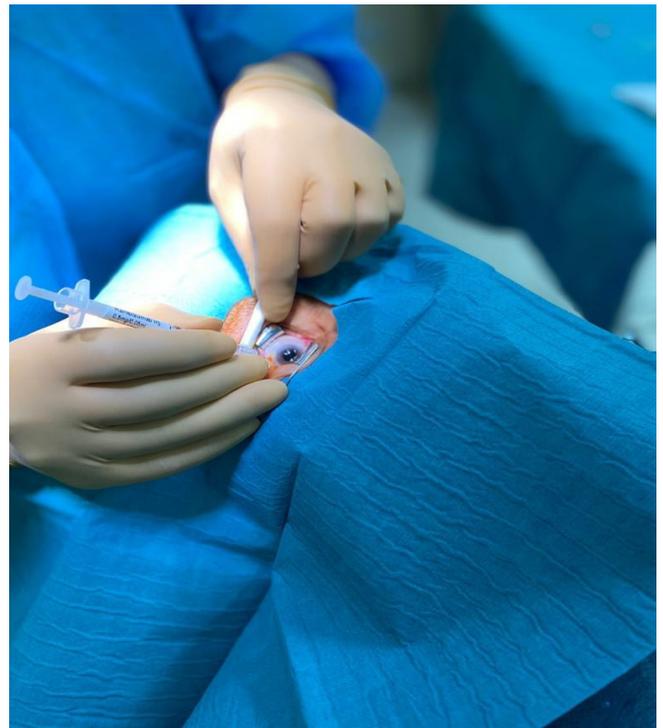


Figura 6. Administração intravítrea no bloco operatório.

Considerações finais

No âmbito dos inúmeros desafios colocados às instituições de saúde em Portugal e no mundo, com foco na sua sustentabilidade, mas mantendo a segurança dos doentes como objetivo primordial, é evidente a necessidade de criação de estratégias de gestão do uso dos medicamentos. Os preços destes novos fármacos aumentaram exponencialmente os custos e os orçamentos dos sistemas de saúde. Por este motivo, é realizado o fracionamento dos mesmos, reduzindo os custos e os desperdícios. Outras vantagens importantes a referir são a segurança, a diminuição do tempo gasto por doente no bloco, a exatidão e a precisão das doses evitando contaminações.

No HFF, em três anos de produção, fracionaram-se 2.504 seringas de aflibercept e 1.331 seringas de ranibizumab. Numa altura em que os recursos são cada vez mais escassos é crucial a individualização terapêutica. A centralização deste fracionamento permite um tratamento eficaz e adequado a cada doente, garantindo a qualidade e segurança, respeito pelas boas práticas de fabrico e redução dos resíduos hospitalares associados.

Agradecimentos. Ana Margarida Costa Veiga, PhD (Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa / Escola Nacional de Saúde Pública).

Contributo dos autores. Conceptualização, RG; metodologia, EG, DG e ACS; análise formal, ACS; investigação, RG, DG e ACS; recursos, DG; redação do draft original, RG, DG e ACS; revisão, validação e edição do texto final, RG, DG e ACS.

Referências bibliográficas

- Resende LS, Pinto IC, Magalhães LL, Back MI, Mares VS, Araújo RF, et al. Perfil de pacientes em terapia intravítrea com antiangiogênicos no instituto de olhos ciências médicas [Profile of patients in intravitreal therapy with antiangiogenics at the Medical Sciences Institute of Eyes]. *Rev Med Minas Gerais*. 2018;28(Suppl 7):10-6. Portuguese
- Schmid MK, Thiel MA, Bachmann LM, Schlingemann RO. A decade of anti-VEGF drugs in ophthalmology: successes and challenges. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2015;6(6):1000495.
- Fogli S, Del Re M, Rofi E, Posarelli C, Figus M, Danesi R. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010-20.
- Sassalos TM, Paulus YM. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:701-6.
- Ventrice P, Leporini C, Aloe JF, Greco E, Leuzzi G, Marrazzo G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S38-42.
- Mira F, Martins D, Duarte L, Alfaiate M, Faria R, Fonseca AF. Guidelines de tratamentos intravítreos. *Oftalmologia*. 2017;41(Suppl 1):S25-30.
- Abreu FR, Silva R, Cachulo ML, Figueira J, Pires I, Fonseca P, et al. Antiangiogênicos na degenerescência macular relacionada com a idade: a medicina baseada na evidência e a utilização off-label [Antiangiogenic drugs in age related macular degeneration: evidence based medicine and off-label use]. *Oftalmologia*. 2011;35(1):1-10. Portuguese
- Entidade Reguladora da Saúde. Deliberação do conselho directivo da Entidade Reguladora da Saúde [Internet]. Lisboa: ERS; 2009 [cited 2022 Feb 18]. Available from: https://www.ers.pt/uploads/writer_file/document/269/ERS_055_09.pdf
- Furtado MJ, Teixeira C, Carneiro A, Silva R. Degenerescência macular da idade (DMI): guidelines de tratamento 2018. *Oftalmologia*. 2018;42(Suppl 1):S7-44.
- Murta JN, Reis FF, Lopes H, Deus J, Agrelos L, Arede JJ, et al. Rede nacional de especialidade hospitalar e de referenciação: oftalmologia [Internet]. Lisboa: Ministério da Saúde; 2016. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/01/RRH-Oftalmologia-1.pdf>
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-67.
- Cachulo ML, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. Age-related macular degeneration in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town (The Coimbra Eye Study - Report 2). *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):e442-53.
- Mehta S. Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) [homepage]. In: Manual MSD. Merck & Co; 2022 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-oftalmol%C3%B3gicos/doen%C3%A7as-da-retina/degenera%C3%A7%C3%A3o-macular-relacionada-%C3%A0-idade-dmri>
- Sugimoto MA, Toledo VP, Cunha MR, Carregal VM, Jorge R, Leão P, et al. Quality of bevacizumab (Avastin®) repacked in single-use glass vials for intravitreal administration. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(2):108-13.
- Sivertsen MS, Jørstad ØK, Grevys A, Foss S, Moe MC, Andersen JT. Pharmaceutical compounding of aflibercept in prefilled syringes does not affect structural integrity, stability or VEGF and Fc binding properties. *Sci Rep*. 2018;8(1):2101.
- Andersen JT, Spa R, Schootstra R, Schootstra J. Aseptic pharmaceutical compounding of aflibercept in the Zeringe® (0.3ml syringe) and storage (at 2-8°C) for 30 days, does not affect its structural integrity or stability. *DobFar*; 2019.
- Cao S, Cui J, Matsubara J, Forooghian F. Long-term in vitro functional stability of compounded ranibizumab and aflibercept. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(3):273-6.
- Quintão T, Proença H, Teixeira S, Henriques J. 25 Perguntas & respostas: EDM (edema macular diabético) [Internet]. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina; 2017 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.ger-portugal.com/download/76.pdf>
- Silva MI, Falcão M, Rosas V, Penas S, Fernandes VA, Carneiro Â, et al. Resultados anatómicos e funcionais de olhos com edema macular diabético após conversão de terapêutica com bevacizumab para aflibercept. *Oftalmologia*. 2018;42(4):10396.
- European Medicines Agency. Lucentis: summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2009 [updated 2023 Oct 9; cited 2022 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_en.pdf
- Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):820-7.
- European Medicines Agency. Avastin: summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2009 [updated 2023 Mar 17; cited 2022 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
- Gaspar A, Morgado S, Morgado M. Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label. *Bol CIM [Internet]*. 2020;(jan-mar):1-4. Available from: https://www.ordem-farmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_janeiro_marcy_2020_af_3433897205e99eb4ec995a.pdf
- Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiou MC, Laurent M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr*. 2012;70(3):139-54.
- Phasukkijwatana N, Tanterdtham J, Lertpongparkpoom D. Stability of bevacizumab divided in multiple doses for intravitreal injection. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(8):798-803.

26. European Medicines Agency. Eylea: summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2012 [updated 2024 Jan 9; cited 2022 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf
27. Gonzalez S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):196-203.
28. Peterson JS, Rockwell K Jr, Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Blodi BA, et al. Long-term physical stability, sterility, and anti-vegf bioactivity of repackaged bevacizumab in 2-ml glass vials. *Retina*. 2019;39(9):1802-9.
29. Lode HE, Gjølberg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, 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*. 2019;9(1):18021.
30. Subhi Y, Kjer B, Munch IC. Prefilled syringes for intravitreal injection reduce preparation time. *Dan Med J*. 2016;63(4):A5214.
31. Finkelstein M, Katz G, Zur D, Rubowitz A, Moisseiev E. The effect of syringe-filling technique on the risk for endophthalmitis after intravitreal injection of anti-VEGF agents. *Ophthalmologica*. 2022;245(1):34-40.
32. Mourato BV. Controlo de qualidade de formas farmacêuticas estéreis [dissertation]. Lisboa: Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013. Available from: <http://hdl.handle.net/10437/3283>
33. Gouveia AP, Silva AS, Bernardo DM, Fernandes JM, Martins MA, Cunha MT, et al. Manual de preparação de citotóxicos [homepage]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2013 [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/normas-profissionais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/>
34. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República. I Série;(167).

Conflito de interesses

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

Financiamento

O presente estudo não foi objeto de quaisquer fontes externas de financiamento.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados. Parecer da comissão de ética disponível.

Artigo recebido em 24.11.2023 e aprovado em 14.02.2024