



Original breve

[Artículo traducido] Estabilidad microbiológica de faricimab fraccionado para administración intravítrea

Antonio Raymundo^{a,*}, Lourdes Cervera^b, Francisco Crespillo^a, Sara Esplá^a y Mariola Sirvent^a

^a Departamento de Farmacia, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante, España

^b Departamento de Microbiología, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2025

Aceptado el 9 de octubre de 2025

On-line el xxxx

Palabras clave:

Faricimab

Factor de crecimiento endotelial antivascolar

Esterilidad

Reenvasado

Inyección intravítrea

R E S U M E N

Objetivos: nuevos fármacos como faricimab se han desarrollado para las enfermedades neovasculares oftálmicas, aumentando el éxito de los tratamientos, así como sus costes. El fraccionamiento permite el equilibrio entre los requisitos técnicos y la flexibilidad del tratamiento. El objetivo de este estudio fue evaluar la estabilidad microbiológica de faricimab fraccionado en condiciones controladas para confirmar la estabilidad química, biológica y microbiológica ya demostrada.

Métodos: se realizó un estudio experimental prospectivo y controlado. Se procedió al fraccionamiento y reacondicionamiento de 4 viales de faricimab en 16 jeringas libres de silicona con bajo espacio muerto. Se utilizó un adaptador tipo burbuja para garantizar la máxima eficiencia del fraccionamiento. Todas las muestras se almacenaron a 2–8 °C. Cuatro jeringas se cultivaron en agar sangre y agar Sabouraud a los 9, 16, 23 y 30 días. Se buscó el crecimiento microbiológico positivo en cualquiera de las muestras. Se utilizaron controles negativos y positivos junto con las muestras.

Resultados: ninguna de las 16 muestras ni ninguno de los controles negativos mostró crecimiento microbiológico. Todos los controles positivos mostraron crecimiento microbiológico.

Conclusiones: cuando faricimab se fracciona en jeringas sin aceite de silicona, conserva su estabilidad microbiológica hasta 30 días si se prepara y almacena en condiciones controladas.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sterility of repackaged faricimab for intravitreal administration

A B S T R A C T

Objectives: New drugs such as faricimab have been developed to treat ophthalmic neovascular diseases. While these drugs increase treatment success, they also increase costs. Repackaging drugs strikes a balance between technical requirements and treatment flexibility. The aim of this study was to evaluate the microbiological stability of repackaged faricimab under controlled conditions in order its already demonstrated chemical, biological, and microbiological stability.

Methods: This was a prospective, controlled experimental study. The contents of four vials of faricimab were repackaged into 16 silicone oil-free syringes with a low dead space volume. A bubble adaptor was used to ensure the maximum efficiency from fractioning. All samples were stored at 2–8 °C. Four of the syringes were cultivated on blood and Sabouraud agar at set time points (9 days, 16 days, 23 days, and 30 days). The endpoint of the study was positive microbiological growth in any of the samples. Negative and positive controls were cultivated alongside the test samples.

Results: None of the 16 samples or the negative controls exhibited microbiological growth at any stage of the culturing process. All positive controls showed microbiological growth.

Conclusions: When repackaged in silicone oil-free syringes, faricimab retains microbiological stability for up to 30 days when it is prepared and stored under controlled conditions.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Faricimab

Anti-vascular endothelial growth factor

Sterility

Repackaging

Intravitreal injection

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.10.016>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Antonio.raymundo@grupohla.com (A. Raymundo).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.02.013>

1130-6343/© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Raymundo A, et al. [Artículo traducido] Estabilidad microbiológica de faricimab fraccionado para administración intravítrea. Farmacia Hospitalaria. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.02.013>

Antecedentes

El uso de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ha revolucionado el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad y el edema macular diabético. Debido a su elevado coste, se utilizan técnicas de preparación para reensasar dichos tratamientos en jeringas de dosis única, ya que esto aumenta la flexibilidad y la eficiencia¹. No obstante, esta práctica presenta varios retos, como prevenir la contaminación microbiana y el riesgo de endoftalmitis infecciosa. Las mejores prácticas recomiendan trabajar en una campana de flujo laminar con personal que utilice técnicas asepticas validadas con materiales concretos².

El espacio muerto en las jeringas puede provocar el desperdicio de medicamento y que la dosis administrada sea insuficiente; además, ciertas jeringas pueden liberar gotas de aceite de silicona u otras partículas en el ojo, lo que puede causar complicaciones^{3,4}.

Según la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios Farmacéuticos (GBPP)⁵ y el Consenso sobre preparaciones de fármacos intraoculares⁶, la preparación de anti-VEGF se clasifica como una preparación estéril de riesgo medio, con un período de estabilidad predeterminado de 9 días cuando se conserva entre 2 y 8 °C. Varios estudios han demostrado la estabilidad química y la actividad biológica a largo plazo de diversos inhibidores del VEGF (entre ellos, bevacizumab, aflibercept, ziv-aflibercept y faricimab) que cumplen las normas de las farmacopeas estadounidense y europea durante períodos prolongados de hasta 28–45 días^{7–9}. Además, se han realizado estudios de estabilidad microbiológica de hasta 28 días utilizando cultivos de agar sangre y agar Sabouraud durante 5 días a 35 °C para detectar el crecimiento bacteriano^{10,11}. Según hallazgos recientes sobre el faricimab¹² (Vabysmo®, Roche, Suiza), las jeringas reensadas conservadas a 4 °C mantienen su estructura y propiedades de unión durante un máximo de 37 días⁸, con estabilidad microbiológica demostrada hasta un máximo de 28 días (conservadas a 2–8 °C)¹³.

El uso de un adaptador de burbuja estéril (Zero Residual™ Bubble Adapter) entre el vial del fármaco y las jeringas permite realizar un prellenado sin aire, lo que mejora la eficiencia del proceso de reensado. Por consiguiente, es necesario validar la práctica actual.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar la estabilidad microbiológica de las jeringas de faricimab reensadas cuando se preparan mediante nuestra técnica de preparación específica.

Materiales y métodos

Tamaño de la muestra

Al igual que en nuestro entorno clínico real, el número total de preparaciones fue inferior a 25 jeringas reensadas; se determinó, siguiendo la Farmacopea Europea (Ph. Eur.)¹⁴ y el Anexo 6 del Tema Q4B del Consejo Internacional de Armonización (CIH)¹⁵, que el número de muestras necesarias para la prueba de esterilidad era de 4 en cada punto de control.

Materiales

Se utilizaron 4 viales de 120 mg/ml de faricimab (cada uno con 28,8 mg/0,24 ml, lo que garantiza la administración de una dosis de 6 mg/0,05 ml). Se adquirieron del proveedor Roche® (número de lote B1535B25, fecha de caducidad 06/2026). También empleamos como envase final jeringas sin aceite de silicona (Zero Residual™, referencia ZSR12103C; número de lote 231.225, fecha de caducidad 12/2026) y agujas de 30G × 3/8" (referencia ZRN3009; número de lote 230.812, fecha de caducidad 08/2028). Para la preparación, se utilizó el adaptador tipo burbuja del fabricante Zero Residual™ (referencia ZRB04LL-LS;

número de lote 240.630, fecha de caducidad 06/2027). Todo el material de Zero Residual™ se adquirió a través del proveedor autorizado en España, Dextromedica S.L.

Preparación y reensado

Seguimos el procedimiento general para medicamentos estériles establecido en la GBPP⁵. Se abrieron 4 viales de faricimab en una campana de flujo laminar (sala limpia de nivel A) en condiciones asepticas. Se extrajo todo el contenido mediante una aguja de carga de 18 G con un filtro de 5 µm incorporado, acoplada al adaptador de burbuja con una jeringa estéril de 10 ml. Se recogió todo el volumen del fármaco, aproximadamente 0,96 ml, de modo que en ningún momento el líquido entró en contacto con la jeringa. A continuación, se dejó reposar la burbuja durante unos minutos para eliminar cualquier espuma que pudiera haberse formado. Se retiró la jeringa de 10 ml utilizada para la aspiración y se acopló la burbuja a las jeringas estériles de 1 ml utilizadas para el envasado final. Dado que las jeringas tenían un espacio muerto mínimo, al igual que las agujas, se obtuvieron 16 fracciones en total, cada una de 0,06 ml. Se etiquetaron y sellaron en un envase de plástico estéril y se almacenaron a 2–8 °C, en condiciones similares a las descritas por Jørstad et al.⁸.

Prueba de esterilidad

Las pruebas de esterilidad se realizaron tras 9, 16, 23 y 30 días de almacenamiento. En cada punto temporal se analizaron 4 jeringas reensadas de las 16 totales. Los cultivos de todas las alícuotas se realizaron de forma cualitativa, con un asa calibrada de 10 µl, en placas de Petri con medio agar sangre y agar Sabouraud para hongos (8 cultivos por día de prueba) (tabla 1). El cultivo se llevó a cabo mediante la técnica de aislamiento en placa por triple estría en un entorno controlado. A continuación, las muestras se incubaron durante 5 días a 35 ± 2 °C para su posterior lectura cualitativa. Se definió como cultivo positivo la presencia de cualquier número de unidades formadoras de colonias (UFC), lo que implicaría una pérdida de esterilidad de la muestra, mientras que se definió como cultivo negativo la ausencia de crecimiento detectado.

Para garantizar la validez de los resultados, se cultivaron controles positivos y negativos junto con las muestras de prueba. Se seleccionó la cepa comercial ATCC 25922 *Escherichia coli* como control positivo, mientras que se utilizó agua estéril como control negativo.

Resultados

Durante todo el estudio, la esterilidad de todas las muestras se mantuvo a temperaturas de conservación comprendidas entre 2 y 8 °C. Ninguna de las alícuotas cultivadas presentó UFC en ningún momento bajo las condiciones establecidas de incubación.

Se confirmó que todos los controles negativos utilizados presentaban un crecimiento negativo, y que todos los controles positivos se catalogaron como positivos.

Tabla 1
Descripción de los cultivos

	Cultivo 1	Cultivo 2	Cultivo 3	Cultivo 4
Días desde el reensado	9	16	23	30
Agar sangre	X X X X X X X X X X X X X X X X			
Agar Sabouraud	X X X X X X X X X X X X X X X X			
Número de jeringuilla	1 2 3 4	5 6 7 8	9 10 11 12	13 14 15 16

Discusión

El fraccionamiento de medicamentos de alto coste para tratar a varios pacientes con enfermedades de elevada prevalencia resulta ser una opción atractiva, ya que permite una dosificación precisa y reduce gastos y desperdicio. La posibilidad de mantener las alícuotas reenvasadas entre 2 y 8 °C permite organizar mejor los departamentos de oftalmología y hacer un mejor uso de los recursos, lo que se traduce en una mejor atención al paciente y aumenta la sostenibilidad del sistema sanitario.

Junto con las pruebas de estabilidad fisicoquímica y eficacia, las pruebas de estabilidad microbiológica garantizan que los medicamentos se utilizan de acuerdo con las directrices farmacopeicas y clínicas. El medicamento reenvasado debe ser preparado por personal debidamente formado en instalaciones controladas y salas limpias, utilizando técnicas asépticas.

Para este estudio, se utilizó un método de cultivo estándar en condiciones similares a las empleadas en los estudios de estabilidad fisicoquímica realizados por Jørstad et al.⁸ y Taschauer et al.¹². Puesto que se confirmó que la preparación y la conservación no afectaban significativamente a la estabilidad de faricimab, nuestros resultados refuerzan las evidencias existentes sobre la práctica clínica estándar en nuestro entorno.

La introducción de un dispositivo adicional en el proceso de fabricación, como un adaptador de burbuja, debe ir acompañada de un estudio microbiológico que respalde esta práctica.

Existen algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, se trata de un estudio realizado en un solo centro, sin participación de otros centros, y podría haber ligeras diferencias en la técnica de preparación utilizada. En segundo lugar, el número de muestras utilizadas es bajo, ya que se adapta a la práctica sanitaria y a los requisitos de la CIH. Puede que no sea comparable con otros centros que atienden a una población mucho mayor y, por lo tanto, requieren reenvasado de más de 25 muestras. Esta práctica implicaría realizar controles de calidad por cada lote producido de acuerdo con las directrices de la GBPP. En tercer lugar, no se analizó la presencia de endotoxinas bacterianas durante el periodo de conservación, que también desempeña un papel importante en la aparición de inflamación intraocular tras la administración de la terapia anti-VEGF. Y, por último, el artículo de referencia de Taschauer et al. puede solaparse con los objetivos de este estudio, pero como hemos justificado, era necesario añadir datos que respalden la evidencia en nuestro entorno.

Conclusión

El presente estudio demuestra la seguridad del proceso de preparación, ya que no se produjo crecimiento bacteriano en las jeringas fraccionadas y reenvasadas de faricimab sin aceite de silicona después de almacenarlas durante 30 días a temperaturas controladas entre 2 y 8 °C. Por lo tanto, además de los estudios publicados sobre la estabilidad fisicoquímica y microbiológica, podemos utilizar 0,06 ml de faricimab para reenvasar muestras durante 30 días en estas condiciones, logrando en las inyecciones intravítreas un equilibrio entre coste y eficiencia.

Contribución a la literatura científica

La estabilidad química y la actividad biológica del faricimab en jeringas reenvasadas se garantizan hasta 37 días. Según un estudio publicado recientemente, la estabilidad microbiológica cuando las muestras se toman directamente de viales perforados es de hasta 28 días, conservadas a 2–8 °C y protegidas de la luz. El uso de un adaptador de burbuja en diferentes condiciones de reenvasado añade solidez a la estabilidad microbiológica del faricimab, que se establece en 30 días cuando se conserva a 2–8 °C, protegido de la luz.

Este estudio permite aumentar la eficiencia de las jeringas precargadas de faricimab, al tiempo que garantiza la seguridad del paciente y permite un uso más eficiente de los recursos en el entorno sanitario.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, la autoría y la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org>).

En caso de publicación, los autores conceden derechos exclusivos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o formato audio, audiovisual o electrónico) de su trabajo a «Farmacia Hospitalaria» y, por extensión, a la SEFH. Se debe firmar una carta de cesión de derechos al enviar el trabajo a través del sistema de gestión de manuscritos en línea.

Disponibilidad de datos y materiales

Todos los datos que respaldan los resultados se incluyen en este artículo publicado. Se pueden solicitar al autor para la correspondencia las fotografías de los cultivos mediante una petición justificada.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Antonio Raymundo: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Conceptualization. **Lourdes Cervera:** Methodology, Investigation. **Francisco Crespillo:** Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation. **Mariola Sirvent:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Conceptualization.

Bibliografía

1. Sallal TM, Paulus YM. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:701–706. doi:10.2147/OPHTH.S169044.
2. Melo GB, Cruz NFS, 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. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100862.
3. 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;30(4):774–779. doi:10.1177/1120672118823133.
4. 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;7(1):37. doi:10.1186/s40942-021-00307-7.
5. Casaus ME, Tarno ML, Martín-Rosales AM, García-Salom P. Spanish good practices guide for medication preparation in pharmacy services (GBPP). Ministerio de Sanidad; 2024 [consultado 01 Mar 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/GuiaBPMedicamentosServFarmHosp/Docs/04_GuiaMedicamentos2024Accesible.pdf.
6. Garay-Aramburu G, Alonso Herreros JM, Núñez Izquierdo M, et al. Consensus on intraocular drug preparations. *Farm Hosp*. 2025;49:99–108. doi:10.1016/j.farma.2024.11.010.
7. Pereboom M, Becker ML, Amenchar M, Verweij SL, van der Hoeven RT, Mulder IJ. Stability assessment of repackaged bevacizumab for intravitreal administration. *Int J Pharm Compd*. 2015;19(1):70–72.
8. De Lima Farah J, Sano R, Maugéri IML, et al. Evaluation of aflibercept and ziv-aflibercept binding affinity to vascular endothelial growth factor,

- stability and sterility after compounding. *Int J Retin Vitreol.* 2018;4:39. doi:10.1186/s40942-018-0143-x.
9. Jørstad ØK, Foss S, Gjølborg TT, et al. Pharmaceutical compounding and storage of faricimab in a syringe for intravitreal injection do not impair stability and bispecific binding properties. *Int J Retin Vitreol.* 2023;9(1):65. doi:10.1186/s40942-023-00507-3.
 10. Saoji K, Trehan H, Narayanan R, Verma L. A study on the contamination of injection bevacizumab on storage of multidose vials. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66:252–255. doi:10.4103/ijo.IJO_969_16.
 11. Juhong J, Pongsachareonnont PF, Somkijrungrong T, et al. The sterility, stability and efficacy of repackaged ziv-aflibercept for intravitreal administration. *Sci Rep.* 2022;12(1):2971. doi:10.1038/s41598-022-06831-2.
 12. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M, Munk MR. Faricimab for the treatment of diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Pharmaceutics.* 2023;15(5):1413. doi:10.3390/pharmaceutics15051413.
 13. Taschauer A, Sedivy A, Egger D, et al. Faricimab maintains substance integrity and sterility after compounding and storage in two different polypropylene syringe types 2024. *Eye (Lond).* 2025;39(5):943–950. doi:10.1038/s41433-024-03511-5.
 14. Ph. Eur. 11.6 (01/2025) European Pharmacopoeia 11th edition. Council of Europe; 2022. [consultado 01 Mar 2025]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>.
 15. Annex 6 to note for evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ich regions on sterility test general chapter. [consultado 01 Mar 2025]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003043.pdf.