

Asignación de periodos de validez microbiológica para las preparaciones estériles y validez fisicoquímica.



Ana María Martín de Rosales Cabrera
ammartin@fhalcorcon.es

¿Realizáis en vuestras cabinas del Servicio de Farmacia preparaciones estériles de stock, o pequeños lotes para cubrir varios días?



- No, solo preparamos la medicación individualizada a diario y le asignamos un periodo de validez de 24h.



- Hacemos preparaciones individualizadas en pequeñas cantidades para cubrir las siguientes 24-48 horas y los fines de semana o festivos.



- Si hacemos preparaciones de stock que se conservan varios días o semanas en nevera, congelador o t^a ambiente.

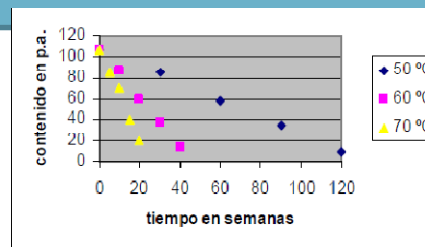
Fecha de Caducidad del medicamento en su envase original

especifica que la actividad terapéutica se mantiene durante el tiempo indicado (hasta un 90% de la actividad original). Término técnico y legal

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad \ln k = -\frac{E_a}{RT} + \ln A$$

Where:
 k = Chemical Reaction Rate
 A = Pre-exponential Factor
 E_a = Activation Energy
 R = Gas Constant
 T = Temperature in Kelvin

Image courtesy www.chemwiki.ucdavis.edu



Periodo de validez: periodo durante el cual la preparación puede ser administrada o utilizada en un paciente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL Y IGUALDAD

ORGANISMO REGULADOR DE LAS ACTIVIDADES FARMACÉUTICAS Y DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**

Hospital Universitario Fundación Alcorcón
 SaludMadrid
 Comunidad de Madrid

Estabilidad fisicoquímica y validez microbiológica

Asignación de plazos de validez a las preparaciones estériles

- Nivel de riesgo de la preparación.
- Estabilidad fisicoquímica.
- La validez microbiológica de acuerdo a la matriz de riesgo y las condiciones de preparación

OBJETIVO PRINCIPAL : PROTEGER AL PACIENTE

- Personal experto
- Fuentes de información de calidad
- Análisis del riesgo de contaminación microbiológica

Referencias de la Estabilidad fisicoquímica

- ✓ Ficha técnica.
- ✓ Farmacopea Europea y Americana.
- ✓ INFOSTAB: Stabilis.
- ✓ Publicaciones en revistas de Impacto: The Journal of Pharmaceutical Sciences, AHFS Drug Information, American Journal of the Health-System Pharmacy, The International Journal of Pharmaceutical Compounding.
- ✓ Handbook on Injectable Drugs & Trissel's Database.
- ✓ King Guide to Parenteral Admixtures.



Estudios de Estabilidad

- Soluciones acuosas
- Hidrolisis química como principal mecanismo de degradación fisicoquímica.
- Factores como temperatura alta, luz, tiempo de almacenamiento pueden la velocidad de hidrolisis.
- Los estudios de estabilidad fisicoquímica deben estar diseñados de acuerdo a Farmacopea, USP e incluir estudios de HPLC.



Methodological
guidelines for stability
studies of hospital
pharmaceutical
preparations

Part 1: liquid preparations

Under the aegis of SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and
DEPRAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled
Atmosphere)



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Division

CPMP/ICH/361/01

ICH Topic Q1A
Stability Testing Guidelines: Stability Testing of New Drug
Substances and Products

Step 1

NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING: STABILITY
TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
(CPMP/ICH/361/01)

(This guideline replaces relevant sections of previous guidelines)

APPROVAL BY CPMP	December 1993
STUDIES CAN BE SUBMITTED ACCORDING TO THIS GUIDELINE	January 1994
DATE FOR COMING INTO OPERATION (DOSAGES SUBMITTED AFTER)	1 January 1998



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**

 **Hospital Universitario
Fundación Alcorcón**
Comunidad de Madrid

Estudios de Estabilidad



Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference

C Bardin,¹ A Astier,² A Vulto,³ G Sewell,⁴ J Vigneron,⁵ R Trittler,⁶ M Daouphars,⁷ M Paul,² M Trojniak,⁸ F Pinguet⁹

¹Cochin - Hôtel-Dieu Hospital Group, Paris, France
²Department of Pharmacy, Henri-Mondor Hospital Group and School of Medicine, Créteil, France
³Department of Pharmacy, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands
⁴Peninsula Allied Health

ABSTRACT

Stability studies performed by the pharmaceutical industry are only designed to fulfil licensing requirements. Thus post-dilution or reconstitution stability data are frequently limited to 24 h only for bacteriological reasons, regardless of the true chemical stability, which could, in many cases, be longer. In practice, the pharmacy based centralised preparation may require infusions to be made several days in advance to provide, for example, the filling of ambulatory devices for continuous infusions or

stability paradigm based on practical clinical needs, to complement regulatory guidelines which are essentially orientated to the stability of manufactured drugs.

BACKGROUND

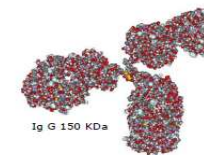
Stability studies performed by the pharmaceutical industry are only designed to fulfil licensing requirements. When medicines are being licensed, little attention is given to the practical use of these drugs and there is no recognition that pharmaceuticals start a new life once they are prepared for

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: STABILITY TESTING OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS Q5C

Protein instability



Most common:

- Deamidation – hydrolysis of Asn and Gln side chain amides
- Oxidation – of Met, His, Cys, Tyr and Trp residues
- Denaturation – loss of 3-D structure
- Aggregation – association of monomers or native multimers covalent or non covalent
- Glycoproteins – most common instability of glycosylation hydrolysis of sialic acid residues.

Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology

18 September, 2012 12:32 PM | By Alain Astier

teaser

Alain Astier PharmD PhD
Department of Pharmacy,
Henri Mondor University Hospital Group, AP-HP,
Créteil, France and School of Medicine,
Paris-Est Créteil Val de Marne University,
Créteil, France
Email: prof.astier@gmail.com

Muriel Paul PharmD PhD

Department of Pharmacy,
Henri Mondor University Hospital Group,
AP-HP, Créteil, France

Related articles

Amgen receives CHMP positive opinion for IMLYGIC (TM) (talimogene laherparepvec)

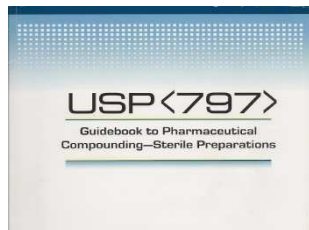
TAILORx study shows low Oncotype DX® Recurrence Score® patients were breast cancer relapse-free

Perjeta® gets regulatory green light for use in early HER2-positive breast cancer prior to surgery



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**





BEYOND USE DATE

Drug's chemical stability .

Microbiological limits based on Risk Level.



Beyond-Use Dating

By Lou Dlorio, RPh, and Dave Thomas, RPh, MBA

Assigning Beyond-Use Dates for Compounded Sterile Preparations: Evaluating Stability Data

Assigning beyond-use dates (BUDs) to compounded sterile preparations (CSPs) is a complex process, fraught with responsibility and risk. To mitigate this risk and provide the highest quality preparations to patients, one must fully understand the risk of non-sterility and then identify and carefully interpret available resources on chemical stability.

USP defines an expiration date as the date placed by the manufacturer on the container and label of a drug product designating the time frame a product is expected to remain within the approved specifications of its identity, strength, quality, and purity, if stored under the conditions defined on the package insert. The BUD is defined in USP <797> as the date and time after

- 2) Excessive bacterial endotoxins (pyrogens)
- 3) Variability in the intended strength of the correct ingredients (outside compendial limits)
- 4) Unintended chemical and physical contaminants
- 5) Ingredients of inappropriate quality in CSPs

BUDs for compounded preparations must be assigned with all these variables in mind. Although this concept is straightforward, instituting an effective process can be challenging.

Beyond-use dating for CSPs according to Risk-Level			
Risk Level	BUD at Room Temperature (20 to 25° C)	BUD under Refrigeration (2° to 8° C)	BUD with Frozen Storage (-25 to -10° C)
Immediate Use	1 hour	N/A	N/A
Low Risk with 12h BUD	12 hours	12 hours	N/A
Low Risk	48 hours	14 days	45 days
Medium Risk	30 hours	9 days	45 days
High Risk	24 hours	3 days	45 days



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**



Responsibilities of Compounding Personnel

“Beyond-use dates are appropriate and based on valid scientific criteria”

1. Enter CSP formula/prescription below:

Dilution in 500mL of 0.9% NaCl solution 0.9% 500mL 0.9% NaCl solution

2. Circle the stability reference source/s and data below (attach reference or data as needed):

- a. Manufacturer's data
- b. Trissel, Lawrence A. Handbook on Injectable Drugs, 16th edition
- c. Trissel's™ 2 Clinical Pharmacists Database
- d. Trissel, Lawrence A. Stability of Compounded Formulations, 4th edition
- e. King Guide to Parenteral Admixtures
- f. King, C. Extended Stability of Parenteral Drugs
- g. Published literature in the form of stability studies and journal articles (note below)
- h. Direct CSP testing performed by a certified laboratory; (attach)

Comments: Trissel LA, Zhang Y, Douglas K, Kastango E. 2006. Extended Stability of Oxytocin in Common Infusion Solutions. Int J Pharm Compounding. 10(2): 159-8.

The CSP in #1 above is chemically stable for 90 days at room temperature based on the information from the sources indicated above.

3. Circle the Risk Level Category below:

Storage Temperatures	Immediate Use*	Segregated Compounding Area	Low Risk	Medium Risk	High Risk
Controlled Room Temperature 20 to 25°C (68° to 77°F)	1 hour	12 hours	48 hours	30 hours	24 hours
Controlled Cold Temperature 2° to 8°C (36° to 46°F)	N/A	12 hours	14 days	9 days	3 days
Controlled Frozen Temperature -20° to -10°C (-13° to 14°F)	N/A	N/A	45 days	45 days	45 days

* refer to USP Chapter <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations for detail on Immediate Use CSPs which are intended for emergency use only and not intended for storage.

Standardized Storage and Handling based on Stability and Sterility Considerations is as follows:

Store at controlled cold or room temperature 90 days

Store at controlled frozen temperature N/A days

Special requirements: Do not refrigerate Do not freeze Protect from light

Other special requirements: Do not extend stability with Sterility Testing is performed on each batch in accordance with the requirements of USP Chapter <71>.

Elisavinda RA
Signature/Title of Primary Reviewer

6/28/2012
Date

[Signature]
Signature of Pharmacy Manager

7/1/12
Date

Copyright © 2008-2014 Clinical ID, LLC® - All Rights Reserved

©1997-2013 Clinical ID, LLC. All rights reserved.

F-502 e, 04/10/2012



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**



Periodo de validez

- Recognizes the probability of contamination even under best conditions:
 - Optimal employee performance
 - 0.1% (1 contaminated dose out of 1,000)
 - Contamination rates published in the literature
 - 0.3% – 16%
- Patient Safety: Protect patients from dangerous or even fatal overgrowths of microorganisms that may have been accidentally introduced.





Sistema apropiado de garantía de calidad.

- **Gestión de riesgos** para la calidad (en inglés Quality Risk Management, QRM)
- **Calidad por diseño** (en inglés Quality by Design, QbD)
- Conocimiento científico.
- Proteger al **paciente**

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación ⁽¹⁾
Si el conjunto de letras contiene al menos una D, la preparación se considera una preparación de riesgo alto	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 24 horas / temperatura ambiente • 3 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (≤ -20 °C) • 90 días / liofilizado
Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una preparación de riesgo medio .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días en congelador (≤ -20 °C) • 90 días liofilizado
Si el conjunto de letras contiene menos de tres B (ninguna C ni D) se considera una preparación de riesgo bajo .	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 48 horas / temperatura ambiente • 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 45 días / congelador (≤ -20°C) • 90 días liofilizado
	Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 12 horas / temperatura ambiente • 24 horas / frigorífico (2 °C – 8 °C) • 7 días / congelador (≤ -20°C)
	Unidad de enfermería en planta, sin ambiente controlado.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 hora / temperatura ambiente, • 1 hora / frigorífico (2 °C – 8 °C) • No congelar

Estabilidad fisicoquímica y validez microbiológica



- Estabilidad fisicoquímica \geq plazo de validez indicado.
- No existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica al conservar en frigorífico/congelador o liofilización .
- Plazos de validez superiores deben estar documentados bibliográficamente y la formulación debe ser igual a la descrita.
- En preparaciones estériles de stock DE ALTO RIESGO >25 unidades/lote o con plazos de validez superiores a los establecidos sin justificación documental deberá realizar el test de esterilidad del producto terminado por cada lote fabricado.

Estabilidad fisicoquímica y validez microbiológica

6.3 Periodo de validez

30 meses.

La solución preparada de MabThera es física y químicamente estable durante 24 horas a 2 °C - 8 °C y, posteriormente, durante 12 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2 °C - 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.



*...a no ser que la preparación se realice en condiciones asépticas controladas.....
Que periodo de validez asigno entonces...*

Estabilidad fisicoquímica y validez microbiológica



Estabilidad en solución : Rituximab

PP		1 mg/ml	4°C	?	180	3241 A+
POF		1 mg/ml	2-8°C		180	3323 A+
POF		1 mg/ml	4°C		90	2881 B+
POF		4 mg/ml	4°C		90	2881 B+
?		1 >> 4 mg/ml	2-8°C		24	3657
?		1 >> 4 mg/ml	25°C	?	12	3657

PREPARADO: Rituximab 650 mg (1 mg/ml) para un paciente CFLH sala blanca

1. Proceso de preparación	B
2. Vía de administración de la preparación	B
3. Perfil de seguridad del medicamento.	A
4. Cantidad de unidades preparadas	A
5. Susceptibilidad contaminación microbiológica	A
6. Distribución de la preparación	A

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS DE LA PREPARACIÓN / CONSERVACIÓN	
Nivel de riesgo	Requisitos de conservación
Riesgo bajo Preparado en CFL en sala limpia	<ul style="list-style-type: none"> • 48 horas / T^a ambiente • 14 días / frigorífico (2 °C – 8 °C)

DECISION FINAL= validez de la preparación
14 días en nevera protegido de la luz



ESTABILIDAD DE VIALES “PICOS”



- Medicamentos en solución, concentrados liofilizados.
- Estabilidad fisicoquímica reconstituido en el vial.
- Los medicamentos en solución que solo se ha extraído una cantidad no tienen alteración fisicoquímica por lo que el periodo de validez microbiológico se asigna según el resultado de la matriz .
- Ejemplo Vial Rituximab en CFLH en sala blanca NIVEL bajo = 9/14 días en nevera .



PREPARADO: Bevacizumab intravítreo lote de 40 unidades uso interno CFLH sala blanca

6.3 Periodo de validez

Vial (sin abrir)

2 años.

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 30°C durante 48 horas una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.





Estabilidad y compatibilidad de los medicamentos



Estabilidad en solución : Bevacizumab

PP	∅	25 mg/ml	4°C		90	3265 B+
PP	∅	25 mg/ml	4°C		90	3312 B+
POF		16 mg/ml	22°C	?	90	2882 B+
POF		16 mg/ml	4°C	?	90	2882 B+
POF		2 mg/ml	22°C	?	90	2882 B+
POF		2 mg/ml	4°C	?	90	2882 B+
?		? mg/ml	2-30°C	?	48	3633

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES	
PREPARADO: Bevacizumab intravítreo lote de 40 unidades uso interno	
1. Proceso de preparación	A
2. Vía de administración de la preparación	C
3. Perfil de seguridad del medicamento.	A
4. Cantidad de unidades preparadas	C
5. Susceptibilidad contaminación microbiológica	A
6. Distribución de la preparación	A

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación
Riesgo medio.	Servicio de farmacia. Preparado en CFL en sala limpia	<ul style="list-style-type: none"> • 30 h / Tª ambiente • 9 días / frigorífico

DECISION FINAL= validez de la preparación
9 días en nevera protegido de la luz

Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1 mL polypropylene syringes for intravitreal administration

Stabilité au long terme du bevacizumab conditionné en seringue de polypropylène de 1 mL pour administration intravitréenne

M. Paul^{a,*}, V. Vieillard^a, E. Roumi^a, A. Cauvin^a,
M.C. Despiaud^b, M. Laurent^b, A. Astier^a

^a Unité pharmaceutique de recherche en essais cliniques, département de pharmacie, CHU Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
^b Service de pharmacie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingt, 75012 Paris, France

Received 13 February 2012; accepted 29 March 2012

KEYWORDS

Bevacizumab;
Intravitreal
administration;
Off-label use;
Stability;
Ophthalmology

Summary

Introduction. – The anti-angiogenic monoclonal antibody, bevacizumab, is currently used by intravitreal administration as off-label drug to treat age-related macular degeneration or other ophthalmologic diseases. For this purpose, commercial bevacizumab is repackaged in 1 mL polypropylene syringes under sterile conditions. However, no complete study on the stability of this hospital-based preparation is available.

Methods. – Commercial bevacizumab (25 mg/mL; Avastin®) was aseptically repackaged in 1 mL polypropylene syringes, stored at 4 °C, and analyzed within the preparation day (D0), after 30 days (D30) and 90 days (D90). Some syringes were kept for up to 8 months to observe possible instability. Several complementary and stability-indicating analytical methods were used to assess in details the primary, secondary and tertiary structure of the antibody during its conservation: ionic chromatography, size-exclusion chromatography, peptide mapping, 2nd derivative UV and IR spectroscopy, turbidimetry, diffraction (laser spectroscopy, thermal denaturation curves, microscopic examination and image analysis).

Results. – We clearly demonstrate that the commercial solution of bevacizumab can be safely repackaged in polypropylene syringes and stored up to 3 months at 4 °C without alteration of its primary, secondary and tertiary structure. The only difference observed is the contamination of the syringe content by silicone oil microdroplets, which is quite immediate and does not change significantly during the storage in terms of number and size.

En mi hospital preparamos para los pacientes colirios autólogos al 20-30% en BSS. De acuerdo a las referencias bibliográficas utilizadas hasta el momento la estabilidad del colirio era de 3 meses congelado. Al aparecer la GBPP y realizar la matriz de riesgo me sale que es un preparado de riesgo Alto y que al prepararlo en CFL en sala blanca como mucho se puede mantener 45 días congelado.



¿Qué debo hacer con esta preparación?



- No hace falta que haga nada, los estudios publicados avalan 3 meses de estabilidad y es mas cómodo para los pacientes, además nunca ha pasado nada..

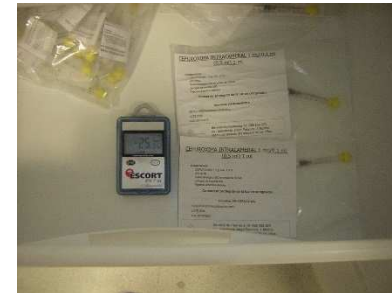


- Puedo modificar el periodo de validez a 45 días congelado y que los pacientes vengan a extraerse sangre cada mes y medio.



- Si en cada preparación por paciente tomo una muestra para someterlo a control micorbiologico durante 3 meses podre mantener mi periodo de validez actual.

Presentaciones comerciales.....



..... *forma final para administrar al paciente*

El Servicio de Traumatología de vuestro hospital os comenta que en los últimos estudios publicados, la administración de **Acido Tranexámico en irrigación o tópica** previo al cierre de la cirugía reduce las complicaciones hemorrágicas. Os solicita disponer de **jeringas precargadas** de Tranexámico sol inyectable **envasadas estériles** para su utilización en la propia cirugía y así evitar en uso de las ampollas dentro del Qx, parecido a otras ampollas, riesgo de restos de cristal

 A commentary by David F. Dalury, MD, is available at www.jbjs.org/commentary and is linked to the online version of this article.

Topical Application of Tranexamic Acid Reduces Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty

A Randomized, Controlled Trial

By Jean Wong, MD, FRCPC, Amir Abrishami, MD, Hossam El Beheiry, MBBCh, PhD, FRCPC, Nizar N. Mahomed, MD, ScD, FRCSC, J. Roderick Davey, MD, FRCSC, Rajiv Gandhi, MD, FRCSC, Khalid A. Syed, MD, FRCSC, Syed Muhammad Ovais Hasan, MD, Yoshani De Silva, BSc, and Frances Chung, MD, FRCPC

Investigation performed at Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**

 **Hospital Universitario Fundación Alcorcón**
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

6.1 Lista de excipientes

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Amchafibrin 500 mg solución inyectable no debe añadirse a la sangre para transfusión o a inyecciones que contengan penicilina ya que el ácido tranexámico es un aminoácido sintético. Se produce una interacción con los lugares de fijación de Amchafibrin en los receptores de lisina y en la fibrinolisis. Además, en teoría, una solución de ácido tranexámico al 10% es hipertónica y, al añadirse a la sangre, podría causar una disminución de tamaño de las células hemáticas produciendo dolor en el lugar de la inyección.

6.3 Período de validez

5 años.

La solución inyectable debe utilizarse inmediatamente tras la apertura de la ampolla.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable: ampollas de vidrio tipo I de 5 ml. Envase con 6 ampollas o envase clínico con 100 ampollas.

STABILIS
Última actualización: 26/10/2015

TRANEXAMIC

Buscar

Ausencia de datos

Abstract ▾

Send to: ▾

[Int J Pharm Compd](#), 2014 Sep-Oct;18(5):432-7.

Stability of tranexamic acid in 0.9% sodium chloride, stored in type 1 glass vials and ethylene/propylene copolymer plastic containers.

[McCluskey SV](#), [Sztajnkrzyer MD](#), [Jenkins DA](#), [Zietlow SP](#), [Bems KS](#), [Park MS](#).

⊕ Author information

Abstract

Tranexamic acid has recently been demonstrated to decrease all-cause mortality and deaths due to hemorrhage in trauma patients. The optimal administration of tranexamic acid is within one hour of injury, but not more than three hours from the time of injury. To aid with timely administration, a premixed solution of 1 gram tranexamic acid and 0.9% sodium chloride was proposed to be stocked as a medication in both the aeromedical transport helicopters and Emergency Department at Mayo Clinic Hospital—Rochester Saint Marys Campus. Since no published stability data exists for tranexamic acid diluted with 0.9% sodium chloride, this study was undertaken to determine the stability of tranexamic acid diluted with 0.9% sodium chloride while being stored in two types of containers. Stability was determined through the use of a stability-indicating high-performance liquid reverse phase chromatography assay, pH, and visual tests. Tranexamic acid solutions of 1 gram in 0.9% sodium chloride 65 mL were studied at predetermined intervals for 90 days in ethylene/propylene copolymer plastic containers, protected from light, and at both controlled room and refrigerated temperatures. Tranexamic acid solutions of 1 gram in 0.9% sodium chloride 50 mL were studied at predetermined intervals for 180 days in clear Type 1 borosilicate glass vials sealed with intact elastomeric, Flourotec-coated stoppers, stored protected from light at controlled room temperature. Solutions stored in the ethylene/propylene copolymer plastic containers at both storage temperatures maintained at least 98% of initial potency throughout the 90-day study period. Solutions stored in glass vials at controlled room temperature maintained at least 92% of initial potency throughout the 180-day study period. Visual and pH tests revealed stable, clear, colorless, and particulate-free solutions throughout the respective study periods.

¿Que hacemos?



- No podemos prepararlo no tenemos estudios suficientes de la estabilidad en solución en jeringa.



- Hacemos preparaciones individualizadas en pequeñas cantidades para cubrir las siguientes 24 horas que se desechan ese día.



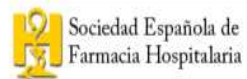
- Si hacemos preparaciones de stock lotes de 10 jer. Como es una un reenvasado de una sol esteril en jeringa aplicamos la matriz de riesgo y asignamos un periodo de validez de 14 d en nevera.

**PREPARADO: Tranexámico Ácido 1000 mg/10 ml JER esteril
LOTE 10 unidades**

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES	
PREPARADO: Tranexámico 100 mg/10 ml Sol esteril JER precargada.	
1. Proceso de preparación	A
2. Vía de administración de la preparación	B
3. Perfil de seguridad del medicamento.	A
4. Cantidad de unidades preparadas	B
5. Susceptibilidad contaminación microbiológica	B
6. Distribución de la preparación	A

**DECISION FINAL= validez de la preparación
9 días en nevera protegido de la luz**

Aplicación Informática para socios SEFH

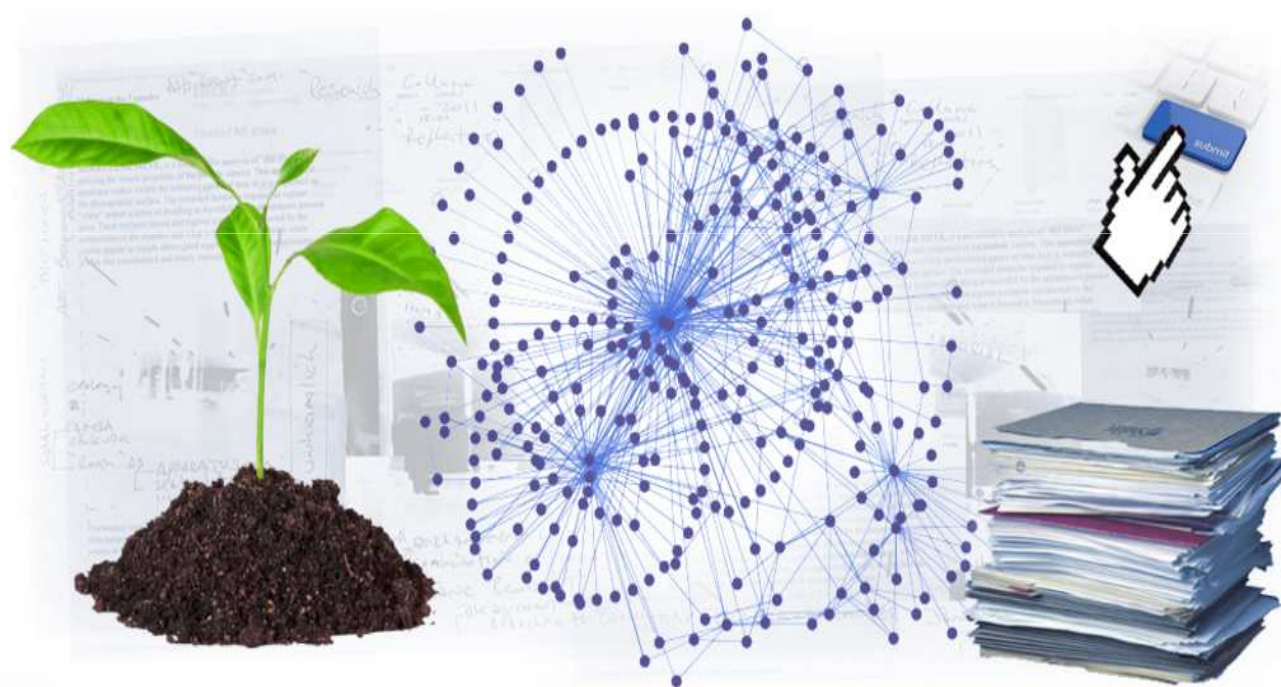


Acceso de usuario

Usuario

Contraseña

MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES



2015 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. C/ Rafael de Riego, 38 - 28045 Madrid

Tfno.: 91 571 44 87 - Fax: 91 571.45.86 - E-Mail: sefh@sefh.es - Política de Protección de Datos



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**



MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES



NUEVA MATRIZ

LISTADO DE MATRICES

Nº: 17

Creado por:

Fecha y Hora:

Nombre del preparado:

Período de validez fisicoquímica y condiciones de conservación:

Solución Estéril REENVASADA SIN ALTERACIÓN FISICOQUIMICA.

Decisión de Estabilidad Final y modo de conservación :

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6

1. Proceso de preparación

- Mezclas de 4 o más medicamentos diferentes.
- Preparaciones que requieran 4 o más pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 4 o más ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final
- Preparaciones que requieran **cálculos complejos**¹ en 2 o más pasos para conocer la dosis en el paciente y/o cantidad a preparar.
- Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, coloraciones, separación de fases, durante el proceso de preparación.
- Reconstitución-dilución unitaria difícil que dura más de **10-20 minutos**² (por ej.: Doxorubicina liposomal no pegada, paclitaxel-albúmina, Pallivumab, etc.).

⊗

C

- Mezclas de 3 medicamentos diferentes.
- Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 3 ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final
- Preparaciones que requieran **cálculos sencillos**³ en un solo paso, para conocer la dosis en el paciente y/o la cantidad a preparar.

B

- Mezclas de 2 medicamentos diferentes.
- Preparaciones que requieran solamente 1 ó 2 pinchazos en el contenedor final o que requieren la reconstitución y/o extracción de volumen de 1 ó 2 ampollas/viales para conseguir dosis necesaria a incluir en contenedor final.
- Mezclas que no requieren cálculos para su preparación.
- Reconstitución y dilución de viales en solución, concentrados y liofilizados completos o **fracciones de dosis sencillas**⁴ a partir de inyectables en solución con concentración conocida.
- Reconstitución-dilución unitaria sencilla que dura menos de 5 minutos⁵.

A

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
A	B				

3. Perfil de seguridad del medicamento

- Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso⁶.

⊗

B

- Resto de medicamentos con bajo perfil de toxicidad.

A

- Según ficha técnica; o bien, según información de listas de organizaciones internacionales, como NIOSH List of Antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>) o versiones actualizadas de la misma). En general, se incluyen medicamentos comercializados en REEU: i) citostáticos, antivirales y antimetabólicos clasificados como biogelínicos (ganiclovir, pentamidina, ribavirina, cidofovir, etc.); ii) algunos inmunosupresores (ciclosporina, micofenolato); iii) Microorganismos con capacidad infectiva (BCG), iv) Sustancias químicas de alto riesgo. También se puede consultar la Hoja de Seguridad MSD de la sustancia química correspondiente.
- Según información Ficha técnica. También se puede consultar Listado ISMP de principios activos considerados de elevado riesgo para el paciente en caso de error (<http://www.ismp-espana.org/ficheros/Medicamentos%20alto%20riesgo.pdf>).

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	B	

5. Susceptibilidad contaminación microbiológica⁷

- Transferencia de productos mediante **sistemas abiertos**⁸.
- Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la preparación.

⊗

D

- Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica cuya **duración de administración** en infusión es **8h o más**.
- Preparación de colirio **sin conservantes** en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto) que van a ser usadas en multidosis.

C

- Preparaciones de sustancias de bajo riesgo de contaminación cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).
- Sustancias de bajo riesgo de contaminación microbiana en que el tiempo transcurrido desde la preparación hasta el inicio de la administración es >12 horas.
- Preparación de colirios con **conservantes** en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto) que van a ser usadas en multidosis.

B

- Transferencia simple del medicamento en **sistemas cerrados**.
- Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para administración inmediata.
- Preparaciones cuya duración de administración es igual o inferior a 24 horas.

A

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6

2. Vía de administración de la preparación

⊗

- Intratecal.
- Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central (en técnicas que requieren campo estéril), epidural/peridural.

D

C

- Intravenosa central, intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada.

B

- Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica.

A

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
A	B	A			

4. Cantidad de unidades preparadas

⊗

- Más de 25 unidades/lote

C

- Entre 3 y 25 unidades/lote

B

- 1 ó 2 unidades

A

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	B	A

6. Distribución de la preparación

⊗

- Uso exclusivo para otros hospitales.

C

- Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).

B

- Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.

A

Nivel de Riesgo: **MEDIO**

Requisitos de preparación	Periodo de validez microbiológica y condiciones de conservación
Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar situada en entorno controlado(sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> 30 horas / temperatura ambiente 9 días / frigorífico (2 °C - 8 °C) 45 días en congelador (≤ -20 °C) 90 días liofilizado



Curso Precongreso **GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS: APLICACIÓN Y ASPECTOS PRÁCTICOS**

Mensaje de la página www.sefh.es:

La matriz de riesgo ha sido guardada correctamente

Aceptar

Creado por: ANA MARIA MARTIN DE ROSALES CABRERA

Nº: 17

Fecha y Hora: 2015-11-08 21:23:48

Nombre del preparado:

Período de validez fisicoquímica y condiciones de conservación:

Solución Estéril REENVASADA SIN ALTERACIÓN FISICOQUIMICA.

Decisión de Estabilidad Final y modo de conservación :

Refrigerado 9 DÍAS
Temperatura ambiente 30 HORAS
Proteger de la luz

PREPARADO: CEFUROXIMA 1 mg/0,1 ml JER intravitrea esteril LOTE 20 unidades

The screenshot shows the INFOSTAB website interface. On the left is a vertical navigation menu with icons and text for: 'www INFOSTAB', 'Liste des molécules', 'Listes récapitulatives', 'Recherche d'incompatibilités', 'Tableau d'incompatibilités', 'Bibliographie', 'Auteurs', 'Manuel d'utilisation', and 'Lettre d'actualité'. The main content area is titled 'Bibliographie 3569'. It contains the following information:

- Type : Revue
- Lien Internet : <http://ejhp.bmi.com/content/21/1/34.abstract>
- Auteurs : Fleury-Souverain S, Sadeghipour F, Bonnabry P.
- Titre : Development of ready-to-use cefuroxime syringes for use in ophthalmology.
- Référence : EJHP ;21:34-38 2014

Below the bibliographic entry, there are several data points represented by icons:

- Niveau de preuve : A+ (purple icon)
- Stabilité physique : (grid icon)
- Stabilité chimique : 95% (orange icon)
- Autres méthodes : (pH icon)
- Commentaires : Produits de dégradation quantifiés mais non identifiés

At the bottom, there is a section titled 'Liste des molécules' with a search bar containing 'Cefuroxime sodium'. To the right of the search bar are several icons: a clock, a syringe, a pH icon, a green triangle, '10 mg/ml', '-18°C', a red X icon, and '120' with a moon icon.

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
C	C	A	B	B	A

6. Distribución de la preparación

1. Uso exclusivo para otros hospitales.	C
1. Uso combinado (para el hospital que lo prepara y para otros hospitales).	B
1. Uso exclusivo para el hospital que lo prepara.	A

Nivel de Riesgo: **MEDIO**

Requisitos de preparación	Periodo de validez microbiológica y condiciones de conservación
Servicio de farmacia. Preparación bajo cabina de flujo laminar situada en entorno controlado(sala blanca)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 horas / temperatura ambiente • 9 días / frigorífico (2 °C - 8 °C) • 45 días en congelador (≤ -20 °C) • 90 días liofilizado

Referencia(s) bibliográficas de la estabilidad fisicoquímica:

Fleury-Souverain S, Sadeghipour E, Bonnabry P. Development of ready-to-use cefuroxime syringes for use in ophthalmology. EJPB ;21:34-38 2014

Creado por:

Nº: 8

Fecha y Hora: 2015-09-22 14:49:14

Nombre del preparado: CEFUROXIMA 1mg/0.1 ml JER INTRAVITREA LOTE 20 un

Periodo de validez fisicoquímica y condiciones de conservación:

STABILIS 120 Días congelación -18°C

Decisión de Estabilidad Final y modo de conservación :

45 días Congelación -8°C a -20°C protegido de la LUZ

Matriz de riesgo microbiológico:

1	2	3	4	5	6
C	C	A	B	B	A



MATRIZ DE RIESGO PARA PREPARADOS ESTÉRILES

NUEVA MATRIZ

LISTADO DE MATRICES

A↓
Z↓

<input type="checkbox"/> CEFUROXIMA 1mg/0.1 ml JER INTRAVITREA LOTE 20 un	  
<input type="checkbox"/> BUPIVACAINA 6.25mg/ml Fentanilo 2mcg/ml sol en SF 120 ml lot 20	  
<input type="checkbox"/> colirio AUTÓLOGO 20% sol oftálmica estéril 20 unidades	  
<input type="checkbox"/> UROKINASA 10.000 UI /2 ml sol esteril JER LOTE 24 unidades	  
<input type="checkbox"/> Fenilefrina 15% sol esteril JER INTRAVITREA LOTE 20 un	  
<input type="checkbox"/> ANFOTERICINA B LIPOSOMAL en 250 ml G5% individual	  
<input type="checkbox"/> CEFTAZIDIMA 50 mg/ml sol oftálmica esteril 5ml individual	  
<input type="checkbox"/> BEVACIZUMAB 12.5 mg/0.5ml JER INTRAVITREA lot 20	  
<input type="checkbox"/> morfina 10 mg/100mL perfusión IV	  
<input type="checkbox"/> TRANEXÁMICO ÁCIDO 1000 mg/10 ml JER ESTÉRIL	  



Consideraciones prácticas:

- GBPP es el referente para asignar los períodos de validez microbiológicos según el nivel de riesgo, considerando siempre la estabilidad fisicoquímica.
- Preparaciones en salas blancas, lotes <25 unidades y períodos de validez que fija la GBPP, no se precisa realizar control microbiológico.
- En general, es preferible incrementar la frecuencia de elaboración de pequeños lotes y disminuir el tiempo de almacenamiento.
- Validación del método y monitorización de las condiciones de preparación.



MUCHAS GRACIAS