



ORIGINALES

Actualización de la estabilidad de los medicamentos citostáticos y otras mezclas intravenosas aplicando la metodología de la matriz de riesgo para la elaboración de medicamentos estériles

Ángela Usarralde-Pérez¹, Piedad Toro-Chico¹ y Montserrat Pérez-Encinas¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. Spain.

Resumen

Objetivo: Establecer unos plazos de validez de los viales abiertos y/o reconstituidos y de las mezclas citostáticas según su estabilidad fisicoquímica, el nivel de riesgo y los requisitos de preparación asignados por la matriz de riesgo de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Método: Se elaboró una tabla de estabilidades con los medicamentos citostáticos. Los datos de estabilidad fisicoquímica se obtuvieron de fichas técnicas y revisiones bibliográficas. El nivel de riesgo fue asignado por la matriz de riesgo en función de los requisitos de cada preparación. Cuando la estabilidad fisicoquímica era igual o superior a la indicada por la matriz, se asumieron los plazos de validez de la matriz; en caso contrario, los plazos de validez coincidieron con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica.

Resultados: Se revisaron 61 fármacos. Se asumió el plazo de validez físico-química en el 45,9% de los viales abiertos/reconstituidos y en el 50,8% de las mezclas citostáticas, y el indicado por la matriz de riesgo en el resto, respectivamente. Según la matriz, el nivel de riesgo fue medio en todos los medicamentos citostáticos salvo en uno, que resultó de riesgo alto. Ningún medicamento resultó de riesgo bajo.

Conclusiones: Para asignar el plazo de validez de los viales abiertos/reconstituidos y de las mezclas citostáticas no solo es necesario tener en cuenta los datos de estabilidad físico-química

Update of the stability of drugs cytostatic drugs by applying the methodology of the matrix of risk for the manufacture of sterile drugs

Abstract

Objective: To establish limits of validity to opened or reconstituted vials and cytostatic mixtures according to their physico-chemical stability and the level of risk and preparation requirements. The level of risk and preparation requirements were assigned by the risk matrix the Guide of Good Practice of Preparation of Drugs in Hospital Pharmacy Services.

Method: A table of stabilities of cytostatic drugs was developed. Physicochemical stability data were obtained from data sheets and literature reviews. The level of risk was assigned by the matrix of risk depending on the requirements of each preparation. When the physico-chemical stability was equal to or higher than indicated by the matrix, it is assumed the terms of validity of the matrix; otherwise, validity periods coincided with the peak period of physicochemical stability.

Results: 61 drugs were reviewed. It was assumed the chemical term of validity in 45.9% of opened/reconstituted vials and 50.8% of cytostatic mixtures, and indicated by the risk in the rest array, respectively. According to the matrix, the level of risk was medium in most of cytostatic drugs. Only one preparation was high risk. No preparation obtained low-risk.

Conclusions: To assign the term of validity of opened/reconstituted vials and cytostatic mixtures not only it is necessary to consider physical and chemical stability. The level of risk and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ausarralde@fhacorcon.es (Ángela Usarralde-Pérez).

Recibido el 24 de noviembre de 2015; aceptado el 17 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10410



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

ca, sino también el nivel de riesgo y los requisitos de preparación, permitiendo unos plazos de validez más adecuados.

PALABRAS CLAVE

Estabilidad; Medicamento citotóxico; Matriz de riesgo; Preparación de medicamentos

Farm Hosp. 2016;40(4):260-271

Aportación a la literatura científica

El presente artículo proporciona datos de estabilidad de medicamentos citostáticos teniendo en cuenta tanto la información de la estabilidad físico-química, así como el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación.

Gracias a la matriz de riesgo de la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria, se obtienen plazos de validez que permiten adecuar los tiempos según los requerimientos de cada medicamento.

Introducción

La estabilidad de los medicamentos en la práctica clínica es un área de interés por su repercusión en la centralización de la elaboración de mezclas parenterales en los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) para obtener la máxima seguridad y eficiencia^{1,2}.

Gran parte de los medicamentos estériles comercializados por la Industria farmacéutica para administración parenteral necesitan ser manipulados y acondicionados previamente antes de su administración al paciente³. La preparación de medicamentos estériles, que comprende los procedimientos de reconstitución, dosificación, mezclado, dilución, identificación y acondicionamiento, debe realizarse de conformidad con un sistema apropiado de garantía de calidad, como se indica en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (GMPs), aplicando la gestión de riesgos para la calidad⁴. Las guías de buenas prácticas internacionales^{2,5,6} señalan que la preparación de medicamentos estériles en los SFH se debe realizar en cabinas de flujo laminar dentro de zonas limpias controladas cumpliendo criterios de higiene, indumentaria del personal, y con los controles de calidad y microbiológicos previamente definidos. El farmacéutico de hospital es el responsable directo de que, durante todo el proceso de preparación, se garantice que se cumplen los requerimientos de calidad, teniendo en cuenta los riesgos asociados al medicamento, al área de elaboración y al paciente. La conservación adecuada de los medicamentos es un requisito imprescindible para que éstos mantengan sus propiedades físico-químicas y farmacológicas especialmente en aquellos que necesitan condiciones especiales de almacenamiento^{7,8}. La principal finalidad es mantener la eficacia y mejorar la seguridad de los medicamentos, ya que fuera de las

preparation requirements are also important, allowing more adequate validity periods.

KEYWORDS

Stability; Cytotoxic drug; Risk matrix; Drug preparation

Farm Hosp. 2016;40(4):260-271

condiciones adecuadas de conservación, pueden sufrir disminución de su potencia y de su seguridad debido a la toxicidad de los posibles productos de degradación^{9,10}.

En el campo de la Oncología y de la Hematología Oncológica, en los últimos años, se han registrado e incorporado a la práctica clínica un gran número de medicamentos citostáticos de alto impacto económico con datos de estabilidad limitados por diversas razones¹. Frecuentemente, los datos de estabilidad resultan contradictorios o insuficientes, y aunque los nuevos citostáticos se acompañan de información al respecto, no sucede lo mismo con los que llevan muchos años en el mercado. Además, la Industria Farmacéutica no suele ampliar los estudios de estabilidad tras la comercialización del medicamento, estando sólo disponibles los exigidos para su autorización y registro (la mayoría de los laboratorios farmacéuticos no proporcionan datos de estabilidad superiores a 24 horas según lo indicado en sus fichas técnicas, limitando la estabilidad experimental o el plazo de estudio por motivos de posible contaminación microbiológica)¹¹. A esto se añade la dificultad que supone el llevar a cabo estudios de estabilidad en el propio servicio de farmacia por las necesidades de utillaje y puesta a punto de técnicas analíticas.

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación (GBPP) de medicamentos en los SFH¹² propone una matriz de riesgo para preparaciones estériles con el fin de determinar el nivel de calidad en el proceso de preparación. El nivel de riesgo obtenido por la matriz de riesgo condiciona tanto los requerimientos de la zona de elaboración como los plazos de validez y las condiciones de conservación del preparado¹³.

El objetivo de este estudio es establecer unos plazos de validez a los viales abiertos y/o reconstituidos y a las mezclas citostáticas según su estabilidad fisicoquímica y el nivel de riesgo y requisitos de preparación, asignados por la matriz de riesgo de la GBPP.

Métodos

El estudio de medicamentos se ha llevado a cabo en el SFH de un hospital general de 400 camas. Actualmente, todas las preparaciones citostáticas se elaboran en la sala limpia dotada de cabina de seguridad biológica tipo II B, en ambiente controlado, y con el equipo de protección individual adecuado. De esta manera, se evita, en la medida de lo posible, la manipulación de medicamentos

citostáticos en las unidades de enfermería del hospital de día o de la planta de hospitalización. La preparación de medicamentos citostáticos incluye operaciones de reconstitución de viales, transferencias del medicamento al vehículo compatible, mezclas de medicamentos en un mismo vehículo, etiquetado de las preparaciones y acondicionamiento de las mismas.

Para establecer los plazos de validez adecuados, se ha tenido en cuenta la estabilidad fisicoquímica y el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación, asignados por la matriz de riesgo definida según la GBPP. De cada fármaco se han recogido los siguientes datos sobre una tabla: principio activo, descripción de la especialidad farmacéutica, reconstitución del vial, vehículo compatible con la mezcla citostática y concentración, datos de estabilidad fisicoquímica (tanto del vial abierto/recons-

tituido como de la mezcla), combinación de letras obtenidas de la matriz de riesgo, nivel de riesgo asignado por la matriz y requisitos de conservación según matriz. El tiempo máximo de uso para poder reutilizar una fracción sobrante de un vial depende de su estabilidad físico-química y su estabilidad microbiológica que se asigna a través del análisis de riesgo determinado por la matriz de riesgo¹².

Para la obtención de los datos de estabilidad físico-química, se ha revisado información disponible en Stabilis®, Pubmed®, Lexicomp® y fichas técnicas.

Según la matriz de riesgo para preparados estériles¹² (Tabla 1), los criterios de decisión para la evaluación de riesgos se agrupan en 6 categorías: proceso de preparación, vía de administración, perfil de seguridad, unidades preparadas, susceptibilidad de contaminación micro-

Tabla 1. Matriz de riesgo para preparados estériles

Proceso de preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de más de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran más de 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas que requieran filtros u otros dispositivos especiales durante su preparación/administración • Preparaciones que requieran cálculos complejos para determinar la dosis y concentración que impliquen conversión de unidades (mg-mmol, mg-%). Se incluyen las mezclas individualizadas que requieran cálculos para determinar dosis en el paciente (mg/m², dosis/kg, AUC, mcg/Kg/h) • Procesos en los que se forma espuma, o existe riesgo de inestabilidad fisicoquímica (luz, O₂), precipitación, turbidez, degradación pH-dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura más de 20 minutos 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 3 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 3 pinchazos en el contenedor final. • Mezclas a partir de medicamentos liofilizados y concentrados que requieren cálculos para conocer la concentración tras reconstitución y volumen a dosificar del vial o la ampolla (fracciones de dosis en liofilizados y concentrados). • Preparados sensibles a la luz o temperatura. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura 10-20 minutos. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas de 2 medicamentos diferentes. • Preparaciones que requieran 1 ó 2 pinchazos en el 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 a partir de inyectables en solución con concentración conocida. • Reconstitución-dilución unitaria dificultosa que dura menos de 10 minutos 	A
Vía de administración de la preparación	
<ul style="list-style-type: none"> • Intratecal. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Intraocular (intravítrea, intracameral), intravenosa central, epidural. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Intravenosa periférica, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intrapleural, intralesional, intraperitoneal, intraarticular, inhalada, nebulizada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Oftálmica tópica, ótica tópica, intravesical, oral, rectal, tópica. 	A
Perfil de seguridad del medicamento	
<ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente letales en caso de sobredosis. • Vesicantes, irritantes, corrosivos, con potencial mutagénico, carcinogénico o infeccioso 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Estrecho margen terapéutico. • Alta incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración. • Medicamentos de ensayo clínico o de especial control médico (opiáceos). 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Demás (sin potencial tóxico, amplio margen terapéutico y baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con la administración). 	A

Tabla 1. Matriz de riesgo para preparados estériles (Cont.)

Cantidad de unidades preparadas	
• Más de 25 unidades/lote.	C
• Entre 25 y 3 unidades/lote.	B
• 1 ó 2 unidades.	A
Susceptibilidad contaminación microbiológica	
• Transferencia de productos mediante sistemas abiertos .	D
• Elaboración a partir de productos no estériles, contenedores o sistemas de transferencia no estériles y que requieren esterilización terminal al final de la preparación.	
• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica que se administran en infusión más de 8h.	C
• Preparación de colirio sin conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera abierto)	
• Sustancias altamente susceptibles de contaminación microbiológica para administrar en menos de 8 horas.	B
• Preparaciones cuya duración de administración es superior a 24 horas (bombas controladas por el paciente, infusores elastoméricos).	
• Preparación de colirios con conservantes en envases estériles a través del orificio del gotero (no se considera sistema de transferencia abierto).	
• Transferencia simple del medicamento en sistemas cerrados (viales con elastómeros sellados, ampollas de vidrio y plástico de un solo uso, sueros con punto de adición cerrado).	A
• Preparaciones de bajo riesgo de contaminación para ser administradas en menos de 1 hora desde la preparación.	
• Preparaciones cuya duración de administración es inferior a 24 horas.	
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

biológica y distribución de la preparación. A cada criterio de decisión, la matriz asigna un factor alfabético de graduación que va desde la A hasta la D, obteniéndose una combinación de 6 letras que lleva a la clasificación del riesgo en tres niveles: alto, medio y bajo (Tabla 2).

El nivel de riesgo obtenido por la matriz de riesgo establece las condiciones de la zona de preparación, conservación y los plazos de validez de la preparación (Tabla 2). En el caso de preparaciones estériles, realizadas en entorno controlado y de riesgo bajo, se recomienda asignar un plazo de validez de 14 días en frigorífico o 48 horas a temperatura ambiente; a las de riesgo medio, 9 días en frigorífico o 30 horas a temperatura ambiente; y a las de riesgo alto, 3 días en frigorífico o 24 horas a temperatura ambiente. Para asegurar la correcta conservación de los viales manipulados y mezclas preparadas que requieren almacenamiento en frigorífico, se dispone de un frigorífico destinado a tal fin en la propia sala de la cabina.

Asumiendo una monitorización regular del entorno y del proceso como parte esencial de la garantía de calidad de los productos de preparación estéril, la monitorización microbiológica tiene un papel muy importante en ausencia de controles sobre el producto terminado¹². Para garantizar la calidad del entorno, se llevan a cabo controles microbiológicos periódicos del aire de las cabinas de flujo laminar. Para validar la técnica del proceso aséptico se realiza periódicamente un procedimiento

adaptado del capítulo Media-Fill Test de la USP797 para preparaciones con riesgo medio¹³.

En el presente estudio, se han asumido los plazos de validez de la matriz siempre que la estabilidad fisicoquímica sea igual o superior a la indicada por la matriz; en caso contrario, los plazos de validez han coincidido con el periodo máximo de estabilidad fisicoquímica de la preparación. En aquellos casos en los que no se ha encontrado información de estabilidad fisicoquímica, puesto que el medicamento se encontraba en solución, el plazo de validez ha sido determinado únicamente por la matriz.

Resultados

Se ha analizado el plazo de validez de 61 medicamentos citostáticos. Los datos recogidos de cada medicamento figuran en la Tabla 3-Guía estabilidades citostáticos. En las dos últimas columnas, se detallan las recomendaciones de estabilidad, tanto de los viales abiertos/reconstituídos como de las mezclas, que se van a adoptar en nuestro hospital.

Se ha asumido el plazo de validez físico-químico en el 45,9% de los viales abiertos/reconstituídos y el 50,8% de las mezclas citostáticas, y el indicado por la matriz de riesgo en el 54,1% y el 49,2%, respectivamente.

De los 61 medicamentos, 19 de sus viales (aflibercept, carboplatino, cisplatino, cladribina, doxorubicina, epiru-

Tabla 2. Nivel de riesgo y requisitos de la preparación/conservación

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Requisitos de conservación
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 (\leq -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 (\leq -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 (\leq -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 (\leq -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

bicina, fludarabina, fluorouracilo, folinato, gemcitabina, irinotecan, metotrexato, oxaliplatino, pertuzumab, rituximab, topotecán, vincristina, vinflunina y vinorelbina), todos ellos en solución, han sido determinados únicamente por matriz debido a la falta de información de estabilidad físico-química.

Según la matriz de riesgo, se ha obtenido un nivel de riesgo medio en el 98,4% de los medicamentos, asignándoles el periodo de validez de la matriz a los casos de los viales y las mezclas de bevacizumab, bortezomib, cabazitaxel, cisplatino, citarabina, cladribina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, eribulina, etopósido, gemcitabina, irinotecán, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, panitumumab, pemetrexed, pentostatina, topotecán, vindesina y vinorelbina. La única preparación de riesgo alto ha sido citarabina liposomal (intratecal), a la que se le ha asignado la estabilidad fisicoquímica disponible. No se ha obtenido ninguna preparación de riesgo bajo.

Discusión

La preparación de medicamentos citostáticos es una actividad fundamental en los SFH, especialmente por su complejidad y riesgo de manipulación. El objetivo principal debe ser asegurar la máxima eficacia para el paciente, haciendo primar tanto su seguridad como la del manipulador. Asimismo, no hay que olvidar la importancia que conlleva la centralización de la preparación de medicamentos citostáticos, ya que nos permite optimizar los recursos disponibles.

Con el fin de garantizar la correcta conservación de los medicamentos citostáticos, se han establecido unos plazos de validez basados en la estabilidad físico-química

ca y en la matriz de riesgo de la GBPP¹². Para asignar el plazo de validez de los viales abiertos/reconstituidos y mezclas citostáticas, habitualmente se recurre a las fichas técnicas y a revisiones bibliográficas que sólo tienen en cuenta datos de estabilidad físico-química, por lo que el uso de la matriz de riesgo de la GBPP permite llevar a cabo una evaluación más exhaustiva¹⁴.

La mayor parte de los estudios de estabilidad de medicamentos citostáticos^{15,16} asumen que los procesos de preparación de medicamentos intravenosos se realizan en ambiente controlado y validado que garantiza la esterilidad del proceso. Sin embargo, preservar la esterilidad hasta el momento de la administración al paciente es difícil, puesto que también hay que considerar otros requisitos como las condiciones de conservación de la preparación¹⁶. Así, el presente estudio pretende asignar unos plazos de validez teniendo en cuenta tanto los estudios de estabilidad como el nivel de riesgo y requisitos de cada preparación.

Entre las ventajas que nos ofrece la aplicación de la matriz de riesgo encontramos poder asignar periodos de validez a los viales, en solución, abiertos y que en muchos casos no disponen de estudios de estabilidad, puesto que la estabilidad físico-química está garantizada hasta su fecha de caducidad. Por otro lado, tanto los viales liofilizados/concentrados que necesitan ser manipulados previamente antes de su dosificación, como las mezclas citostáticas, en ocasiones, tienen estudios de estabilidad físico-química que permitirían seguir usándose durante un amplio intervalo de tiempo (p. ej.: la mezcla de rituximab en suero fisiológico a 1 mg/ml es estable según estudios físico-químicos hasta 3 meses en nevera¹⁷). Así, la matriz de riesgo nos permite adaptar este intervalo a un periodo de validez acorde con el nivel de

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos

Nombre principio activo	Fármaco	Mezcla			Estabilidad físico-química			Matriz de riesgo		Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
		Reconstitución del vial	Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo	Requisitos de conservación		
Aflibercept	Zaltrap 100mg/4mL vial, Zaltrap 200mg/8mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	0,6-8 mg/mL	No estudiada	24h en nev (8h a TA) ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	24h en nev (8h a TA)
Asparaginasa	Kidrolase 10.000 UI vial	API 2,5mL vía IV; 5mL prueba ID	SF, SG5% 50-250mL	No esp	24h en nev ²	7 d en nev (8h a TA) ^{2,3,4}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	7 d en nev (8h a TA)
Azacitidina	Vidaza 100mg vial	API 4mL vía SC	NP	25 mg/mL vía SC	48 h en nev (reconstituido con agua fría) ⁵	48h en nev ⁵	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev	48 h en nev
Bendamustina	Levact 25mg vial, Levact 100mg vial	API (25mg con 10mL; 100mg con 40mL)	SF 500mL	0,3-0,6 mg/mL	8h en nev ⁶	48h en nev (3,5h a TA) ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	8h en nev	48h en nev (3,5h a TA)
Bevacizumab	Avastin 100mg/4mL vial, Avastin 400mg/16mL vial	NP	SF 100-250mL	2-16 mg/mL	90 d en nev/ ⁸ o TA ¹⁰	3 meses en nev o TA ⁷	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30 h a TA)
Bleomicina	Bleomicina Mylan 15.000 UI vial	SF 1-5mL vía IM o SC; 5-10mL vía IV o intrapleur	SF 50-100mL perfusión IV o intrapleur	0,75 mg/mL	24 h en nev o TA ¹⁰	7 d en nev ⁹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h en nev o TA	7 d en nev
Bortezomib	Velcade 3,5mg vial	SF 1,4mL vía SC; 3,5mL vía IV	NP	2,5 mg/mL (SC)	30 d en nev ^{11,12}	23 d en nev (33 d a TA) ^{11,12}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30 h a TA)
Brentuximab vedotin	Adcetris 50mg vial	API 10,5mL	SF, SG5% 100-250mL	0,4-1,2 mg/mL	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev
Cabazitaxel	Jevtana 60mg/1,5mL vial	5,67mL disolvente propio	SF, SG5% 250-500 mL	0,10-0,26 mg/ml	28 d en nev o TA ¹³	28 d en nev o TA ¹³	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)
Carboplatino	Carboplatino Accord 450mg/45mL vial	NP	SG5% 250-500mL	>0,5 mg/mL	No estudiada	30h en nev (24h a TA) ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h a TA	30h en nev (24 h a TA)
Carmustina	BCNU 100mg vial	Disolvente propio 3mL + API 27mL	SF, SG5% 250-500mL	0,1-1 mg/mL	24h en nev ¹	48h en nev (4h a TA) ¹⁴	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	48h en nev (4 h a TA)
Cetuximab	Erbtux 100mg/20mL vial	NP	NP	5 mg/mL	1095 d en nev (72 h a TA) ¹	NP	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)
Ciclofosfamida	Genoxal 1g vial	API 50mL	SF, SG5% 100-500mL	1 mg/mL	7 d en nev (4 d a TA) ¹⁵	7 d en nev (7 d a TA) ¹⁵	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30 h a TA)

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

Nombre principio activo	Fármaco	Reconstitución del vial			Mezcla		Estabilidad físico-química			Matriz de riesgo			Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
		Descripción	Reconstitución del vial	Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo	Requisitos de conservación				
Cisplatino	Cisplatino Pfizer 100mg/100mL vial	NP	SF 250-500mL	0,5-0,9 mg/mL	No estudiada	28 d a TA ¹⁶	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	30h a TA	30h a TA		
Citarabina	Citarabina Pfizer 100mg vial, Citarabina Pfizer 500mg vial	API (100mg con 5mL, 500mg con 10mL); SF 100mg con 2mL via II'	SF, SG5% 100-500mL	0,1-20 mg/mL	28 d en nev (o TA) ¹	28 d en nev (o TA) ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)		
Citarabina liposomal	Depocyte 50mg/5mL suspensión vial	NP	NP	10 mg/mL	4 h en nev ¹	4 h en nev ¹	CDCAAAA	Alto	3 d en nev (24 h a TA)	4 h en nev	4 h en nev	4 h en nev		
Cladribina sc	Litak 10mg/5mL vial	NP	NP	2 mg/mL	24 h en nev ¹	24 h en nev ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h en nev	24 h en nev	24 h en nev		
Cladribina iv	Leustatin 10mg/10mL vial	NP	SF 100-500mL	0,016 mg/mL	No estudiada	30 d en nev o TA ¹⁷	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)		
Dacarbazina	Dacarbazina Medac 500mg vial	API 50mL	SF, SG5% 250-500mL	0,64 mg/mL	48h en nev o TA ¹⁸	48h en nev o TA ¹⁸	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev (30 h a TA)	48 h en nev (30 h a TA)	48 h en nev (30 h a TA)		
Daunorrubicina	Daunorrubicina 20mg vial	SF 10mL	SF, SG5% 50-250mL	0,1 mg/mL	48 h en nev (24 h a TA) ¹⁹	43 d en nev o TA ¹⁹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	48 h en nev (24 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)		
Docetaxel	Taxotere 160mg/8mL vial	NP	SF, SG5% 250mL	0,24-1 mg/mL	28 d en nev o TA ^{20,21}	28 d en nev o TA ^{20,21}	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)		
Doxorrubicina + dc bead	Farmiblastina 50mg	API 2mL	NP	NP	14 d en nev ²²	14 d en nev ²²	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev	9 d en nev		
Doxorrubicina	Farmiblastina 50mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 100-250mL perfusión IV	No esp	No estudiada	28 d en nev (4 d a TA) ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)		
Doxorrubicina liposomal	Myocet 50mg vial	SF 20mL	SF, SG5% 100mL	0,4-1,2 mg/mL	5 d en nev (8h a TA) ¹	5 d en nev (8h a TA) ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	5 d en nev (8h a TA)	5 d en nev (8h a TA)	5 d en nev (8h a TA)		
Doxorrubicina liposomal pegilada	Caelyx 20mg/10mL vial	NP	SG5% 250-500 mL	0,18-0,36 mg/mL	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	24h en nev	24h en nev		
Epirubicina	Epirubicina Accord 50mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 50-250mL	0,1 mg/mL	No estudiada	43 d en nev o TA ¹⁹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev	9 d en nev (30h a TA)		
Eribulina	Halaven 0,88mg/2mL vial	NP	SF 50-100 mL	0,015-0,205 mg/mL	28 d en nev o TA ²⁴	14 d en nev o TA ^{23,24}	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (30h a TA)		

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

Nombre principio activo	Fármaco	Descripción	Reconstitución del vial	Mezcla		Estabilidad físico-química		Matriz de riesgo		Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
				Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo		
Etopósido	Etopósido Teva 100mg/5mL vial		NP	SF, SG5% 250mL si dosis 50-100mg; 500mL si dosis 100-200mg	0,2 mg/mL	72h a TA ¹	120h a TA ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA
Fludarabina	Fludarabina Teva 50mg/2mL vial		NP	SF, SG5% 50-100mL	0,3-6 mg/mL	No estudiada	5 d en nev ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	5 d en nev
Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord 5000mg/100mL vial		NP	SF, SG5% 50-250 mL	25-50 mg/mL	No estudiada	21 d a TA y T ^a corporal ²⁵	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	21 d a TA y Temperatura corporal
Folinato cálcico	Folinato cálcico Teva 300mg/30mL vial		NP	SF, SG5% 250mL	No esp	No estudiada	72 h a <25°C ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h a <25°C
Foscarnet	Foscavir 6g/250mL vial		NP	SF o SG5% 1:1	12 mg/mL (vía periférica)	7 d a TA ¹	7 d a TA ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d a TA
Fotemustina	Mustoforan 208mg vial		Disolvente propio 4mL	SG5% 250-400mL	0,5-4 mg/mL	72h en nev (8h a TA) ¹	72h en nev (8h a TA) --> 0,5-2mg/mL 4h a TA --> 2-4 mg/mL ¹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	72h en nev (8h a TA) --> 0,5-2mg/mL 4h a TA --> 2-4 mg/mL
Ganciclovir	Cymevene 500mg vial		API 10mL	SF, SG5% 100mL	0,28-7 mg/mL	12 h a TA ₁	80 d en nev (7 d a TA) ²⁶	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Gemcitabina	Gemcitabina Hospira 1g/36,3mL vial, Gemcitabina Hospira 2g/52,6mL vial		NP	SF 250mL si dosis <2g; 500mL si dosis >2g	0,1-10 mg/mL	No estudiada	35 d en nev (7 d a TA) ²	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Gemtuzumab ozogamicina	Mylotarg 5mg vial		API 5mL	SF 100mL	No esp	2h en nev o TA ¹	16h a TA ¹	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	16h a TA
Idarrubicina	Zavedos 5mg vial, Zavedos 10mg vial		API (5mg con 5mL, 10mg con 10mL)	SF, SG5% 50-100 mL	0,01-0,1 mg/mL	7 d en nev (3 d a TA) ²	28 d a en nev o TA (si C=0,1mg/mL). 3 d a TA (si C=0,01) ²	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev o 30h TA (si C=0,1mg/mL). 30 h a TA (si C=0,01)
Ifosfamida	Tronoxal 1g vial		API 25mL	SF, SG5% 250-500mL	0,6-16 mg/mL	48 h en nev (24 h a TA) ¹	6 semanas en nev (7 d a TA) ²	CCCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

Nombre principio activo	Fármaco	Reconstitución del vial			Mezcla		Estabilidad físico-química			Matriz de riesgo			Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
		Descripción	Reconstitución del vial	Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo	Requisitos de conservación				
Ipilimumab	Yervoy 200mg/40mL vial, yervoy 50mg/10mL vial	NP	SF, SG5%	1-4 mg/mL	24 h a TA o nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24 h a TA o nev	24 h a TA ó nev				
Irinotecán	Irinotecán Actavis 500mg/25mL vial	NP	SF, SG5% 250-500mL	0,4-28 mg/mL	No estudiada	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	9 d en nev (30h a TA)				
Mesna	Uromitexan 200mg/2mL ampolla	NP	SF, SG5% 20mg/mL	4-8 mg/mL	Uso inmediato	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	Uso inmediato	9 d en nev (30 h a TA)				
Metotrexato	Metotrexato Pfizer 50mg/2mL vial, Metotrexato Wyeth 500mg/20mL vial, Metotrexato Wyeth 1000mg/40mL vial	NP	SF, SG5% 50-1000mL	0,225-24 mg/mL	No estudiada	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev (24h a TA)				
Mitomicina-c	Mitomycin-C 40mg vial	API 40mL	NP	1 mg/mL	24 h a TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h a TA	30 h a TA				
Mitoxantrona	Novantrone 20mg/10mL vial	NP	SF, SG5% 50-100mL	No esp	7 d a TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	30 h a TA				
Oxaliplatino	Oxaliplatino Accord 200mg/40mL vial	NP	SG5% 250-500mL	0,2-2 mg/mL	No estudiada	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30h a TA	48h en nev (24h a TA)				
Pacitaxel	Pacitaxel Actavis 300mg/50mL vial	NP	SF, SG5% 250-500mL	0,3-1,2 mg/mL	28 d a TA ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	30 h TA	30 h a TA				
Pacitaxel-nab albúmina	Abraxane 100mg vial	SF 20mL	NP	5 mg/mL	8 h en nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	8h en nev	8 h hasta 25°C				
Panitumumab	Vectibix 100mg/5mL vial, Vectibix 400mg/20mL vial	NP	SF 100mL si dosis <1g; 250mL si dosis >1g	2,5 mg/mL	14 d en nev ²⁹	CCAAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev	9 d en nev				
Pemetrexed	Alimta 100mg vial, Alimta 500mg vial	SF (100mg con 4,2mL, 500mg con 20mL)	SF 100mL	5 mg/mL	28 d en nev (48h a TA) ^{30,31}	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)	9 d en nev				
Pentamidina isetonato	Pentacarinat 300mg vial	API 3mL	SF, SG5% 250mL	1-2 mg/mL	24h en nev ¹	CCCAAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev	48h a TA				

Tabla 3. Guía estabildades citostáticos (Cont.)

Nombre principio activo	Fármaco	Descripción	Reconstitución del vial	Mezcla		Estabilidad físico-química		Matriz de riesgo		Periodo de validez del vial abierto/reconstituido	Periodo de validez de la dilución
				Vehículo	Concentración	Vial abierto/reconstituido	Mezcla	Combinación letras	Nivel de riesgo		
Pertuzumab	Perjeta 420mg/14mL vial		NP	SF 250ml	1,68-3,36 mg/mL	No estudiada	24h a TA ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h a TA
Raltitrexed	Tomudex 2mg vial		API 4mL	SF, SG5% 50-250mL	No esp	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev
Rituximab	Mabthera 100mg/10mL vial, Mabthera 500mg/50mL vial		NP	SF, SG5% 250-500mL	1 mg/mL	No estudiada	Si SF 1 mg/mL: 3 meses en nev (12 h a TA). Si G5% 1-4 mg/mL: 24 h en nev + 12 h a TA ^{1,33,34}	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	Si SF: 9 d en nev (6 12 h a TA). Si G5%: 24 h en nev + 12 h a TA
Temsirolimus	Torisel 30mg vial		Disolvente propio 1,8mL	SF 250mL	0,1 mg/mL	24 h a <25°C ¹	4 d en nev (3 d a TA) ³⁵	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	4 d en nev (30 h a TA)
Topotecán	Topotecán Hospira 4mg/4mL vial		NP	SF, SG5% 100-250mL	0,01-0,05 mg/mL	No estudiada	28 d en nev o TA ³⁶	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30 h a TA)
Trastuzumab	Herceptin 150mg vial		API 7,2mL	SF 250mL	0,4-4 mg/mL	48h en nev ¹	28 d en nev o TA ^{37,38}	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)
Trastuzumab-emtansina	Kadcyla 100mg vial, Kadcyla 160mg vial		API (100mg con 5mL, 160mg con 8mL)	SF 250mL	No esp	24h en nev ¹	24h en nev ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	24h en nev
Vinblastina	Vinblastina Stada 10mg vial		SF 10mL	SF, SG5% 50-100mL	0,02-1 mg/mL	28 d en nev o TA ²	21 d en nev o TA (0,02mg/mL); 7 d en nev (0,1mg/mL) ó 30 d a TA (1mg/mL) ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30h a TA)
Vincristina	Vincristina Teva 2mg/2mL vial		NP	SF, SG5% 50-100mL	0,02 mg/mL	No estudiada	7 d en nev o TA ²	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	7 d en nev (30h a TA)
Vinflunina	Javlor 50mg/2mL vial, Javlor 250mg/10mL vial		NP	SF, SG5% 250mL	No esp	No estudiada	6 d en nev (24 h a TA) ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	6 d en nev (24 h a TA)
Vinorelbina	Vinorelbina Actavis 50mg/5mL vial		NP	SF, SG5% 50-250 mL	0,5-3 mg/mL	No estudiada	28 d en nev o TA ¹	CCCCAA	Medio	9 d en nev (30 h a TA)	9 d en nev (30h a TA)

API: agua para inyección; D: días; H: horas; Nev: nevera (+2°C hasta +8°C); No esp: no especificado; NP: no procede; SF: suero fisiológico; SG: suero glucosado; TA: temperatura ambiente (+15°C hasta +25°C).

riesgo y requisitos de la preparación, teniendo en cuenta criterios como la susceptibilidad de contaminación microbiológica, que no está contemplada en los estudios físico-químicos.

Entre las limitaciones encontradas durante el estudio se encuentra la insuficiente disponibilidad de datos de estabilidad físico-química, ya que en algunos casos sólo se dispone de los datos exigidos para la comercialización del medicamento, limitando los tiempos de estabilidad a 24 horas¹¹. Es importante que los laboratorios farmacéuticos realicen estudios de estabilidad físico-química y microbiológica, y que los resultados se incluyan en la ficha técnica, para así disponer de información más accesible y fiable, puesto que la carencia de estudios de estabilidad microbiológica por parte de los laboratorios, ha hecho necesario aplicar la metodología de la matriz de riesgo en nuestro SFH.

En conclusión, con el presente estudio se facilita información sobre el período de validez y conservación de los viales abiertos/reconstituidos y mezclas citostáticas disponibles en nuestro servicio, minimizando de esta forma problemas y consultas ocasionadas. Gracias a la aplicación de la matriz de riesgo, aseguramos unas condiciones de conservación y unos periodos de validez más adecuados, contribuyendo de ésta forma a la gestión de calidad del hospital.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barrueco N, Escobar Rodríguez I, García Díaz B, Gil Alegre ME, López Lunar E, Ventura Valares MG. Estabilidad de medicamentos en la práctica clínica. De la seguridad a la eficiencia. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2013 [citado 17/09/2015];37(3):175-7. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/132_01.pdf
- Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [monografía en Internet]. Strasbourg: Council of Europe; 2011 [citado 17/09/2015]. Disponible en: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101&>
- Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hospital Pharmacy Europe*. 2003; 10(7): 306-8
- European Commission, Committee for Human Medicinal Products. EudraLex-Volume 4. Good Manufacturing practice (GMP) Guidelines. Part III, GMP Related Documents. Quality Risk Management (Q9 ICH) [monografía en Internet]. London: European Medicines Agency; 2015 [citado 17/09/2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf
- Pharmaceutical inspection convention. Pic/s guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 013-3 [monografía en Internet]. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention; 2008 [citado 17/09/2015]. Disponible en: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf
- American Society of Health-System Pharmacists. The ASHP Discussion Guide on USP Chapter 797 for compounding sterile preparations. Summary of revisions to USP chapter 797 [monografía en Internet]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008 [citado 17/09/2015]. Disponible en: <http://www.ashp.org/doclibrary/policy/compounding/discguide797-2008.pdf>
- Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];35(4):204-15. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/117_12%20v3%20n0%20pdf010.pdf
- Periáñez Parraga L, Gómez-Lobón A, Gamón Runnenberg I, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O y Puigventós Latorre F. Medicamentos termolábiles. Protocolo de actuación en la rotura de la cadena de frío. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];35(4):190.e1-28. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/117_12%20v3%20n0%20pdf007.pdf
- Debesa García F, Fernández Argüelles R, Pérez Pena J. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Revista Cubana de Farmacia* [revista en Internet]. 2004 [citado 17/09/2015];38(3):2-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm
- Cuervas-Mons Vendrell M, Fernández Prieto M, Sánchez Sánchez MT, Maestre Fullana MA, Abad Lecha E, Salvador Palacios A, et al. Posible validez de los medicamentos termolábiles fuera de las condiciones recomendadas por el fabricante. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2004 [citado 17/09/2015]; 28(6):440-4. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/24_8.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [Base de datos en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 17/09/2015] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Casas Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014. [citado 17/09/2015] Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
- Simmons H. Best Practices for Aseptic Media-Fill testing [monografía en Internet]. Estados Unidos: Pharmacy Purchasing Products; 2007 [citado 13/04/2016]. Disponible en: http://forums.pharmacyonesource.com/phos/attachments/phos/pharmacy_ops/1602/2/media%20fill%20p2_4_5.pdf
- Martín de Rosales Cabrera AM, López Cabezas C, García Salom P. Diseño de una matriz de riesgo para la valoración de los preparados estériles en los centros sanitarios. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 17/09/2015];38(3):202-10. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/139_Vol3%20N3_006.pdf
- Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsonf I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: An update. *Ann Pharm Fr* [revista en Internet]. 2013 [citado 17/09/2015];71:376-89. Disponible en : http://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2013/estabilitat_ann%20pharm%20fr.%202013%20nov716376-89.pdf
- Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr* [revista en Internet]. 2011 [citado 17/09/2015];69:221-31. Disponible en: <http://sfpo.com/squelettes/pdf/guidelines.pdf>
- Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm* [revista en Internet]. 2012 [citado 17/09/2015];436,1-2:282-90.

Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517312006631>

Bibliografía Tabla 3. Guía estabildades citostáticos

- Ficha técnica/Datos del laboratorio.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Medicamentos citostáticos. 4ª edición. Madrid: Raiz, TG; 2006.
- Lanvers C, Vieira Pinheiro JP, Hempel G, Wuertwein G, Boos J. Analytical validation of a microplate reader-based method for the therapeutic drug monitoring of L-asparaginase in human serum. *Anal Biochem.* 2002 Oct 1;309(1):117-26.
- Stecher AL, de Deus PM, Polikarpov I, Abrahão-Neto J. Stability of L-asparaginase: an enzyme used in leukemia treatment. *Pharm Acta Helv.* 1999 Dec;74(1):1-9.
- Legeron R, Xuereb F, Djabarouti S, Saux MC, Breilh D. Chemical stability of azacitidine suspensions for injection after cold-chain reconstitution of powder and storage. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Dec 1;70(23):2137-42.
- Vigneron J, Sobalak N, May I, Demoré B. Stability of bendamustine reconstituted with water for injection at 2.5mg/mL ad diluted with 0.9% or 1.5% sodium chloride at 0.25 and 0.60 mg/mL. *ECOP Congress, Budapest (Hungary), 2012.* Poster.
- Morand K, Paul M, Lahlou A, Blanchet B, Astier A. Stabilité de solutions diluées de bévacizumab en fonction de la température SFPO Congress, Mandelieu (France), 2009. Poster.
- Paul M, Vieillard V, Roumi E, Cauvin A, Despiiau MC, Laurent M, et al. Long-term stability of bevacizumab repackaged in 1mL polypropylene syringes for intravitreal administration. *Ann Pharm Fr.* 2012 May;70(3):139-54
- Chaussard M, Elias C, Petit A, Bellenger P, Jourdan N, Faure P, et al. Stabilité physico-chimique d'un mélange intradermique de bléomycine-lidocaïne-adrénaline dilué en poche de NaCl 0,9%. *Hopipharm Congress, Lyon (France), 2013.* Poster.
- Koberda M, Zieske PA, Raghavan NV, Payton R. Stability of bleomycin sulfate reconstituted in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection stored in glass vials or polyvinyl chloride containers. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:2528-29.
- Bosch-Ojeda C, Sanchez-Rojas M.F, Espinosa-Bosch M. Chemical stability of bortezomib solutions in original manufacturer vials. *Int J Pharm Bio Sci.* 2012 2,3:344-50.
- Berruazo García J , Espinosa Boschb M , Sánchez Rojasa F , Bosch Ojeda C. Chemical stability of bortezomib Solutions in original manufacturer vial at room temperature and in syringe at 4°C. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013; 3,1: 449-58.
- Spindeldreier KC, Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of cabazitaxel containing premix solution and ready-to-administer solutions. *EAHP Congress, Barcelona (Spain), 2014.* Poster.
- Favier M, De Cazanove F, Coste A, Cherti N, Bressolle F. Stability of carmustine in polyvinyl chloride bags and polyethylene-lined trilayer plastic containers. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Feb 1;58(3):238-41.
- Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, Kaijser GP, Underberg WJ. Beijnen JH, et al. Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids. *J Parenter Sci Technol.* 1992 Jul-Aug;46(4):111-6.
- Rochard E, Barthes D, Courtois P. Stability of cisplatin in ethylene vinylacetate portable infusion-pump reservoirs. *J Clin Pharm Ther.* 1992 Oct;17(5):315-8
- Daouphars M, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Stability of cladribine in either polyethylene containers or polyvinylchloride bags. *Eur Hosp Pharm* 1997;3,4:154-6
- Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm.* 1999 Aug 5;185(1):113-21.
- Wood MJ, Irwin WJ, Scott DK. Stability of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin in plastic syringes and minibags. *J Clin Pharm Ther.* 1990 Aug;15(4):279-89.
- Thiesen J, Krämer I. Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers. *Pharm World Sci.* 1999 Jun;21(3):137-41.
- Hart MC, Ahmed W. Taxotere 1-vial (docetaxel 20 mg/ml) physical and chemical stability over 28 days in infusion bags containing 0.9% saline solution and 5% glucose solution. *EJOP* 2011;5,1:24-27.
- Hecq JD, Lewis AL, Vanbeckbergen D, Athanosopoulos A, Galanti L, Jamart J, et al. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads (DC Bead®) for use in transarterial chemoembolization: a stability assessment. *J Oncol Pharm Pract.* 2013 Mar;19(1):65-74
- Poujol S, Dell'ova M, Bekhtari K, Bressolle F, Pinguet F. Stability of the ready-to-use solutions of eribulin for intravenous infusion. *Ann Pharm Fr.* 2012 Sep;70(5):249-55.
- Spindeldreier K, Thiesen J, Lipp HP, Krämer I. Physico-chemical stability of eribulin mesylate containing concentrate and ready-to-administer solutions. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 Jun;20(3):183-9.
- Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®. *J Oncol Pharm Practice* 2003;9:109-112
- Phaypradith S, Vigneron J, Perrin A, Durney-Archeray MJ, Hoffman MA, Hoffman M. Stability of dilute solutions of ganciclovir sodium (Cymevan) in polypropylene syringes and PVC perfusion bags. *J Pharm Belg.* 1992 Nov-Dec;47(6):494-8.
- Thiesen J, Krämer I. Physicochemical stability of irinotecan injection concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags. *J Oncol Pharm Practice.* 2000;6,3:115-21.
- Lux M, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Etude de stabilité de solutions de mesna destinées à la perfusion. *J Pharm Clin.* 1995;14:160-61.
- Ikesue H, Vermeulen LC, Hoke R, Kolesar JM. Stability of cetuximab and panitumumab in glass vials and polyvinyl chloride bags. *Am J Health Syst Pharm.* 2010 Feb 1;67(3):223-6.
- Zhang Y, Trissel LA. Physical and chemical stability of pemetrexed solutions in plastic syringes. *Ann Pharmacother.* 2005 Dec;39(12):2026-8.
- Rondelot L, Serrurier C, Vigneron J, Senier H, May I, Demoré B. Stability of pemetrexed 25 mg/mL in a glass vial and 5 mg/mL stored in PVC container after storage for one month at 2-8°C. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2007;13(1):14-6.
- De NC, Alam AS, Kapoor JN. Stability of pentamidine isethionate in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injections. *Am J Hosp Pharm.* 1986 Jun;43(6):1486-8.
- Jaccoulet E, Guirao S, Morand K, Astier A, Paul M. Stabilité d'un anticorps monoclonal d'intérêt thérapeutique après reconstitution: le rituximab. *SFPO Congress, Mandelieu (France), 2009.* Poster.
- Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm.* 2012;436,1-2:282-90.
- Poujol S, Bressolle F, Solassol I, Pinguet F. Stability of ready-to-use temsirolimus infusion solution (100mg/L) in polypropylene containers under different storage conditions. *Ann Pharm Fr.* 2012 May;70(3):155-62.
- Krämer I, Thiesen J. Stability of topotecan infusion solutions in polyvinylchloride bags and elastomeric portable infusion devices. *J Oncol Pharm Practice* 1999;5:75-82.
- Paul M, Vieillard V, Da Silva Lemos R, Escalup L, Astier A. Long-term physico-chemical stability of diluted trastuzumab. *Int J Pharm.* 2013 May 1;448(1):101-4.
- Kaiser J, Kramer I. Physicochemical Stability of Diluted Trastuzumab Infusion Solutions in Polypropylene Infusion Bags. *Int J Pharm Compound* 2011;15,6:515-20.