



Productos y Materias Primas. Riesgos.

RIESGO MANIPULACIÓN *HAZARDOUS DRUGS*

Eva González-Haba Peña

Farmacéutica adjunta HGU Gregorio Marañón. Madrid

Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH

eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org





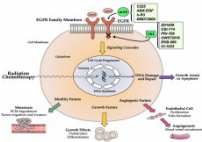
ANTINEOPLÁSICOS



Citostáticos clásicos: interrumpen ciclo celular



Toxicidad sobre tejidos sanos del huésped.
Margen terapéutico estrecho



Terapia dirigida:

- Interferencia en la transducción de señales de crecimiento celular
- Inhibición de la angiogénesis
- Promover la muerte específica de células cancerosas
- Estimular el sistema inmunitario para que destruya células cancerosas específicas
- Entregar sustancias tóxicas a las células cancerosas



No dañan células normales
Distinto perfil de toxicidad
Mayor margen terapéutico
Mejor calidad de vida



TERAPIA DIRIGIDA

- ❑ Anticuerpos monoclonales
- ❑ ANEOS: Inhibidores tirosín-quinasa, inhibidores m-TOR, antiangiogénicos.
- ❑ Inmunoterapia, vacunas contra el cáncer
- ❑ Terapia génica



MANIPULACIÓN ANTINEOPLÁSICOS

- ❑ Seguridad del paciente
- ❑ Protección del producto: asepsia (prevenir infección)
- ❑ Seguridad del trabajador y medio ambiente.



Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Instrucción Técnica de normas de actuación en caso de derrames

Revisado por: Dña. María Noberla Sánchez
Responsable del Área

Aprobado por: Dña. María Sanjurjo
Jefa del S.T.

COMP
EFECTUADA
VALIDADA A
FECHA
RESPONSABLE

Índice

1 Objeto.....	2
2 Alcance.....	2
3 Desarrollo.....	2
4 Registros.....	2
5 Responsabilidades.....	3
6 Documentos relacionados.....	4
7 Anexos.....	4

Fecha: 15/09/07 | Edición: 01 | Página: 1 de 4

Concienciarse del riesgo potencial asociado a estos medicamentos y trabajar con precaución en base a unos esquemas de trabajo previamente definidos y consensuados



RIESGO EN LA MANIPULACIÓN

- ❑ RIESGO QUÍMICO:
 - CITOSTÁTICOS CLÁSICOS
 - TERAPIA DIRIGIDA



- ❑ RIESGO BIOLÓGICO:
 - BCG
 - VACUNAS
 - TERAPIA GÉNICA





HAZARDOUS DRUGS

Los “hazardous drugs” (ASHP, NIOSH, OSHA) pueden definirse como agentes que producen un daño a la salud del personal sanitario debido a su toxicidad inherente.

- Agentes antineoplásicos: Citostáticos clásicos y algunas terapias dirigidas.
- Algunas hormonas
- Inmunosupresores
- Antivirales
- Anticuerpos monoclonales
- Otros fármacos





DEFINICIÓN DE HAZARDOUS DRUG

ASHP⁽¹⁾

1. Carcinogenicidad en modelos animales, humanos o ambos según la IRC .
2. Teratogenicidad en humanos o animales.
3. Daño en la fertilidad en animales o pacientes tratados.
4. Evidencia de toxicidad orgánica a bajas dosis en modelos animales o pacientes tratados.
5. Genotoxicidad

NIOSH⁽²⁾

1. Carcinogenicidad
2. Teratogenicidad
3. Toxicidad reproductiva
4. Toxicidad orgánica a dosis bajas
5. Genotoxicidad
6. Estructura y perfil de toxicidad de nuevos fármacos que se parecen a HD.

1. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs[review]. Am J Hosp Pharm. 1990;47(5):1033-49.

2. Howard J. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings.

Publication Number 2004-165 ed. Cincinnati: The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); 2004.



¿SON TODOS IGUAL DE PELIGROSOS?



La peligrosidad de los citostáticos está bien establecida

Niveles de riesgo:

Alto: Carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicidad orgánica a dosis bajas

Medio: Teratogenicidad, toxicidad reproductiva

CONTROVERTIDO



OPERACIONES

La exposición a los HD tiene lugar en diferentes procesos dentro del hospital desde que el medicamento es recibido en el almacén hasta que es eliminado como residuo.



EL MAYOR RIESGO ESTÁ EN LA ELABORACIÓN

- Recepción
- Almacenaje
- Manipulación durante la preparación y administración al paciente.
- Manipulación de residuos
- Contacto con excretas de paciente sometidos a quimioterapia
- Manipulación en caso de accidentes (derrames, salpicaduras o punciones)

PRINCIPALES CAUSAS DE EXPOSICIÓN A HD EN LA PREPARACIÓN ESTÉRILES



- ❑ Reconstitución de fármacos liofilizados y su posterior dilución
- ❑ Dilución de las formas líquidas concentradas de medicamentos peligrosos.
- ❑ Expulsión de aire de jeringas con fármacos HD.





VÍAS DE EXPOSICIÓN

PRINCIPALES FUENTES DE EXPOSICIÓN DE LOS MANIPULADORES:



- ❑ **Inhalación: partículas y vapores**



- ❑ **Exposición dérmica: por contacto con superficies contaminadas**
- ❑ Por vía oral (vía mano-boca)
- ❑ Por vía parenteral (pinchazos, cortes)



¿CUÁNDO ES UN FÁRMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?

[International Agency for Research on Cancer](http://www.iarc.fr/)

[www.iarc.fr/.](http://www.iarc.fr/)



La IARC (*International Agency for Research on Cancer*) que determina el riesgo carcinogénico de las sustancias químicas en humanos y que comprende las siguientes categorías:

- Grupo 1: El agente es carcinógeno en humanos
- Grupo 2A: El agente es probablemente carcinógeno en humanos
- Grupo 2B: El agente es posiblemente carcinógeno en humanos.
- Grupo 3: No clasificable como carcinogénico en humanos
- Grupo 4: Probablemente no carcinogénico en humanos

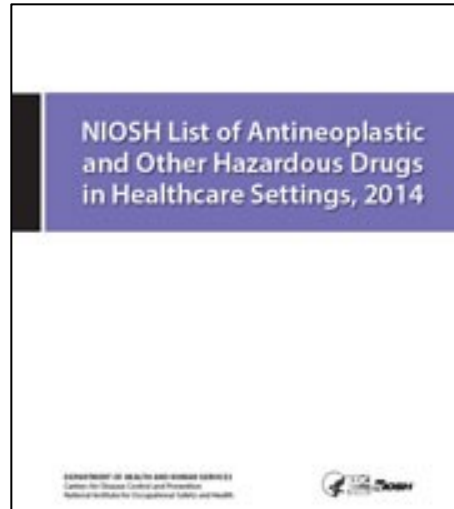




¿CUÁNDO ES UN FÁRMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?



List of Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Healthcare settings



Group 1: Antineoplastic drugs

Group 2: Non-antineoplastic drugs that meet one or more of the NIOSH criteria for a hazardous drug.

Group 3: Drugs that primarily pose a reproductive risk to men and women who are actively trying to conceive and women who are pregnant or breast feeding, because some of these drugs may be present in breast milk.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in Health care settings. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>



¿CUÁNDO ES UN FÁRMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?



ALGUNAS RECOMENDACIONES...

- ❑ Cada centro tenga su propia lista de HD
- ❑ ¡Cuidado con los medicamentos en fase de investigación y los de reciente introducción en el mercado!
- ❑ Revisar bibliografía y apartado de manipulación de FT
- ❑ Si hay ausencia de datos y se usa como antineoplásico: considerarlo como HD



¿CUÁNDO ES UN FÁRMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?

Pfizer MATERIAL SAFETY DATA SHEET

Revision Date: 21-Mar-2012 Version: 4.0 Page 1 of 9

1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/PREPARATION AND THE COMPANY/UNDERTAKING

Pfizer Inc Pfizer Pharmaceuticals Group 235 West 42nd Street New York, New York 10017 1-212-512-2222	Pfizer Ltd Riverside Road Rugby, Warwick CV21 3BJ United Kingdom +44 (0)1273 818181
Emergency telephone number: CHEMTREC (24 hours): 1-800-424-4300 Contact E-Mail: pfizer.msds@pfizer.com	Emergency telephone number: Poisons Information Centre: 13 1329

Material Name: Docetaxel Injection

Trade Name:	Not applicable
Chemical Family:	Not determined
Intended Use:	ANTINEOPLASTIC

2. HAZARDS IDENTIFICATION


Appearance: Clear, colorless to pale yellow solution
Signal Word: DANGER

Statement of Hazard: Flammable liquid and vapor
Suspected of causing genetic defects
May damage fertility or the unborn child
May cause harm to breastfed babies.

Additional Hazard Information:
Short Term: May cause eye irritation (based on components)
Long Term: Repeat-dose studies in animals have shown a potential to cause adverse effects on central nervous system, gastrointestinal system, blood and blood forming organs, and bone.

Known Clinical Effects: Common adverse effects include blood cell changes, nervous system/brain toxicity (neurotoxicity). Serious allergic reactions, including anaphylaxis, have been reported.
EU Indication of danger: Toxic to reproduction: Category 1
Mutagenic: Category 2
Irritant

EU Hazard Symbols:



EU Risk Phrases:
R10 - Flammable.
R61 - May cause harm to the unborn child.
R62 - Possible risk of irreversible effects.
R64 - May cause harm to breastfed babies.
Hazardous Substance, Dangerous Goods.

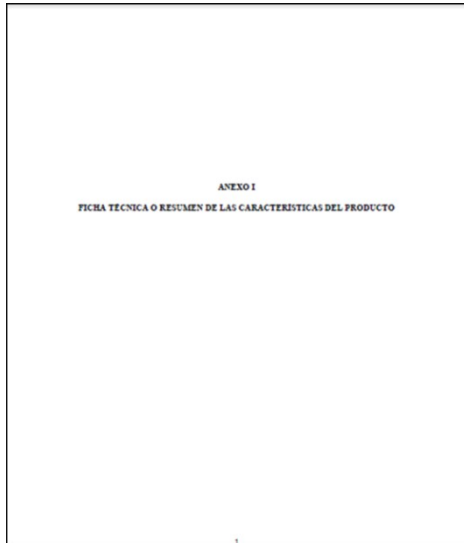
Australian Hazard Classification (GHS):
POISON

En EEUU es obligatorio que todos los trabajadores puedan disponer de una ficha de seguridad (*Material Safety Data Sheet*) para los fármacos catalogados como HD.

¿CUÁNDO ES UN FARMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?

En nuestro país:

*Una sustancia o mezcla es peligrosa cuando está clasificada como tal según el reglamento CLP 1272/2008 (reglamento europeo sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas químicas), o una mezcla con arreglo a la Directiva 1999/45/CE sobre preparados peligrosos (DPD) y por lo tanto, requieren una ficha de seguridad (FDS). **Excepción: medicamentos uso humano.***



6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Si la solución precipita como resultado del almacenamiento transitorio a temperaturas bajas, puede disolverse de nuevo calentándola a 60°C y agitando.

Al igual que sucede en general con los agentes citotóxicos, se debe poner especial cuidado al manipular Fluoro-uracil 50 mg/ml, solución inyectable. Es necesario llevar guantes, mascarilla, ropa protectora y, si es posible, realizar la operación dentro de una cabina. Debe evitarse el contacto con la piel y las mucosas; de lo contrario, lavarse minuciosamente con agua y jabón si fuera necesario. Si se produce la contaminación de los ojos, lavarlos con abundante agua y acudir inmediatamente al médico si se considera preciso. Las mujeres embarazadas no deben manipular el Fluoro-uracil 50 mg/ml, solución inyectable.

Cumplir las normas habituales para eliminación de agentes citotóxicos.

¿CUÁNDO ES UN FÁRMACO PELIGROSOS PARA EL MANIPULADOR?



FARMACOS PELIGROSOS CON FORMULACIONES ORALES: SE CONSIDERAN QUE TIENEN RIESGO SOLO SI SE MANIPULA LA FORMA FARMACÉUTICA





EFFECTOS SOBRE LA SALUD

- ❑ Efectos agudos

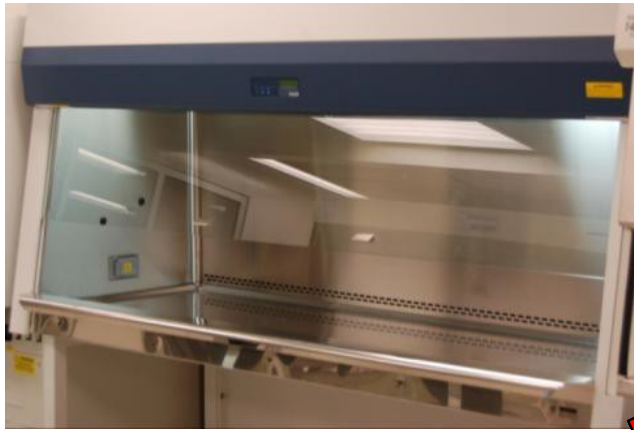
- ❑ Efectos crónicos

Difícil establecer los posibles efectos adversos que puedan causar la exposición profesional crónica a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos.

- Mutagenicidad y efectos citogenéticos
- Efectos sobre el desarrollo y función reproductora
- Cáncer



EXPOSICIÓN LABORAL CRÓNICA



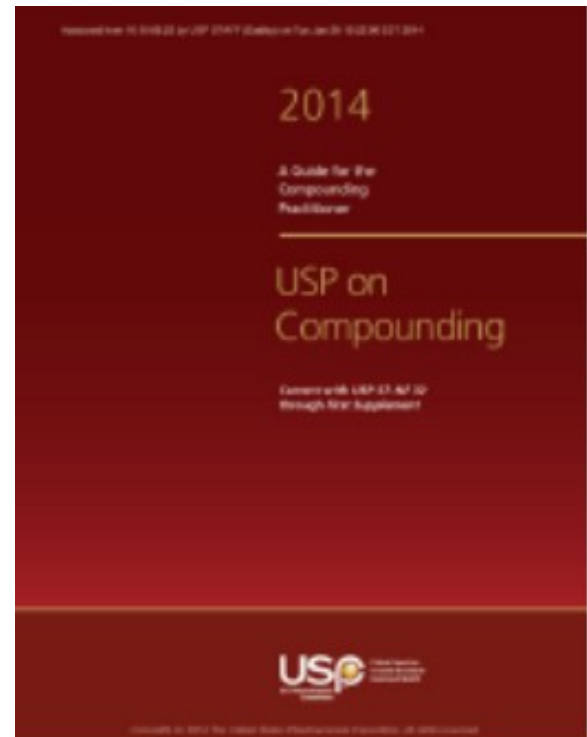
Obligatoriedad de tomar precauciones para minimizar la exposición

¡PREVENCIÓN!

RECOMENDACIONES USP 800

Se debería alcanzar un límite de contaminación tan bajo como sea técnicamente posible.

ALARA: *as low a limit as reasonably achievable.*





VALORACIÓN DEL RIESGO QUÍMICO

Para los fármacos citostáticos la medición ambiental no es una técnica de evaluación abordable sistemáticamente, debido a que⁽¹⁾ :

- No existen valores de referencia para establecer situaciones seguras.
- No existen métodos reglados para definir las técnicas de muestreo y análisis.

La ASHP recomienda asignar el nivel del riesgo teniendo en cuenta las características intrínsecas de peligrosidad y la estimación del nivel de exposición ocupacional⁽²⁾

Mayor riesgo:

- Mayor frecuencia de exposiciones a estos agentes
- Deficiencia de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT).

1. Colás V, Mendoza A. Valoración de peligrosidad de citostáticos. En: Escuela Nacional de medicina del Trabajo, editores. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. 1ª Edición; 2002. p. 19-25.

2. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health Syst Pharm June 15, 2006 63:1172-1191.





ESTUDIOS CONTAMINACIÓN SUPERFICIE

- ❑ La concentración en superficie debería ser tan baja como sea técnicamente posible, con el fin de minimizar la probabilidad de los efectos tóxicos.
- ❑ La correcta manipulación de citostáticos es más importante que la cantidad de mezclas que se elaboran en un Servicio de Farmacia.
- ❑ Los profesionales sanitarios que mayor riesgo tienen de exposición a los HD son el personal encargado de la elaboración de las dosis para su administración.



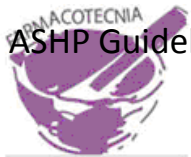


CAUSAS CONTAMINACIÓN SUPERFICIE

Las causas contaminación en las superficies de los lugares de trabajo:

- ❑ Contaminación de la parte externa de los viales previo a su manipulación
- ❑ No se cumplen las técnicas de manipulación adecuadas para maximizar la eficacia de la CSB
- ❑ La vaporización de algunos HD reduce la efectividad de los filtros HEPA (high-efficiency) o ULPA (ultra-low-penetrating air).

1. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health Syst Pharm June 15, 2006 63:1172-1191.



RECOMENDACIONES Y LEGISLACIÓN



- Recomendaciones a nivel internacional:

- USP 800 (Hazardous Drug- Handling in Healthcare Setting). *Borrador*
- The American Society of Hospital Pharmacists-ASHP.
- The Occupational Safety and Health Administration-OSHA.
- The National Institute for Occupational Safety and Health-NIOSH.

-Legislación/ recomendaciones a nivel nacional:

- La Ley de Prevención de Riesgos Laborales-PRL- (Ley 31/1995, de 8 de noviembre).
- El RD 665/1997, de 12 de Mayo: Protección de los Trabajadores expuestos a Agentes Cancerígenos durante el trabajo.
- NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo).

-Legislación/ recomendaciones a nivel autonómico (ej. Madrid)

- Orden Autonómica de la Comunidad de Madrid de 22 de Abril de 1992.
- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario.



EVITAR RIESGOS LABORALES



Área preparación + CSB

EPI



**TÉCNICA MANIPULACIÓN:
¡MUY IMPORTANTE!**

Sistemas cerrados



VIALES RECUBIERTOS

Proteger durante la manipulación de la contaminación residual que pueda quedar en la parte externa del vial



RIESGO OCUPACIONAL AC MONOCLONALES



❑ Riesgo absorción bajo

- ❑ Absorción dérmica es improbable
- ❑ Absorción oral es improbable
- ❑ **Vía inhalatoria es posible**
- ❑ **Absorción a través de mucosas es posible**



❑ Pero exposición crónica y semividas eliminación largas!!



RIESGO OCUPACIONAL AC MONOCLONALES

RIESGO EXPOSICIÓN

Absorción dérmica

Absorción inhalatoria

Absorción mucosa

Absorción oral

TOXICIDAD

Citotoxicidad

Carcinogenicidad

Genotoxicidad o mutagenicidad

Teratogenicidad

Toxicidad orgánica a dosis bajas

Inmunogenicidad



MEDIDAS SEGURIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES



Los Ac no deben etiquetarse como
citotóxicos, a menos que estén
conjugados a un agente citotóxico.

Trastuzumab-emtansina
Brentuximab-vedotin
Gemtuzumab-ozogamicin




Se manipulan como los citostáticos

MEDIDAS SEGURIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES



Publication date: 22 April 2014
Document version: 1.0



WESTERN & CENTRAL MELBOURNE INTEGRATED CANCER SERVICE

Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel

Suggested Citation:
M. Alexander, J. King, A. Bajel, C. Doecke, P. Fox, S. Lingarajam, J.D. Mellor, L. Nicholson, I. Roos, T. Saunders, J. Wilkes, R. Zielinski, J. Byrne, K. MacMillan, A. Mollo, S. Kira and M. Green. (2014). Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. Accessed [insert date] at http://www.wcmics.org/guidelines/20140422_MABs_Guidelines.pdf

1

Requerimientos mínimos elaboración Ac:

- Mascarilla protección respiratoria
- Gafas con protección lateral
- Evitar trabajadores con condiciones de salud relevantes: embarazadas, inmunodeprimidos..)

MEDIDAS SEGURIDAD ANTICUERPOS MONOCLONALES



AVASTÍN:

Ficha técnica no aparecen precauciones manipulación
Material Safety Data Sheet: Mascarilla protección respiratoria, gafas seguridad y guantes

RIESGO BIOLÓGICO



- ❑ BCG: micobacterias vivas atenuadas: tratarlas como potencialmente infeccioso.



- ❑ Evitar contaminación cruzada. Se recomienda manipular área separada.
- ❑ Desinfectantes recomendados para limpiar el área de trabajo son hipoclorito sódico 1/200-1/1000, fenol 5%, alcohol 70°, glutaraldehido 2% y formaldehido 5%
- ❑ Erradicación de aerosoles
- ❑ Todos los materiales que hayan estado en contacto deben desecharse en contenedores especiales para productos biológicos.



**MUCHAS GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN**

