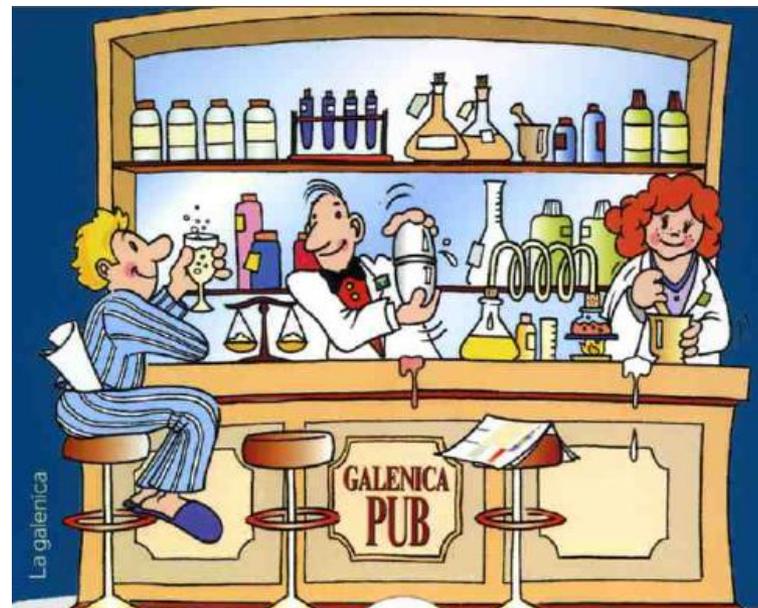


**Corso di accreditamento e  
aggiornamento per operatori  
sanitari dedicati alla preparazione di  
farmaci antitumorali presso le varie  
U.F.A. Piemonte e Valle d'Aosta**



**I farmaci biologici**



**Dott.ssa Cristina AMATO**  
**Farmacista ASLTO4**



**A.S.L. TO4**  
*Azienda Sanitaria Locale  
di Cirè, Chivasso e Ivrea*

**SS Farmacia oncologica e Galenica Clinica - Ospedale Ivrea**



☺ mortalità tumore-specifica 50%, (colon-retto e della mammella): progressi nelle terapie mediche specie se erogate a scopo adiuvante dopo resezione chirurgicamente radicale del tumore primitivo;

☺ la sopravvivenza dei pazienti vita del tutto accettabile; : «cronicizzazione” della patologia con qualità di

☺ Chemioterapici per os ..... ☹ problema dell'aderenza alla terapia

☺ le terapie ormonali (soprattutto nel carcinoma della mammella e in quello della prostata) sono più mirate e sofisticate;

☺ l'immunoterapia sta tornando con molecole molto più evolute;

☺ **Sviluppo di farmaci biologici *target-oriented*, che richiedono frequentemente una precisa e tempestiva caratterizzazione molecolare delle neoplasie;**

ANATOMIA DI ORGANO → ANATOMIA MOLECOLARE

☹ **i costi dei trattamenti innovativi, ma anche delle moderne indagini diagnostiche, sono sempre più rilevanti e rendono irrinunciabile una gestione oculata e responsabile delle risorse disponibili, per definizione limitate.**





I primi 30 principi attivi rappresentano il 47,6% della spesa e comprendono in prevalenza principi attivi che rientrano nella categoria degli antineoplastici.

**I primi tre principi attivi a maggiore spesa nei primi nove mesi del 2014, utilizzati in ambito ospedaliero, rimangono il trastuzumab (136,5 milioni di euro), il rituximab (105,1 milioni di euro) e il bevacizumab (97,7 milioni di euro)(Tabella 24).**

Tabella 24. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%
1	Trastuzumab	L	H	136.536.825	6,8%
2	Rituximab	L	H	105.084.830	5,2%
3	Bevacizumab	L	H	97.734.466	4,8%
4	Bortezomib	L	H	48.562.492	2,4%
5	Ranibizumab	S	C/H	41.720.470	2,1%
6	Infliximab	L	H	39.342.628	1,9%
7	Pemetrexed	L	H	35.478.522	1,8%
8	Immunoglobulina Umana	B/J	H/C	34.986.996	1,7%
9	Caspofungin	J	H	32.073.469	1,6%
10	Cetuximab	L	H	31.508.180	1,6%
11	Sodio Cloruro	B/V	A/C/H	29.808.042	1,5%
12	Natalizumab	L	H	28.633.214	1,4%
13	Eculizumab	L	H	26.167.951	1,3%
14	Vaccino Difterite/Epatite/Haemofilus/Pertosse/Poliomielite/Tetano	J	C	25.292.816	1,3%
15	Teicoplanina	J	A/H	25.119.931	1,2%
16	Epoetina	B	A/H	22.452.641	1,1%
17	Enoxaparina	B	A/C	20.375.554	1,0%
18	Albumina Umana	B	A/C	19.996.278	1,0%
19	Amfotericina B	J	H	17.761.925	0,9%
20	Doxorubicina	L	H	17.233.327	0,9%
21	Alglucosidasi	A	H	16.984.715	0,8%
22	Tigeciclina	J	H	14.717.605	0,7%
23	Iomeprolo	V	H	13.564.574	0,7%
24	Imiglucerasi	A	H	13.221.489	0,7%
25	Gadolinio	V	C/H	12.309.740	0,6%
26	Agalsidasi	A	H	11.654.634	0,6%
27	Daptomicina	J	H	11.442.157	0,6%
28	Piperacillina/Tazobactam	J	A/C/H	10.457.900	0,5%
29	Sevoflurane	N	H	10.198.383	0,5%
30	Trabectedina	L	H	10.108.560	0,5%
	<b>Totale Italia</b>			<b>2.018.071.582</b>	<b>100%</b>

Nota: i dati del flusso regionale sono relativi alla spesa per medicinali con AIC nel periodo gen-set 2014, consolidati all'11/12/2014.

# I BIOSIMILARI STRUMENTO PER CONTENERE LA SPESA?

Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di farmaci biologici ha già superato o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale. La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali simili ai farmaci biologici originatori non più soggetti a copertura brevettuale, che possono essere prodotti dalle industrie farmaceutiche secondo procedure e normative espresse da specifiche linee guida europee e commercializzati a prezzi inferiori rispetto ai prodotti originatori. I farmaci biosimilari sono, quindi, medicinali biologici autorizzati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency* – EMA) simili per qualità, efficacia e sicurezza al prodotto biologico di riferimento. La disponibilità dei prodotti

2

Agenzia Italiana del Farmaco – *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari

## TRASTUZUMAB



Biopharmac

## RITUXIMAB

Ongoing Development



Halted Development



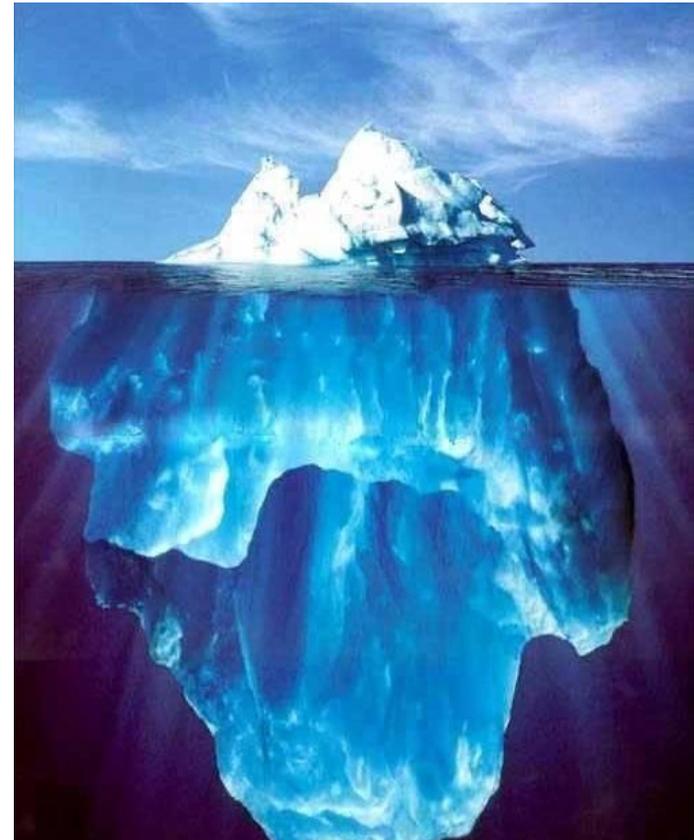
# Nuove terapie biologiche iniettabili:

## farmaci a bersaglio molecolare o target therapy:



...meccanismo antiproliferativo è diverso dalla chemioterapia tradizionale ...

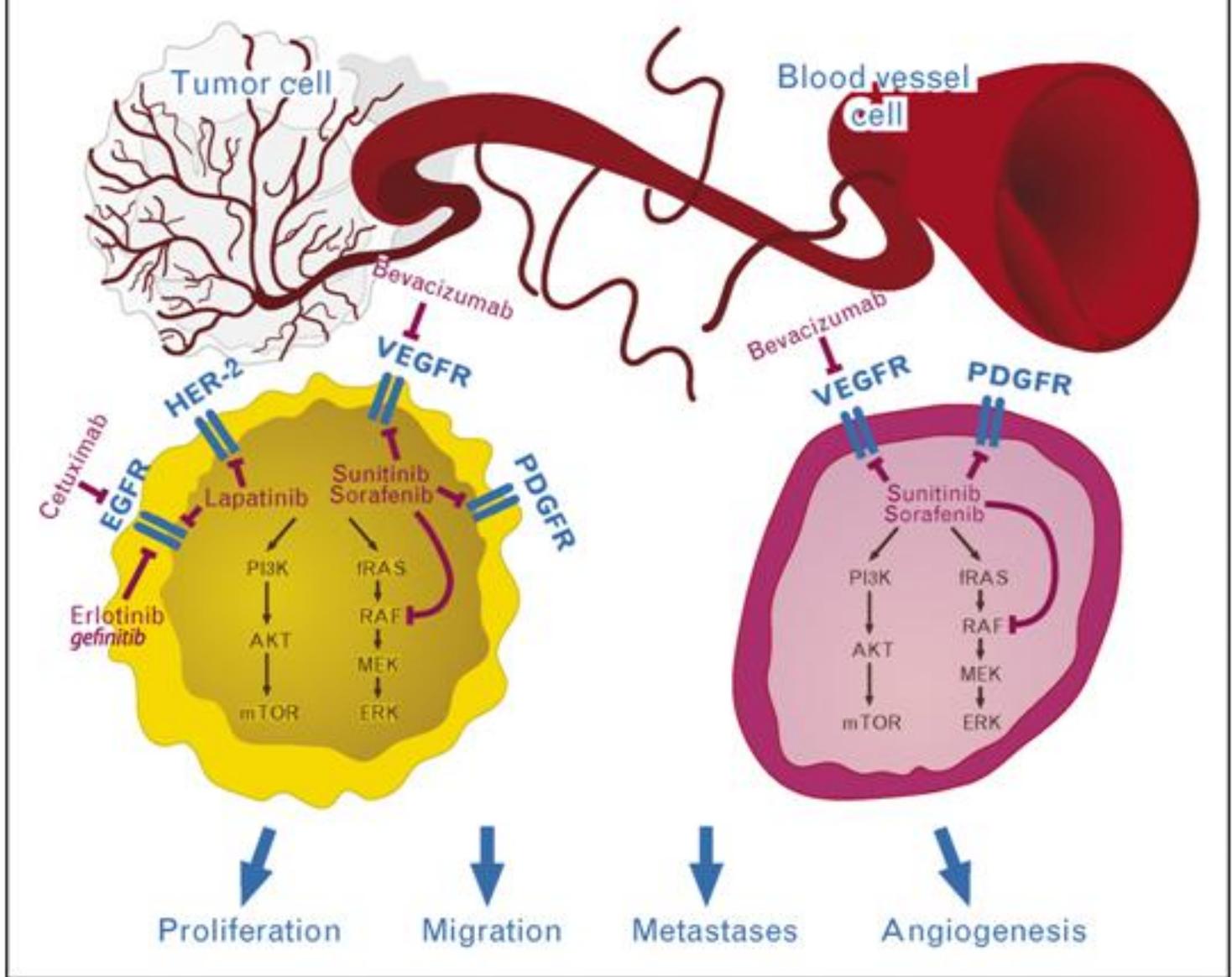
MoAb: Rituximab,  
cetuximab, bevacizumab,  
trastuzumab,  
pertuzumab...ipilimumab,  
nivolumab



Evoluzione della chemioterapia verso la terapia farmacogenetica... la terapia individualizzata... ancora tutta da scoprire



# ESEMPLIFICAZIONE DI BERSAGLI CELLULARI



# Target Therapy EV



aspettative:  
> efficacia  
< tossicità



☹️ **costi elevati**

😊 azione selettiva su particolari substrati delle cellule tumorali (non ci si aspettano tossicità legate ai tessuti normali in rapida crescita, come per i farmaci chemioterapici tradizionali)

😊 possibilità di utilizzo in associazione con terapie tradizionali o coniugati a farmaci citotossici: es. Trastuzumab emtansine

☹️ restrizioni al loro impiego: selezione dei pazienti che presentano specifiche alterazioni molecolari

☹️ effetti indesiderati: SI SPERAVA FOSSERO MENO ....SONO DIVERSI...via via si conoscono



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**  
**Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio**

Inserisci username:

Inserisci password:



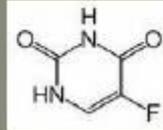
# QUALI DIFFERENZE?

Massa molecolare=  
50-1000 Dalton

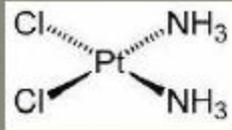
## Molecular We

### Classical antineoplastic agents

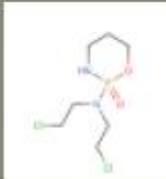
- 5-Fluorouracil 130



- Cisplatin 300



- Cyclophosphamide 279

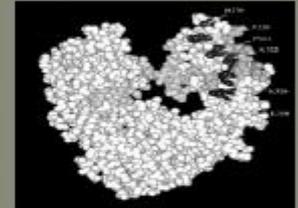


Massa molecolare = 5000-  
200000 Dalton

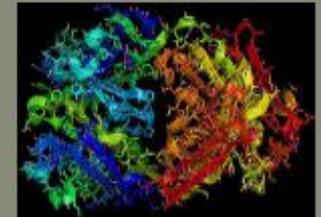
## Molecular Weights

### Monoclonal antibodies

- Rituxan  
143,860 Daltons



- Herceptin  
145,532 Daltons



❑ Farmaco Biologico/Biotecnologico: Vaccini, anticorpi monoclonali, antigeni, ormoni, citochine, enzimi, emoderivati

❑ Meccanismo d'azione antiproliferativo è diverso: NON avviene tramite danno diretto o indiretto al DNA o RNA cellulare, non ci si aspetterebbero proprietà cancerogene, mutagene o teratogene

# Farmaci SCE nomenclatura INN

(denominazione comune int.)

## Farmaci biologici/biotecnologici:

### Nomenclatura OMS |

Nome del gruppo di molecole	Stem
Antagonisti del tumor necrosis factor	-nercept
Anticorpi monoclonali	-mab
Citochine/Interleuchine	-kin
Colony stimulating factors	-stim
Derivati delle eparine	-parin
Epoetine	-poetin
Fattori di coagulazione	-cog
Fattori di crescita	-ermin
Ormoni della crescita	-som

Per le epoetine, per esempio, allo stem -poetin si aggiunge un prefisso casuale che identifica la catena aminoacidica e una lettera greca che caratterizza il profilo di glicosilazione della molecola

darbepoetina alfa

epoetina alfa

epoetina beta

epoetina gamma

epoetina delta

epoetina epsilon

epoetina zeta

epoetina theta

epoetina kappa

epoetina omega

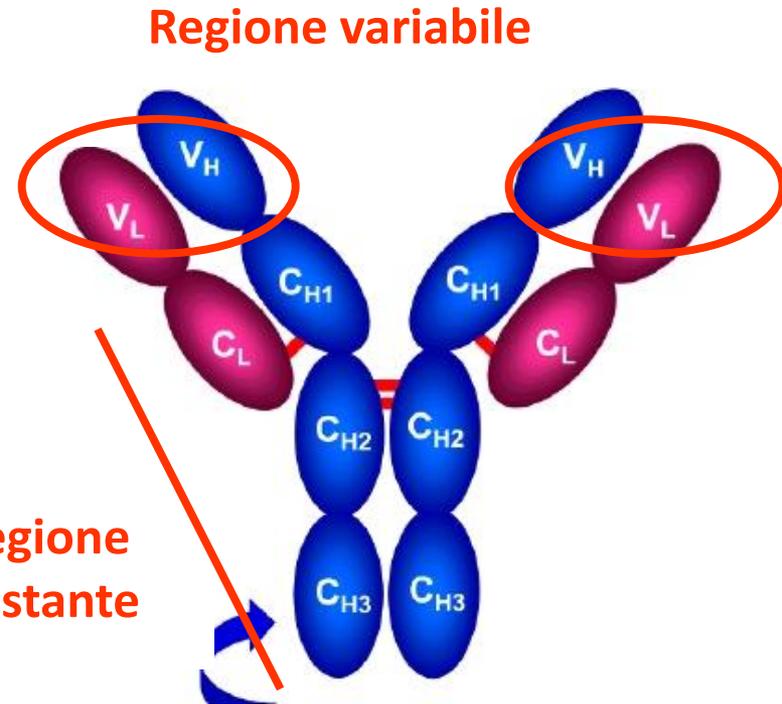


# Anticorpi monoclonali (MAb): PROTEINA CHE RICONOSCE DETERMINE CELLULE CANCEROSE

Agenti a bersaglio molecolare

Si legano a antigeni (proteine) espresse sulla superficie delle cellule tumorali

MoAb: è un anticorpo specifico per un solo antigene, prodotto da un ibridoma B (ossia una linea cellulare derivata dalla fusione di un linfocita b normale con una cellula tumorale immortalizzata)



Il nome termina per MAb:

Immunogenicità

Se di origine murina = omab

Se chimerico = XIMAB

Se umanizzati = UMAB  
umani = UMOMAB

Regione costante di Ig umana +  
regione variabile di Ig murina

Anticorpo umano + CDR (regioni  
determinanti la complementarità)  
murine/umane



## Farmaci biologici iniettabili: Sono preparazioni galeniche magistrali, da allestire secondo NBP della FU

- Compatibilità diluenti, materiali contenitore finale, dispositivi di somministrazione
- Considerazioni farmaceutiche su eccipienti e sulla preparazione (concentrazione finale)
- Stabilità: dati di stabilità chimico-fisica e microbiologica
- Scarti di produzione che si verificano con la personalizzazione della dose



Ministero della Salute



Raccomandazione n. 14

“Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici”

### 4.5 Preparazione

Dopo la prescrizione, la preparazione rappresenta la fase più critica nel processo di gestione del farmaco in ospedale sia in reparto che in Farmacia.

**L'errata preparazione di un farmaco dipende da varie cause:**

Diluizioni e  
ricostituzioni non  
corrette

Miscelazione di  
farmaci  
incompatibili



Errata compilazione  
dell'etichetta

Deterioramento  
dei farmaci



Ministero della Salute



Raccomandazione n. 14

“Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici”



Controllare e Validare

il processo di preparazione dei farmaci

- tracciabilità delle attività
- attivare i controlli qualità previsti dalla FU
- controllo ambiente, attrezzature, tecnica asettica operatori,
- convalida della preparazione asettica (saggi mediafill)



**Sterilità del preparato**

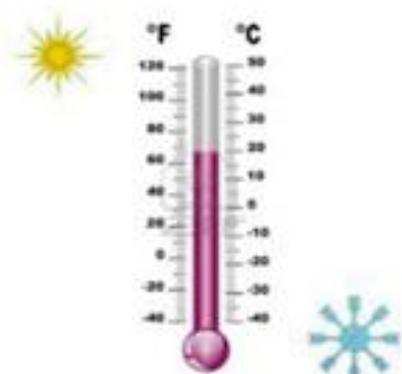
- PROBLEMATICHE NELL'ALLESTIMENTO DEI MEDICINALI BIOLOGICI? Non diverse da altri farmaci
- moAbs da evitare scuotimento eccessivo per evitare possibile formazione di aggregati proteici
- moAbs sono schiumogeni, difficoltà d'uso con sistemi semiautomatici





## Mantenimento di temperatura

“Raccomandazione n.14, Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici.”



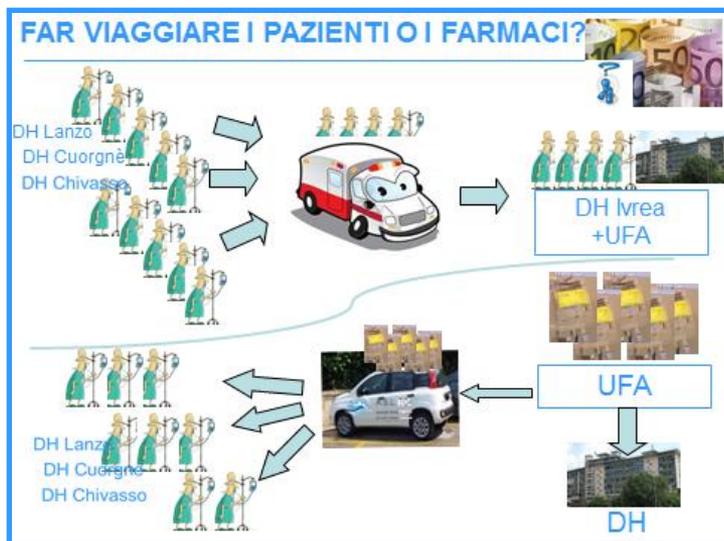
Un'attenzione particolare va attribuita ai farmaci antineoplastici di origine biologica, per i quali devono essere garantiti il mantenimento di temperature particolari (*cold chain*) e il trasporto con bassa vibrazione, ottenibili con sistemi certificati di imballaggio e di consegna idonea.

➤ **DGR 50-1621 del 28/02/2011**

REGIONE PIEMONTE BU 04/03/2011

Deliberazione della Giunta Regionale 28 febbraio 2011, n. 50-1621

Attuazione del Piano di Rientro. Centralizzazione in farmacia delle preparazioni antitumorali.



# Anticorpi monoclonali (MAb)



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Regione Emilia-Romagna

## Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali

→ La letteratura scientifica, (studi preclinic e clinici, revisioni sistematiche, Linee Guida, RCP, e le schede di sicurezza relativi ai principali MABs impiegati in ambito onco-ematologico non contengono dati sulla tossicità correlata all'esposizione cronica a basse dosi in ambiente sanitario

→ Obiettivo della normativa europea in merito alla classificazione delle sostanze pericolose è quello di identificare proprietà chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche di sostanze e preparazioni che possono costituire un rischio durante il normale utilizzo o manipolazione

→ Gli Antigeni verso i quali sono diretti i MABs possono essere espressi da diversi tessuti normali

# Anticorpi monoclonali (MAb)



→ Gli effetti avversi dei MABs sono rappresentati specialmente da reazioni allergiche o immunogeniche. Tale tipo di tossicità aumenta proporzionalmente in base alla quota di proteine di origine murina presenti nella molecola

Pertanto il potere allergizzante degli anticorpi monoclonali:

- Anticorpi murini (suffisso «omab»): alto potenziale di sensibilizzazione
- - Anticorpi chimerici (suffisso «ximab»): medio potenziale di sensibilizzazione
- Anticorpi umanizzati (suffisso «zumab»): basso potenziale di sensibilizzazione
- Anticorpi umani (suffisso «umab»): nessun potenziale di sensibilizzazione

Le reazioni causate da interazione MABs con sistema immunitario dei soggetti esposti possono includere:

→ Formazione di anticorpi neutralizzanti

Cross reattività con proteine endogene fondamentali per l'organismo

Aumento dell'attività del sistema immunitario (sindromi infiammatorie sistemiche, «cytokine storm»)

→ **Le informazioni disponibili non permettono di definire se gli effetti tossici prodotti causano reazioni più o meno gravi in pazienti immunocompetenti o operatori sanitari immunocompetenti professionalmente esposti**



## Esposizione professionale: “fattori rassicuranti”

➔ il rischio di esposizione di un farmaco dipende dalla sua biodisponibilità dopo assorbimento (ovvero dalla quota di molecola in grado di raggiungere imm modificata il circolo sistemico)

➔ L'assorbimento di MABs per via orale o attraverso la cute è ostacolata dalla loro stessa natura proteica: nel primo caso per la denaturazione enzimatica a cui sono sottoposti nel tratto gastro-intestinale e nel secondo per l'elevato peso molecolare che ne impedisce il passaggio transcutaneo (tranne che nel caso di punture accidentali ovviamente...)

➔ La deposizione polmonare di particelle inalate (aerosol) dipende dalla loro dimensione, particolare che in merito all'esposizione occupazionale di MABs non è stato sperimentalmente definito. La biodisponibilità dopo inalazione di sostanze con alto peso molecolare (>100KDa) come MABs è comunque al massimo del 5%.



## Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali

Marzo 2014

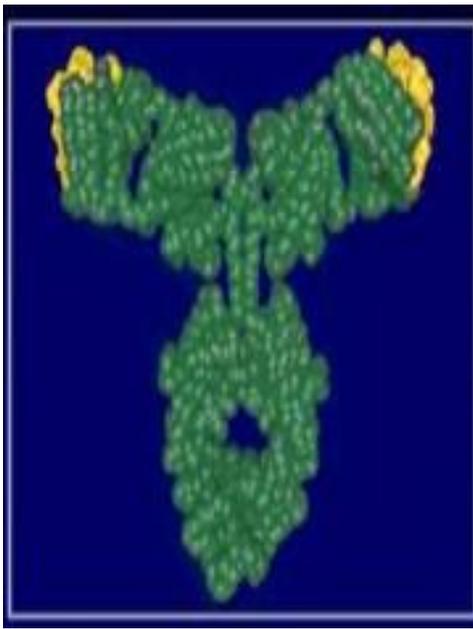
→ La letteratura scientifica, il RCP e le schede di sicurezza (SDS) relative ai principali MABs impiegati in ambito oncoematologico non contengono dati sulla tossicità correlata all'esposizione cronica a basse dosi in ambiente sanitario

→ Una prima definizione di farmaco pericoloso è stata elaborata nel 1990 dalla ASHP: proprietà genotossiche, cancerogene, teratogene o se sono in grado di causare severi danni agli organi

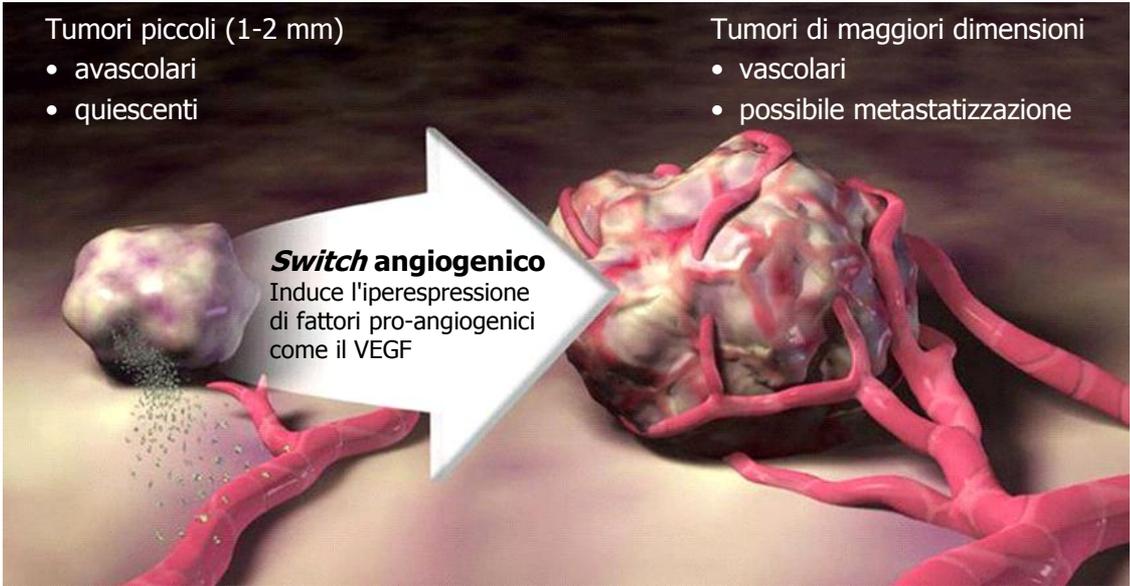
Tale definizione ampliata nel 2004 dal NIOSH:

- 
1. Carcinogenicità
  2. Teratogenicità o altro tipo di tossicità dello sviluppo
  3. Tossicità della riproduzione
  4. Tossicità d'organo a basse dosi
  5. Genotossicità
  6. Nuovi farmaci con struttura e profilo simili ad altri con una delle precedenti 5 proprietà

# BEVACIZUMAB



## Lo switch angiogenico nello sviluppo tumorale



Modificata da Bergers G. et al. Nat Rev Cancer 2002; 3:401-10



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



- Carcinoma, Renal Cell
- Carcinoma, Non-Small-Cell Lung
- Breast Neoplasms
- Colorectal Neoplasms
- Ovarian Neoplasms

Uso L648/96 in oculistica

# RCP BEVACIZUMAB



## Dati preclinici di sicurezza:

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutagenico e carcinogenico di bevacizumab. Non sono stati effettuati studi specifici sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità. **È comunque lecito attendersi un effetto avverso sulla fertilità della donna**, in quanto gli studi effettuati sull'animale circa la tossicità legata alla somministrazione di dosi multiple hanno fatto rilevare un'inibizione della maturazione dei follicoli ovarici e una riduzione/assenza di corpi lutei, con la conseguente riduzione del peso di ovaie e utero, nonché del numero di cicli mestruali.

**Il bevacizumab è risultato embriotossico e teratogeno nel coniglio.**

# SCHEDA DI SICUREZZA BEVACIZUMAB

**Vecchia versione**

## 11. Informazioni tossicologiche

### Tossicità acuta

- non disponibile biologicamente a seguito di somministrazione orale
- NOEL 50 mg/kg (i.v., macaco di Giava)

### Sensibilizzazione

- dopo la somministrazione intravenosa di proteine possono verificarsi reazioni anafilattiche; rari casi di ipersensibilità sono stati descritti

### Tossicità cronica

- LOAEL 2 mg/kg/w (i.v., macaco di Giava; 26 settimane)

### Tossicità per la riproduzione

- teratogeno ed embriotossico (i.v., coniglio)
- durante la gravidanza dovrebbe essere somministrato solo se il potenziale vantaggio terapeutico giustifica il potenziale rischio per il feto

### Note

- anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al "fattore di crescita vascolare endoteliale" (vascular endothelial growth factor, VEGF) inattivandolo
- bevacizumab è indicato nel trattamento del carcinoma del colon e del retto in stadio avanzato
- dose terapeutica: 5 mg/kg/2w
- emivita di eliminazione: 20 gg



# SCHEDA DI SICUREZZA BEVACIZUMAB

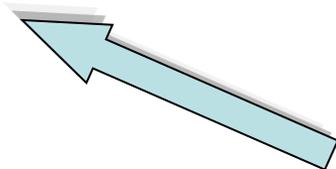
## 8.2. Controlli dell'esposizione

Protezione respiratoria	- protezione respiratoria non necessaria durante le operazioni abituali
Protezione delle mani	- guanti protettivi (p.e. di neoprene, caucciù nitrilico o butilico)
Protezione degli occhi	- occhiali protettivi

Data: 20.3.13/LS (SEISMO)

Sostituisce l'edizione del: 1.3.13

Pagina: 3/7



**Versione successiva 2013**

# CETUXIMAB



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

cetuximab

Head and Neck  
Neoplasms

Colorectal  
Neoplasms



I principali effetti indesiderati di cetuximab sono reazioni cutanee, che si verificano in più dell'80% dei pazienti, ipomagnesiemia, che si osserva in più del 10% dei pazienti, e reazioni correlate all'infusione, che si manifestano con sintomi da lievi a moderati in più del 10% dei pazienti e con sintomi gravi in più dell'1% dei pazienti.



RCP: L'EGFR è coinvolto nello sviluppo fetale. Un numero limitato di osservazioni negli animali indicano un passaggio placentare di cetuximab, ed è stato riscontrato che altri anticorpi IgG1 attraversano la barriera placentare. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni. Tuttavia, dipendentemente dalla dose, è stato osservato un aumento dell'incidenza di aborti. Uno studio di tossicità embrio-fetale in scimmie *Cynomolgus* non ha rilevato segni di teratogenicità.

# CETUXIMAB

## Merck Safety Data Sheet

According to EC Directive 91/155/EEC

Catalogue No.: 302185

Product name: Erbitux

---

---

Catalogue No.: 302185

Product name: Erbitux

---

### 8. Exposure controls/personal protection

#### *Personal protective equipment:*

Protective clothing should be selected specifically for the working place, depending on concentration and quantity of the hazardous substances handled. The resistance of the protective clothing to chemicals should be ascertained with the respective supplier.

Respiratory protection: required when vapours/aerosols are generated.

Eye protection: required

Hand protection: not required

Industrial hygiene:

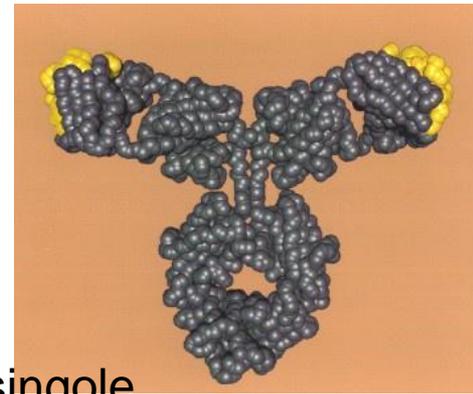
Change contaminated clothing. Wash hands after working with substance.

---



# TRASTUZUMAB

(95%umano 5% murino)



## RCP 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità correlata alle dosi singole o ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, **né di tossicità della riproduzione in studi sulla teratologia, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Herceptin non è genotossico.** Uno studio sul trealoso, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

**Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di Herceptin, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.**

Verificata oligodramnios (condizione della gravidanza con poco liquido amniotico) registrata in fase post marketing, in donne gravide trattate con trastuzumab.

# TRASTUZUMAB

(95%umano 5% murino)

Scheda di sicurezza

Herceptin s.c. 120 mg/ml

## SEZIONE 8: Controllo dell.esposizione/protezione individuale

### 8.1. Parametri di controllo

Valore limite (Roche) aria - IOEL (Internal Occupational Exposure Limit): 0.1 mg/m<sup>3</sup>

### 8.2. Controlli dell.esposizione

Protezione respiratoria - protezione respiratoria non necessaria durante le operazioni abituali

Protezione delle mani - guanti protettivi (p.e. di neoprene, caucciù nitrilico o butilico)

Protezione degli occhi - occhiali protettivi

\*1 con riferimento a: Trastuzumab

# RITUXIMAB



## RCP

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sugli animali per la definizione del potenziale carcinogenico del rituximab, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile o femminile. Non sono stati eseguiti i test standard per lo studio della mutagenicità, poichè tali studi non sono rilevanti per questa molecola.

Comunque, proprio per le sue caratteristiche risulta improbabile che il rituximab abbia un potenziale mutagenico.

# PANITUMOMAB (VECTIBIX®)

## RCP:

- Gli studi sugli animali non sono sufficienti per valutare l'effetto sullo sviluppo embrio-fetale, poiché non sono stati esaminati i livelli di esposizione fetale a panitumumab. È stato dimostrato che panitumumab è abortivo e/o può causare morte fetale nelle scimmie Cynomolgus se somministrato durante il periodo dell'organogenesi a dosi approssimativamente equivalenti alla dose raccomandata nell'uomo
- Gli studi di fertilità condotti nelle scimmie Cynomolgus di sesso femminile hanno dimostrato che panitumumab a tutte le dosi valutate potrebbe produrre un prolungamento del ciclo mestruale e/o amenorrea e una riduzione della capacità di iniziare una gravidanza.

## 7. HANDLING AND STORAGE

### 7.1 Precautions for Safe Handling

#### Handling and Storage:

Avoid contact with skin, eyes or clothing. Do not eat, drink or smoke in work areas. Use adequate ventilation to minimize exposure. Wash hands, face and other potentially exposed areas immediately after handling this material. Remove contaminated clothing prior to entering eating areas. Clean protective equipment thoroughly after each use. Store in a well ventilated area.

# NIVOLUMAB (OPDIVO®)

- Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale. È noto che l'IgG4 umana attraversa la barriera placentale e nivolumab è un'IgG4; pertanto, nivolumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo..

Il blocco del segnale PD-L1 ha mostrato nei modelli di gravidanza murini di compromettere la tolleranza al feto e di aumentare la perdita fetale. Gli effetti di nivolumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati nelle scimmie che avevano ricevuto nivolumab due volte la settimana dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione 8 o 35 volte

superiori di quelli osservati alla dose clinica di 3 mg/kg di nivolumab (in base all'AUC). C'è stato un aumento dose-dipendente di perdite fetali ed un aumento della mortalità neonatale a partire dal terzo trimestre.

# NIVOLUMAB MSDS (OPDIVO®) 1

Address	<u>USA</u> <b>Bristol-Myers Squibb Company</b> P.O. Box 191 New Brunswick, New Jersey 08903 United States of America 1-800-332-2056	<u>Ireland</u> <b>Bristol-Myers Squibb Company</b> Swords Laboratories, Watery Lane Swords, Ireland MG-GBS-MSDS-Request@bms.com 353-1813-9456
Emergency Phone No.	USA (also Canada, Puerto Rico and the Virgin Island): 1-800-424-9300  Other Countries: See "Section 16" for country-specific emergency phone numbers from CHEMTREC.	<u>Ireland</u> : 353-1813-9456

## 2. HAZARDS IDENTIFICATION

### Classification and Labelling Common to All Jurisdictions

Classification	Respiratory Sensitization - Category 1 Toxic To Reproduction - Developmental Toxicity - Category 1B
Symbol	
Signal Word	Danger
Hazard Statements	May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled. May damage the unborn child (developmental toxicity) .
Precautionary Statements	Do not breathe gas/fumes/vapour/spray/mist Obtain special instructions before use.

## 2. HAZARDS IDENTIFICATION

Do not handle until all safety precautions have been read and understood.  
Use personal protective equipment as required.  
In case of inadequate ventilation wear respiratory protection.

### Classification and Labelling for Specific Jurisdictions

#### USA

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 1
Hazard Statements	Causes damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract, liver, skin) through prolonged or repeated exposure.
Precautionary Statements	Wash thoroughly after handling. Do not eat, drink or smoke when using this product.

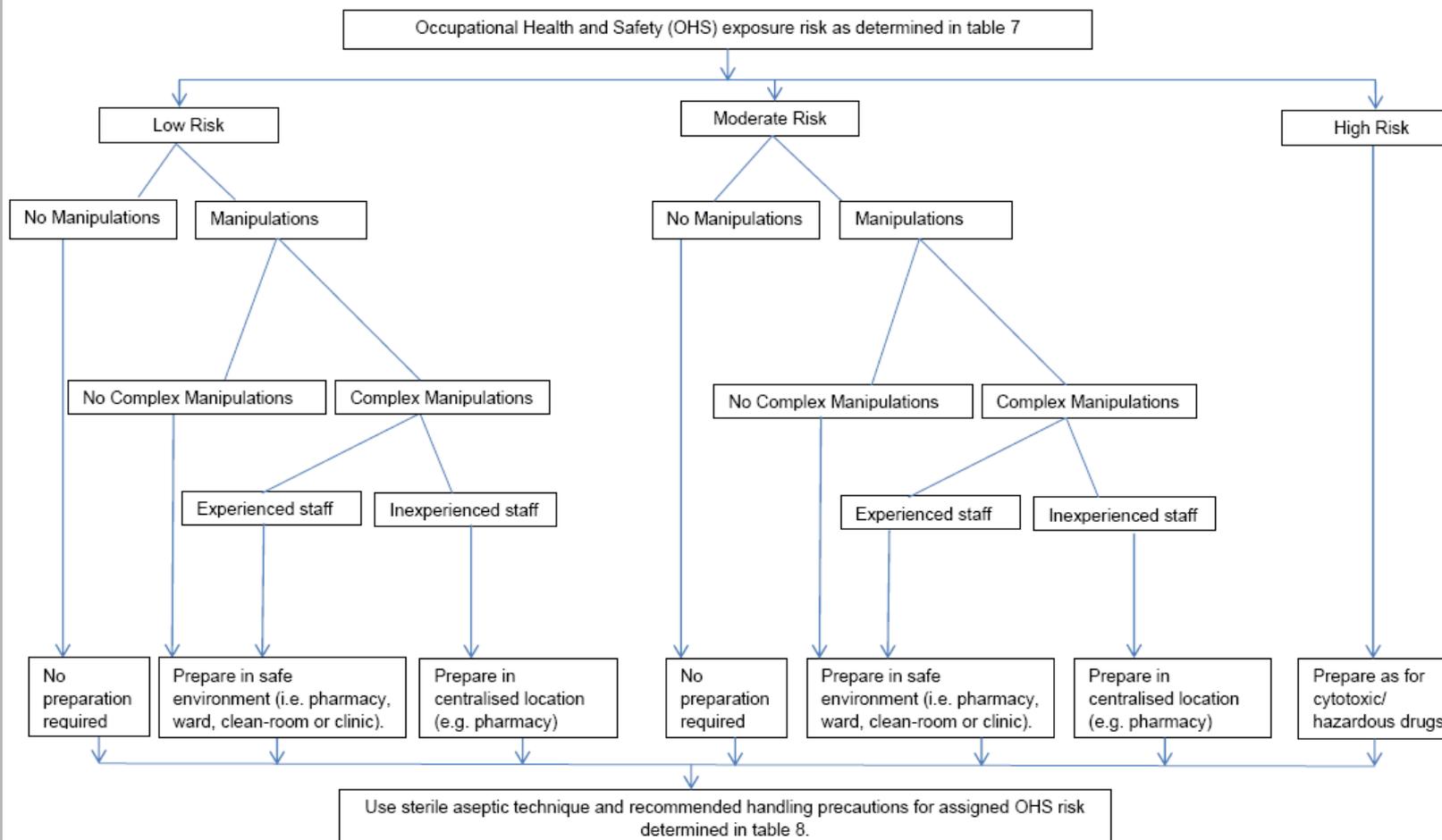
#### EU

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 2
Hazard Statements	May cause damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract, liver, skin) through prolonged or repeated exposure.

#### UN

Classification	Specific Target Organ Systemic Toxicity (Repeated Exposure) - Category 1
Hazard	Causes damage to organs (immune system, endocrine system, lungs, gastrointestinal tract,

**Figure 1 – Preparation of doses for administration**



- Experienced staff have been given sufficient training (aseptic technique, product knowledge and product specific special instructions (e.g. specific reconstitution techniques, gentle mixing)) required to perform complex manipulations.
- Each institution is unique (in terms of staffing, available skill set and learning opportunities) – therefore each institution will have differing opinions on which is

# Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies

*J Oncol Pharm Practice*

17(1) 68–80

© The Author(s) 2010

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

DOI: 10.1177/1078155210376847

[opp.sagepub.com](http://opp.sagepub.com)



## Gabriele Halsen

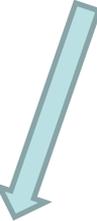
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Bonner Strasse 337,  
50968 Cologne, Germany

## Irene Krämer

Department of Pharmacy, University Medical Center, Johannes Gutenberg-University,  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany

## Abstract

Today the occupational health and safety risk involved when handling most anticancer drugs is well recognized and, as a result of regulatory requirements, safety measures have been established. There is little knowledge about the occupational hazard posed by handling monoclonal antibodies assigned to ATC Class L01XC. The aim of our study was to evaluate the occupational risk of monoclonal antibodies. Using the information obtained in a systematic review of the literature, the potentially dangerous properties of the active drug substances were assessed using a specially devised algorithm. As a result, all monoclonal antibodies in question were categorized as substances with developmental toxicity. In addition, gemtuzumab ozogamicin was categorized as mutagenic. In view of the high molecular weights and the proteinogenic nature of monoclonal antibodies, the route of exposure for health care staff is limited to inhalation, unless there is an accident. Employers should implement the necessary administrative and engineering controls. Employees should adhere to the standards in order to avoid occupational exposure. The hazard assessment algorithm devised and the evaluation procedure may also be used for other drugs considered to be dangerous.





## Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali

Anno 2014

- Analizza informazioni disponibili sui rischi correlati alla manipolazione degli anticorpi monoclonali vista la discordanza/carenza di dati in letteratura in merito al rischio occupazionale legato a queste molecole
- *Non rilevabili studi di tossicità a lungo termine e nessuna classificazione da parte di organismi internazionali (IARC). Eventi avversi noti alle dosi terapeutiche. Test di carcinogenicità standard sono inappropriati per i farmaci di origine biotecnologica*
- *Potenziale teratogenicità dei MoAb : IgG2 in grado di attraversare placenta esponendo il feto ad alte concentrazioni di farmaco. Bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, interferiscono con vie di trasduzione del segnale VEGF, EGFR, HER2, coinvolti nello sviluppo fetale (organogenesi, proliferazione e sviluppo cellulare...)*
- **Sulla base del principio generale di precauzione**, dettato dai regolamenti Europei delle sostanze chimiche si debbono adottare misure specifiche di prevenzione e protezione in conformità agli art 225,226....in base al Documento di Valutazione del rischio aziendale ..... titolo IX Capo II D.Lgs. 81/08: AGENTI CANCEROGENI E MUTAGENI

# BCG Bacillo di Calmette e Guerin



è indicato per uso intravesicale nel trattamento e nella profilassi del carcinoma in situ (CIS) primario o recidivante della vescica urinaria e per la profilassi a seguito (TUR) dei tumori papillari ad alto rischio primari o recidivanti ...



- **contiene mycobatteri attenuati vivi da *Mycobacterium* spp e deve essere manipolato come infettante. Soggetti con immunodeficienza nota NON DEVONO manipolare il BCG**
- Allestimento da Scheda di sicurezza in cappa Biohazard (...in ambiente ad elevata aerazione) o in alternativa con circuiti chiusi. Indossare DPI mascherina e guanti



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)[ARTICLES ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)[CME >](#)

ORIGINAL ARTICLE

BRIEF REPORT

## Meningitis Due to Iatrogenic Bcg Infection in Two Immunocompromised Children

Margaret M. Stone, M.D., Ann M. Vannier, M.D., Susan K. Storch, M.D., Carol Peterson, M.D., M.P.H., Annette T. Nitta, M.D., and Yansheng Zhang, M.D.

N Engl J Med 1995; 333:561-563 | [August 31, 1995](#)

Secondo gli autori la contaminazione è avvenuta vicino o nella cappa della farmacia ospedaliera dove erano state preparate sia le chemioterapie dei bambini, sia le instillazioni endovesicali



*Grazie ...*