



FARMACI PERICOLOSI E RISCHIO OCCUPAZIONALE:

i fratelli sconosciuti degli antineoplastici

Con il patrocinio di



SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE

FARMACI PERICOLOSI E RISCHIO OCCUPAZIONALE:

i fratelli sconosciuti degli antineoplastici



Copyright © 2020 by EDRA S.p.A.

EDRA S.p.A.

Via G. Spadolini 7

20141 Milano, Italia

Tel. 02 88184.1

Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Chief Business & Content Officer: **Ludovico Baldessin**

Responsabile Editoriale: **Susanna Garofalo**

Pubblicazione realizzata con il contributo incondizionato di Becton Dickinson Italia S.p.A.

Edizione riservata a Professionisti Sanitari Specializzati

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di aprile 2021 presso Jona s.r.l. - Paderno Dugnano (MI)

AUTORE

FRANCESCA DE PLATO

Referente Nazionale Area Scientifico-Culturale SIFO

“rischio chimico e biologico”

Direttore FF UOC Farmacia, Ospedale Mazzini, Teramo

SOMMARIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUZIONE | 4 |
| 2. SCENARI DI ESPOSIZIONE AI FARMACI PERICOLOSI NON ONCOLOGICI | 7 |
| 2.1 Farmaci immunomodulatori | 7 |
| 2.2 Antimicrobici generali per uso sistemico | 8 |
| 2.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo | 9 |
| 2.4 Sangue e organi emopoietici | 10 |
| 2.5 Sistema nervoso centrale | 10 |
| 2.6 Apparato muscolo-scheletrico | 10 |
| 2.7 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali | 11 |
| 2.8 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali | 11 |
| 2.9 Vari | 12 |
| 3.CONCLUSIONI | 13 |
| TABELLA 1 - FARMACI PERICOLOSI NON ANTINEOPLASTICI | 14 |
| TABELLA 2 - PROPOSTE NON INCLUSE O FARMACI ESCLUSI DALLA LISTA NIOSH 2020 | 31 |
| TABELLA 3 - RACCOMANDAZIONI PER L'IMPIEGO DEI DPI E MISURE INGEGNERISTICHE | 32 |

PUNTI CHIAVE*

- È stata acclarata, già da diversi decenni, l'esistenza del rischio di tossicità a breve e a lungo termine (insorgenza di neoplasie, tossicità riproduttiva e dello sviluppo) per gli operatori addetti alla preparazione e somministrazione di alcune classi di farmaci.
- L'esposizione da parte degli operatori sanitari può avvenire tramite inalazione, contatto, assorbimento attraverso la pelle, ingestione o iniezione e può essere favorita da operazioni di manipolazione quali la generazione di aerosol durante le operazioni di ricostituzione dei farmaci liofilizzati o diluizioni, il contatto con superfici o fiale contaminate.
- In relazione al rischio di esposizione sopra delineato, la normativa comunitaria di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro recepita nell'ordinamento nazionale impone l'esecuzione della valutazione del rischio e la realizzazione di tutte le misure di sicurezza da parte del datore di lavoro.
- Dato il loro indiscusso livello di innovazione, un ruolo sempre crescente stanno assumendo i CSTD (Closed System Drug Transfer Device) per il trasferimento dei farmaci pericolosi, in fase di preparazione e di somministrazione; detti sistemi fanno riferimento alla definizione NIOSH "Sistema che limita la contaminazione microbica e chimica, in quanto impedisce meccanicamente scambi tra l'ambiente esterno e quello interno al sistema stesso e viceversa".
- L'adozione dei sistemi chiusi, sia i CSTD che le apparecchiature definite "isolatori", appare ancora disomogenea sul territorio italiano.
- Il presente documento di consenso vuole porre in evidenza il valore aggiunto, in termini di tutela, che tali dispositivi offrono alle strutture sanitarie dove vengono manipolati farmaci pericolosi.

KEY POINTS*

- The existence of the risk of long-term and short-term toxicity (onset of neoplasia, reproductive and developmental toxicity) for staff preparing and administering different classes of drugs.
- The exposure of healthcare operators may occur via inhalation, contact, absorption through the skin, ingestion or injection. It can be increased by handling operations such as the reconstitution of lyophilised drugs (when aerosols are often generated) or dilutions, and through contact with contaminated surfaces or vials.
- With regard to the risk of exposure described above, EU regulations on health and safety in the workplace implemented in Italian law require employers to assess the risk and to put into effect all the necessary safety measures.
- Considering their undisputed level of innovation, there is an ever increasing use of so-called CSTDs (Closed System Drug Transfer Devices) for the transfer of hazardous drugs in the preparation and administration phases. To these systems refers the recent definition of NIOSH, "drug transfer device that mechanically prohibits the transfer of environmental contaminants into a system and the escape of hazardous drug or vapour concentrations outside the system".
- The adoption of closed systems (CSTDs and equipment defined as "isolators") still seems dishomogeneous in Italy.
- This document of consent aims to highlight the added value (in terms of protection) that these devices offer to healthcare facilities in which hazardous drugs are handled.

* Nel 2017 è stato pubblicato il documento di consenso "Gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza". In questo nuovo documento viene completata l'analisi trattando tutti i farmaci che non rientrano nella classe degli antitumorali. Quello riportato in questa pagina è un estratto dei principi del documento di consenso del 2017, indentificati in punti chiave, che trovano applicazione anche per i farmaci non antitumorali.

1. INTRODUZIONE

Le prime evidenze del rischio per la salute degli operatori sanitari connesso alla manipolazione di farmaci (antiblastici) risalgono agli anni '70. Da allora, le prove scientifiche che documentino tale rischio si sono moltiplicate e hanno portato alla pubblicazione di numerose linee guida e raccomandazioni sulle pratiche di prevenzione e protezione per la sicurezza in ambito occupazionale sanitario. Nonostante il buon grado di consapevolezza raggiunto, lavori internazionali dimostrano che il rischio di esposizione professionale ai farmaci pericolosi non è stato ancora adeguatamente ridotto e che permangono barriere organizzative e culturali all'adozione di opportune misure di protezione⁽¹⁾. I dati pubblicati dall'European Biosafety Network (EBN) nel 2019 evidenziano che l'implementazione di protocolli di sicurezza sulla gestione dei farmaci pericolosi è ancora disomogenea nelle strutture sanitarie della Comunità Europea (CE) e che molte pratiche pericolose si svolgono al di fuori delle farmacie ospedaliere, esponendo significativamente al rischio anche i reparti di degenza.

Grazie ai notevoli progressi tecnologici, oggi sono disponibili sistemi che offrono una garanzia di protezione di altissimo livello, ma l'adozione di tali dispositivi appare ancora poco diffusa sul territorio europeo, così come nella realtà italiana⁽²⁾.

La vigente legislazione nazionale, i.e. D.Lgs 81/2008 e succ. mod. e integr., in recepimento delle Direttive dell'Unione Europea in materia di igiene e sicurezza in ambiente di lavoro, impone l'effettuazione della valutazione del rischio e la messa in atto, da parte del datore di lavoro, di tutte le misure di sicurezza derivanti.

La valutazione del rischio occupazionale nella manipolazione di farmaci pericolosi richiede un'attenta considerazione dei diversi aspetti inerenti proprietà e caratteristiche dei suddetti farmaci, procedure di somministrazione - gestione della terapia ed esame delle modalità espositive. La prima importante caratteristica dalla quale si inizia il procedimento di valutazione del rischio è certamente la tossicità intrinseca della sostanza⁽³⁾.

Mentre la tossicità intrinseca dei farmaci antiblastici è stata da tempo acclarata e nuove conoscenze cominciano ad emergere sulla tossicità a lungo termine dei nuovi farmaci antineoplastici non genotossici, per i quali viene supposto un meccanismo di tossicità di tipo epigenetico, per la maggior parte dei farmaci impiegati in altri ambiti specialistici della medicina, e che possono mettere a rischio la salute dell'operatore esposto, la letteratura disponibile è ancora scarsa⁽⁴⁾.

Dati raccolti dall'Istituto Nazionale per il Cancro degli Stati Uniti (NCI), riferiti agli anni 1973-2000, indicano che i pazienti neoplastici trattati con farmaci antiblastici, in grado di legare e danneggiare il DNA, hanno il 14% in più di probabilità di sviluppare una seconda neoplasia rispetto alla popolazione generale⁽⁴⁾. Per alcuni di essi l'impiego è in aumento e vengono utilizzati in un numero più ampio di ambienti lavorativi, dal momento che trovano sempre più indicazione nella cura di malattie immunologiche e reumatologiche non maligne. Per esempio, farmaci antineoplastici come ciclofosfa-

mide e metotrexato si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide e della sclerosi multipla.

Alcuni farmaci non oncologici possiedono proprietà tossiche simili a quelle dei farmaci antineoplastici. Documenti dell'Istituto Nazionale statunitense per la Salute e la Sicurezza Occupazionale (NIOSH) e dell'Agenzia per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro (OSHA), nonché numerosi studi internazionali, indicano che, oltre a svariati farmaci antineoplastici, anche alcuni agenti antivirali (es. ganciclovir), farmaci biotecnologici e antibiotici (es. cloramfenicolo) sono in grado di interferire con il ciclo cellulare o con la sintesi del DNA. Per alcuni altri farmaci, gli effetti tossici sulla riproduzione sono la principale caratteristica di pericolosità occupazionale^(5,6).

Farmaci pericolosi non oncologici sono comunemente impiegati per diverse indicazioni cliniche, dalle malattie reumatiche alla prevenzione del rigetto di trapianto. Uno studio di prevalenza australiano ha evidenziato come vengano prescritti farmaci considerati pericolosi al 60% circa dei pazienti ricoverati e come, spesso, il farmaco prescritto non sia correlato al motivo del ricovero⁽⁷⁾.

In accordo con la definizione formulata dalla Società Americana di Farmacisti Ospedalieri (ASHP), e modificata dal NIOSH, un farmaco è considerato pericoloso se possiede una o più delle seguenti caratteristiche:

- *cancerogenicità* - ossia capacità di causare o promuovere lo sviluppo di un cancro;
- *teratogenicità* - ossia capacità di causare malformazioni fetali congenite;
- *tossicità sul sistema riproduttivo* - ossia capacità di compromettere la fertilità (provocando aborto, morte fetale, infertilità);
- *genotossicità* - ossia capacità di danneggiare il DNA, determinandone mutazioni;
- *tossicità d'organo* - ossia capacità di causare effetti tossici importanti a carico di organi, a basse dosi;
- *struttura chimica e profilo tossicologico* simili a quelli di un farmaco riconosciuto pericoloso secondo i precedenti criteri^(1,5).

Tenendo ben a mente la distinzione concettuale tra i termini "antineoplastico" e "citotossico", costituendo il primo qualsiasi agente impiegato nel cancro (es. citotossici, ormoni, immunomodulanti, biotecnologici...) e il secondo qualsiasi agente in grado di interrompere la crescita e la funzione cellulare sia delle cellule sane sia delle cellule malate⁽⁸⁾, i farmaci pericolosi sono stati classificati dal NIOSH, per la prima volta nel 2014, in tre gruppi:

- farmaci antineoplastici;
- farmaci non antineoplastici che soddisfano almeno un criterio di pericolo;
- farmaci che rappresentano un rischio per la salute riproduttiva in uomini e donne che cercano di concepire un bambino e in donne in gravidanza o in allattamento, ma che non comportano alcun rischio per il resto della popolazione⁽⁹⁾.

Nel nuovo elenco NIOSH, in corso di pubblicazione, verranno verosimilmente aggiunti 16 farmaci, e ne verranno rimossi 5. L'aggiornamento ha preso in considerazione farmaci di recente approvazione, o che hanno ricevuto nuovi avvisi di sicurezza dall'FDA, nel periodo tra gennaio 2014 e dicembre 2015. Il NIOSH ha, inoltre, modificato la classificazione dei farmaci pericolosi, che ora sono divisi in due gruppi:

- farmaci che soddisfano la definizione NIOSH di farmaco pericoloso e contengono nel foglietto illustrativo istruzioni per la manipolazione sicura e/o sono classificati dal National Toxicology Program (NTP) come “noti per essere cancerogeni per l'uomo” e/o classificati dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) come “cancerogeni” o “probabilmente cancerogeni”;
- farmaci che soddisfano uno o più criteri NIOSH, ma non contengono nel foglietto illustrativo istruzioni per la manipolazione sicura o non sono classificati dall'NTP come “noti per essere cancerogeni per l'uomo” o classificati dalla IARC come “cancerogeni” o “probabilmente cancerogeno”.

Il concetto di farmaco pericoloso fornito dal NIOSH, però, non è intuitivamente trasferibile alle caratteristiche di tossicità associate ad alcuni farmaci di nuova generazione, come i biotecnologici. I nuovi farmaci biologici agiscono a livello molecolare e la loro interazione con target cellulari e le conseguenze risultanti a livello nucleare non sono chiaramente comprese, perciò gli effetti derivanti da un'eventuale esposizione prolungata non sono pienamente prevedibili. Tuttavia, in assenza di dati scientifici certi che consentano una valutazione completa del rischio, la vigente legislazione nazionale (i.e. D.Lgs 81/2008 e succ. mod. e integr.) impone l'adozione del principio di precauzione da parte del datore di lavoro, in virtù della priorità che si attribuisce alla salute del lavoratore. Pertanto, anche in considerazione dell'uso crescente, l'esposizione professionale ai farmaci biologici andrebbe evitata, pur in assenza di prove scientifiche che ne attestino l'esatta tipologia di danno alla salute⁽³⁾.

In ogni caso, nella valutazione del rischio occupazionale, l'informazione qualitativa relativa alla tossicità intrinseca del farmaco deve essere integrata dall'identificazione del rischio di esposizione, ossia dalla stima quantitativa dell'esposizione correlata all'attività che esegue l'operatore.

Allo scopo, quindi, di caratterizzare gli scenari di esposizione e, quindi, stratificare il rischio professionale, sono da prendere in considerazione:

- **il tipo di formulazione e la conseguente modalità di manipolazione** (comprese/capsule, soluzione orale, soluzione iniettabile...);
- **la modalità di somministrazione;**
- **la potenziale via di assorbimento;**
- **la frequenza di esposizione** (direttamente correlata alla entità di impiego);
- **le misure di sicurezza** già in atto e quelle da realizzare.

Le formulazioni orali di farmaci pericolosi richiedono l'adozione di precauzioni addizionali. Tali farmaci potrebbero non costituire un concreto rischio di esposizione occupazionale in virtù della forma farmaceutica solida, come nel caso di compresse rivestite o capsule, finché essa resta immutata. Per esigenze cliniche, tuttavia, i farmaci sono spesso manipolati e la formulazione è alterata mediante triturazione e solubilizzazione delle compresse o apertura delle capsule (es. nei reparti di neurologia, psichiatria, oncologia). Tali pratiche possono portare alla liberazione di polveri, che costituiscono un rischio di esposizione per l'operatore, per contatto o inalazione, e dovrebbero essere evitate, preferendo le formulazioni liquide, laddove disponibili^(1,5). Sebbene esuli dal campo di applicazione del presente documento, bisogna inoltre tener conto del fatto che le formulazioni orali sono ampiamente utilizzate presso il domicilio del paziente, costituendo un rischio, spesso misconosciuto, per i familiari, ai quali andrebbero date indicazioni e istruzioni chiare.

Nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi decenni per garantire la manipolazione sicura dei farmaci pericolosi, la maggior parte delle linee guida limita le raccomandazioni ai farmaci antineoplastici e attualmente non esistono criteri di prevenzione standardizzati a livello globale⁽¹⁰⁾. Rilevante, a tal proposito, è il capitolo “*Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings*” della Farmacopea Americana⁽¹¹⁾, che richiede ai servizi sanitari di effettuare una valutazione del rischio per ciascun farmaco in uso.

Qualsiasi organizzazione sanitaria che promuova l'aderenza a linee guida o raccomandazioni finalizzate alla drastica riduzione dell'esposizione professionale ai farmaci pericolosi, obbligo legislativo del D.Lgs 81/2008 e s.m.i. prevalentemente per il in capo al datore di lavoro, ma anche per i dirigenti e i preposti, si scontra con la difficoltà di individuare una lista completa di farmaci pericolosi, che possa essere messa a disposizione degli operatori sanitari. Attualmente, anche a livello europeo, si fa riferimento all'elenco di farmaci stilato e periodicamente aggiornato dal NIOSH. Del resto, però, è lo stesso Istituto NIOSH a suggerire l'adozione di liste personalizzate, che meglio si adattano alle singole realtà e che, grazie alla maggiore flessibilità, possono includere più rapidamente i farmaci di nuova immissione in commercio che dovessero essere in qualche modo motivo di preoccupazione, finché non si disponga di informazioni adeguate che ne portino all'esclusione. L'aggiornamento periodico della lista NIOSH è mediamente in ritardo, rispetto alla commercializzazione di nuovi farmaci, di 4 anni, dal momento che il processo di revisione prevede diversi passaggi, che richiedono parecchio tempo.

Grazie all'iniziativa dell'EBN, a febbraio 2019 il Parlamento europeo ha approvato all'unanimità alcuni emendamenti volti all'inclusione dei farmaci pericolosi nella Direttiva 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione professionale ad agenti cancerogeni o mutageni. Questo costituisce un passo importante, in quanto la disponibilità di una marcata evidenza nella normativa comunitaria con disposizioni chiare sull'argomento potrebbe tradursi in strategie di prevenzione standardizzate

e basate su raccomandazioni più adatte alla realtà operativa della CE, grazie a specifiche linee guida europee e a un elenco europeo di farmaci pericolosi ⁽²⁾.

Un primo Documento Italiano di Consenso sulla gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci pericolosi è stato pubblicato nel 2017, con il patrocinio della SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), relativamente ai farmaci antineoplastici iniettabili ⁽³⁾.

Questa nuova pubblicazione si propone di migliorare la gestione anche dei farmaci pericolosi impiegati in ambiti specialistici non oncologici, identificando i momenti di rischio, fornendo alert per la sicurezza degli operatori sanitari e richiamando il citato Documento di Consenso per quanto concerne gli aspetti legislativi riguardanti le strategie di prevenzione e protezione, nonché i profili di responsabilità.

L'obiettivo principale del presente documento è quello di fornire ai professionisti sanitari uno strumento di utilizzo pratico e di facile consultazione per il reperimento di informazioni sulla pericolosità e sulle caratteristiche di tossicità dei farmaci non oncologici.

A tale scopo, viene qui proposta una tabella finale che riporta un elenco di farmaci pericolosi, ottenuto incrociando diverse banche dati internazionali, con l'auspicio che venga in futuro migliorato e adattato grazie al contributo di esperti provenienti dai vari Stati Membri. Per ogni principio attivo, riportato in ordine alfabetico, sono specificati: la categoria farmaceutica, le formulazioni attualmente disponibili in commercio, le caratteristiche di tossicità e i relativi riferimenti bibliografici. Nell'elenco sono stati inclusi anche i farmaci che espongono al rischio biologico, rispetto al quale sono comunque obbligatorie misure di protezione. I gas anestetici (protossido d'azoto, vecchi e nuovi alogenati quali alotano ed enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano), pur essendo tossici per il midollo osseo, il sistema nervoso, l'apparato riproduttivo, il fegato e i reni, non vengono qui presi in considerazione in quanto oggetto di provvedimenti specifici, sia a livello nazionale che internazionale.

A completamento del lavoro, viene fornita una tabella riepilogativa con le raccomandazioni per l'impiego di dispositivi di protezione individuale (DPI) e l'applicazione di misure ingegneristiche, a seconda della formulazione farmaceutica e dell'attività svolta.

BIBLIOGRAFIA

1. Power LA, Coyne JW. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(24):1996-2031.
2. European Biosafety Network (EBN). Observatory on current biosafety practice in European Oncology. February 2019. <https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2019/03/Observatory-on-current-biosafety-practice-in-European-Oncology-1.pdf>
3. Lombardi R, Amari P, De Plato F, et al.; Documento Italiano di Consenso SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie). Gestione del rischio di esposizione del personale sanitario nella manipolazione dei farmaci antineoplastici iniettabili: gli aspetti di prevenzione e la caratterizzazione delle misure di sicurezza. Aprile 2017. https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/area_oncologica/CONSENSUS_DOCUMENT_FINALE.pdf
4. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006 https://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/MPMonograph_complete.pdf
5. NIOSH [2020]. Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020 <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>
6. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) 2016. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occeh_hazardousdrugs.html
7. Bowen S. The new hazardous drugs lists: how hazardous is our hospital? *Medicines Management* 2015, Proceedings of the 41st SHPA National Conference; 2015 Dec 3-10; Melbourne.
8. eviQ Cancer Treatments Online. Supporting Document – Safe Handling and Waste Management of Hazardous Drugs Cancer Institute NSW; 2016.
9. NIOSH [2014]. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. Publication No. 2014-138 (Supersedes 2012-150) https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2014138
10. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, et al. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One* 2018;13(5):e0197172.
11. USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings, November 2019 <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/compounding/usp-800-context-for-implementation-fs.pdf>
12. Booth J, Keith C, Tanner F, et al. Hazardous non-cytotoxic medicines: uncertainty around safe handling? A new workplace guideline for hospital staff. *J Pharm Pract Res* 2019;49:62-8.

2. SCENARI DI ESPOSIZIONE AI FARMACI PERICOLOSI NON ONCOLOGICI

Non essendo pienamente applicabili, in campo sanitario, le prescrizioni legislative (DLgs 81/2008 e succ. mod. e integr.) che impongono la sostituzione, laddove possibile, o l'impiego in quantità minime possibili (principio ALARA, As Low As Reasonably Achievable) dell'agente pericoloso, assumono ancor più un ruolo chiave le misure di prevenzione e protezione adottate, le quali sarebbe auspicabile che fossero quanto più uniformate a livello sovranazionale. A tal fine, appare importante disporre di informazioni aggiornate relative al consumo ospedaliero dei farmaci pericolosi in Italia, in modo da privilegiare, quali priorità di intervento e di massima attenzione, le condizioni di rischio di esposizione che si individuano in relazione ai volumi impiegati e alle modalità di esposizione che sono correlate all'organizzazione e gestione delle terapie.

Le condizioni reali di esposizione ad un farmaco pericoloso, e quindi il potenziale carico di esposizione professionale, sono il risultato della combinazione tra modalità organizzative e volume di lavoro del farmaco.

Di seguito verrà delineato il panorama di utilizzo dei farmaci pericolosi di ambito non oncologico sul territorio nazionale, con particolare riferimento alla realtà delle strutture sanitarie pubbliche, riportando i dati di consumo relativi alle varie aree terapeutiche e le indicazioni dei principali farmaci pericolosi. Nel testo si farà riferimento ai dati raccolti dall'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali), contenuti nell'ultima versione del Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia, pubblicato annualmente da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e riferito al 2018 ^(1,2).

L'analisi dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie è stata condotta utilizzando il flusso della Tracciabilità del Farmaco e la quantità di farmaci prescritti è espressa mediante l'indicatore DDD/1000 abitanti (ab) die, ossia in termini di numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti, dove la DDD (Dose Definita Giornaliera) è un'unità standard di riferimento che rappresenta la dose di mantenimento giornaliera per un soggetto adulto, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza, e non ha il significato di dose raccomandata per il singolo paziente.

2.1 Farmaci immunomodulatori

Nel 2018, i farmaci immunomodulatori, unitamente a quelli antineoplastici, sono stati la prima categoria terapeutica in termini di spesa pubblica, prevalentemente determinato dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, mentre il contributo riferibile all'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di entità decisamente inferiore. L'analisi comparativa rispetto al 2017 rivela un aumento della spesa (+9,7%) e dei consumi (pari a 9,5 DDD/1000 ab die nel 2018; +4,1%) ospedalieri di questi farmaci.

L'impiego di farmaci citotossici in indicazioni diverse dalle patologie tumorali, quali malattie a patogenesi autoim-

mune e prevenzione del rigetto di trapianto, è cresciuto nel tempo grazie al riconoscimento delle importanti proprietà immunosoppressive e immunomodulanti di alcuni di essi. Complessivamente, il consumo aumenta al crescere dell'età, con un netto incremento della prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini a partire dai 35 anni, in accordo con la maggior prevalenza di genere delle malattie a patogenesi autoimmunitaria in questa fascia d'età. Al di sopra dei 75 anni, invece, si torna a registrare un aumento della prevalenza d'uso nella popolazione maschile (4,6% negli uomini rispetto a 3,4% delle donne).

Negli ultimi anni la prescrizione di farmaci per la sclerosi multipla (SM) è cresciuta del 28% (da 2 del 2013 a 2,6 DDD/1000 ab die nel 2018), con un incremento dell'uso di immunosoppressori e, in particolare, di **metotrexato**, un farmaco antineoplastico con attività antinfiammatoria e immunosoppressiva, che da solo rappresenta oltre la metà del consumo dell'intera categoria (da 0,7 DDD nel 2013 a 1,3 DDD/1000 ab die nel 2018). Questo farmaco, oltre alle indicazioni oncologiche (leucemia linfatica acuta, linfomi non-Hodgkin, coriocarcinoma della donna), è prescritto come terapia di II linea nell'artrite reumatoide (AR), nell'artrite psoriasica dell'adulto, nell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare attiva dei bambini, nella psoriasi grave recidivante e disabilitante e nella malattia di Crohn da lieve a moderata.

La **ciclofosfamida** appartiene agli analoghi della mostarda azotata e la sua azione citotossica si basa sull'interazione fra i propri metaboliti alchilanti e il DNA. È principalmente un farmaco antineoplastico, indicato nel trattamento di svariati tumori solidi ed ematologici, ma per la sua potente azione immunosoppressiva è anche impiegata nel trattamento di patologie autoimmuni come SM, AR, lupus eritematoso sistemico e alcune vasculiti che colpiscono il sistema nervoso (malattia di Behçet, vasculite isolata del sistema nervoso centrale) o secondarie all'AR.

Tra i farmaci immunosoppressori, la **ciclosporina** è un inibitore della calcineurina indicato nella prevenzione del rigetto del trapianto d'organo solido, nel trattamento del rigetto cellulare di trapianto in pazienti non responsivi ad altre terapie immunosoppressive, nella prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di midollo osseo e di cellule staminali e nella profilassi o trattamento della malattia da trapianto verso ospite (*Graft Versus Host Disease*, GVHD). Indicazioni diverse dal trapianto comprendono l'uveite endogena (di origine non infettiva) e l'uveite di Behçet, alcune forme di sindrome nefrosica dovute a glomerulopatie primarie, l'AR severa in fase attiva, la psoriasi grave refrattaria a terapia convenzionale e la dermatite atopica grave che richiede una terapia sistemica. Anche il macrolide **tacrolimus** appartiene alla classe degli inibitori della calcineurina e possiede attività analoga a quella della ciclosporina. Somministrato per via orale o endovenosa, è indicato nella profilassi del rigetto da trapianto allogenico di fegato, rene o cuore e nel trattamento del rigetto di trapianto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori.

Abatacept è una proteina di fusione prodotta con tecnologia del DNA ricombinante, costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata dell'immunoglobulina G1 umana (IgG1). Abatacept modula selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28, riducendo la proliferazione di questi e la produzione di citochine infiammatorie. In associazione con metotrexato, è indicato per il trattamento dell'AR attiva da moderata a severa non responsiva ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) e dell'AR molto attiva e progressiva non precedentemente trattata con metotrexato. Abatacept è anche impiegato nella terapia di II linea dell'artrite psoriasica attiva (PsA) e dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderata a severa in pazienti pediatriche di età pari o superiore ai 6 anni.

Plerixafor, appartenente alla categoria degli immunostimolanti, è un derivato del biciclam, un antagonista reversibile selettivo del recettore per le chemochine CXCR4, in grado di bloccare il legame del suo legante affine, il fattore derivato dalle cellule stromali-1a (SDF-1a), definito anche CXCL12, con un effetto di leucocitosi e di incremento nei livelli circolanti di cellule progenitrici ematopoietiche. Somministrato per iniezione sottocutanea, plerixafor è indicato in combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche al sangue periferico, per la raccolta e il conseguente trapianto autologo, in pazienti adulti con linfoma e mieloma multiplo.

Nell'ambito degli acquisti di farmaci antineoplastici e immunomodulatori effettuati dalle strutture pubbliche nel 2018, gli **anticorpi monoclonali** rappresentano la prima categoria in termini di spesa pro capite, con un aumento del 18,4% rispetto all'anno precedente. Analogamente, il consumo ospedaliero di questi farmaci, pari a 1,1 DDD/ab die nel 2018, ha registrato un incremento del 6,8% rispetto al 2017. Gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale alfa ($TNF\alpha$) sono la categoria di spesa più elevata, con un consumo di 1,2 DDD/ab die, aumentato del 6% rispetto al 2017.

Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia del DNA ricombinante, che esplica un'azione antagonista nei confronti del $TNF\alpha$, una citochina proinfiammatoria con un ruolo chiave nei processi di infiammazione cronica e nelle reazioni autoimmuni. Infliximab, in associazione con metotrexato, è indicato nei pazienti adulti con AR in fase attiva non responsiva ai DMARD e in quelli naïve con malattia severa, in fase attiva e progressiva. Infliximab è anche impiegato nel trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn in fase attiva di grado moderato o severo e di quelli pediatriche con forme severe intolleranti o refrattari alla terapia di I linea. Sempre in II linea alla terapia convenzionale, infliximab può essere impiegato nella colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato o severo, della colite ulcerosa pediatrica severa, della spondilite anchilosante severa in fase attiva, dell'artri-

te psoriasica attiva e progressiva e della psoriasi a placche di grado moderato o severo.

Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino-umano costituito da un'immunoglobulina glicosilata ottenuta combinando con tecniche di ingegneria genetica le regioni costanti IgG1 di origine umana con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina, utilizzando una coltura di cellule di mammifero in sospensione. Il meccanismo d'azione comporta il legame selettivo all'antigene transmembranico di superficie CD20 sui linfociti pre-B e sui linfociti B maturi, presente su cellule B normali (ma non sulle cellule staminali emopoietiche, sulle cellule pro-B, sulle plasmacellule normali o su altri tessuti normali) e neoplastiche (su oltre il 95% di tutti i linfomi non-Hodgkin a cellule B), provocando la morte cellulare attraverso tre possibili meccanismi quali citotossicità complemento-dipendente (CDC), attraverso il legame con il C1q, citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) cellulo-mediata (recettori Fc γ sulla superficie di granulociti, macrofagi e cellule NK) e apoptosi.

Oltre alle indicazioni oncologiche quali il linfoma non-Hodgkin e la leucemia linfatica cronica, rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con AR attiva di grado severo non responsivi o intolleranti ad altri DMARD, in associazione a metotrexato, di quelli con granulomatosi con poliangite (di Wegener) e poliangite microscopica attiva di grado severo, in associazione con glucocorticoidi, e di quelli con pemfigo volgare moderato o grave.

Un esempio di esposizione al rischio biologico è rappresentato dal vaccino BCG, costituito da una sospensione liofilizzata di batteri vivi del bacillo Calmette-Guérin a basso potenziale infettivo (attenuati) derivati da *Mycobacterium bovis*, la cui instillazione endovescicale esplica un'azione immunostimolante con effetto anti-tumorale nel trattamento del carcinoma vescicale uroteliale non-invasivo. Il vaccino BCG è stato recentemente rimosso dall'elenco NIOSH 2020 in quanto non classificato come farmaco dall'FDA.

2.2 Antimicrobici generali per uso sistemico

Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2018, dopo quella dei farmaci cardiovascolari, determinato in gran parte dall'acquisto delle strutture sanitarie pubbliche. Il maggior consumo di antimicrobici si riscontra nelle fasce di età estreme, ossia nei primi quattro anni di vita (pari a 17,9 nei maschi e 16,2 DDD/1000 ab die nelle femmine) e dopo i 75 anni (27,7 DDD/1000 ab die), mentre nelle fasce d'età intermedie il maggior utilizzo riguarda le donne.

Nel 2018 la quota più rilevante di consumi ha riguardato l'acquisto degli antivirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) in associazione.

Zidovudina è un analogo nucleosidico con attività antivirale nei confronti dei retrovirus, tra cui l'HIV, che agisce come inibitore per la trascrittasi inversa virale dopo trasformazione al principio attivo zidovudina-trifosfato (TP), a seguito di

tre passaggi di fosforilazione chinasi-dipendente. Zidovudina per infusione è indicata, solo quando non sia possibile il trattamento orale, per il trattamento a breve termine delle gravi manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV in pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), possibilmente in associazione ad altri farmaci, per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV nelle donne HIV-positivo in gravidanza (oltre le 14 settimane di gestazione) e per la profilassi primaria dell'infezione da HIV nei neonati. Tra i farmaci indicati nella terapia di associazione per il trattamento di pazienti affetti da HIV, **nevirapina** e **efavirenz** sono inibitori non competitivi della trascrittasi inversa del virus HIV-1. L'**abacavir** è un inibitore selettivo del virus HIV-1 e HIV-2, metabolizzato a livello intracellulare nella forma attiva carbovir 5'-trifosfato (TP).

Tra gli antivirali per uso sistemico, **cidofovir** appartiene alla categoria nucleosidi e nucleotidi; è un analogo della citidina capace di sopprimere la replicazione del citomegalovirus patogeno nell'uomo (HCMV) tramite inibizione selettiva della sintesi del DNA virale. È indicato per il trattamento della retinite da citomegalovirus (CMV) negli adulti con AIDS senza disfunzioni renali non idonei ad altre terapie.

Il **ganciclovir** è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina, che inibisce la replicazione di svariati herpes virus sia in vitro sia in vivo. Gli studi clinici si sono limitati alla valutazione di pazienti con infezione da CMV, che rappresenta la sua principale indicazione, sia per il trattamento della malattia negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni immunocompromessi, sia per la prevenzione in pazienti con immunosoppressione farmacologica (es. dopo trapianto di organo o chemioterapia oncologica). In particolare, il ganciclovir inibisce la sintesi del DNA del CMV, bloccandone crescita e riproduzione, ed è indicato per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da CMV in pazienti adulti con AIDS.

Il **valganciclovir** è un profarmaco di ganciclovir.

Fluconazolo è un antimicotico triazolico indicato per il trattamento della meningite criptococcica (e per la profilassi delle recidive in pazienti immunocompromessi) in età adulta e pediatrica, della coccidioidomicosi, della candidiasi orale atrofica cronica, della candidiasi invasiva, della candidiasi delle mucose, incluse candiduria, candidiasi mucocutanea cronica e candidiasi orofaringea o esofagea (per le quali è impiegato anche nella profilassi delle recidive in pazienti immunocompromessi), in età adulta e pediatrica, e per la profilassi delle candidemie nei pazienti con neutropenia prolungata.

Voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro indicato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni per il trattamento dell'aspergillosi invasiva, della candidemia in pazienti non-neutropenici, di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa la *C. krusei*), di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp. e per la profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

Il **cloramfenicolo** è un antibiotico ad ampio spettro, ad azione principalmente batteriostatica, ma con attività battericida a concentrazioni elevate, in grado di inibire la sintesi proteica dei batteri. Il cloramfenicolo per uso endovenoso è indicato quando la somministrazione orale non può essere effettuata a causa di vomito, diarrea o stati settici gravi e nel caso in cui altri farmaci meno tossici siano risultati inefficaci o controindicati. Il cloramfenicolo è indicato nel trattamento di svariate infezioni quali febbre tifoide e salmonellosi (*Salmonella typhi*), meningite batterica (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), rickettsiosi (*Rickettsia*), brucellosi (*Brucella*), psittacosi (*Chlamydophila psittaci*), linfogranuloma venereo (lymphogranuloma-psittacosis), infezioni urinarie da batteri Gram-negativi, infezioni da batteri anaerobi (cocchi Gram-positivi, *Clostridium*).

La **pentamidina**, di-amidina aromatica, è un agente antiprotozoario che agisce interferendo con il DNA e la trasformazione dei folati e inibendo la sintesi dell'RNA e delle proteine. È indicata nel trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* in pazienti debilitati o immunodepressi, come ad esempio in caso di AIDS, della leishmaniosi (viscerale e cutanea), compresi i casi resistenti alla terapia con composti pentavalenti dell'antimonio, e della tripanosomiasi africana (malattia del sonno da *Trypanosoma gambiense* nella fase precoce).

L'**entecavir** è un analogo chimico della guanosina nucleosidica. È un virustatico del gruppo di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) ed è usato per il trattamento dell'epatite B.

La **ribavirina** è un analogo nucleosidico sintetico ed è indicata per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite cronica C (HCV).

2.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo

Il consumo di farmaci per l'apparato gastrointestinale mostra un andamento crescente con l'età in entrambi i generi, con l'eccezione di una deflessione tra i 5 e 14 anni di età e con un trend di aumento più marcato tra i 45 e 74 anni.

Questa categoria terapeutica occupa il quarto posto tra le voci a maggior spesa pubblica per il 2018, prevalentemente riconducibili all'assistenza farmaceutica convenzionata. La spesa legata all'acquisto di questi farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche risulta di minore entità. I più importanti incrementi di spesa si sono registrati per alcune sottocategorie, come quelle degli ultimi ritrovati per la cura del diabete, tra cui gli analoghi del peptide-1 glucagone simile (*Glucagon-Like-Peptide-1*, GLP-1) (+17%), che hanno registrato anche un significativo aumento dei consumi (+26%), pari a 1,6 DDD/1000 ab die nel 2018.

Liraglutide è un agonista del recettore del GLP-1, un ormone endogeno incretinico che potenzia la secrezione di insulina glucosio-dipendente da parte delle cellule beta del pancreas. Somministrato per via sottocutanea, è indicato per il trattamento del diabete mellito tipo 2, in alternativa a metformina, in pazienti con intolleranza o controindicazioni a questa o in aggiunta ad altri medicinali.

Exenatide è un altro analogo del GLP-1 che ha mostrato in vitro un meccanismo di azione mediato dall'adenosina monofosfato (AMP) ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare, con effetto di attivazione del recettore del GLP-1 umano. È indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 in aggiunta ad altri medicinali ipoglicemizzanti, inclusa insulina basale, in assenza di adeguato controllo glicemico.

2.4 Sangue e organi emopoietici

I farmaci per sangue e organi emopoietici rappresentano la quinta categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2018, di cui la maggior quota è determinata dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Icatibant è un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina, incluso nella sottocategoria farmacoterapeutica "altri agenti ematologici". Somministrato per iniezione sottocutanea, è indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) negli adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni con carenza di inibitore esterasi C1.

La sottocategoria dei preparati antianemici ha avuto un consumo calcolabile in 3,3 DDD/1000 ab die, in aumento rispetto al 2017 (+3,8%).

2.5 Sistema nervoso centrale

La categoria dei farmaci per il sistema nervoso centrale si posiziona al sesto posto tra le voci di maggior spesa pubblica per il 2018. Sebbene la quota maggiore sia riferibile all'acquisto in regime di assistenza convenzionata, i consumi risultano in aumento rispetto al 2017 (+5,2%), pari a 29,1 DDD/1000 ab die per l'intera categoria.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione rivela un costante aumento dei consumi con l'età per entrambi i generi, sebbene si registri una maggiore prevalenza d'uso nelle donne a partire dai 35 anni, in rapporto alla maggior frequenza delle malattie neuropsichiatriche nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, la categoria degli antipsicotici è tra quelle a maggior consumo (2,3 DDD/1000 ab die), in aumento rispetto al 2017 (+5%). Il paliperidone è il medicinale a più elevato valore di spesa pro capite e mostra il maggior aumento dei consumi rispetto all'anno precedente (+17,1%), pari a 0,7 DDD/1000 ab die nel 2018, mentre il risperidone è il principio attivo che mostra la riduzione più rilevante dei consumi (-5%).

Paliperidone e **risperidone** sono due antagonisti selettivi monoaminergici con elevata affinità per i recettori serotoninergici 5-HT₂ e per quelli dopaminergici D₂. La formulazione iniettabile di questi farmaci è indicata per la terapia di mantenimento della schizofrenia nei pazienti adulti stabilizzati clinicamente con antipsicotici orali. Sulla base dei dati dagli studi forniti dai produttori il NIOSH ha giudicato improbabile che il paliperidone e il risperidone comportino il rischio cancerogeno, riproduttivo o di sviluppo per i lavoratori

in ambito sanitario associato a paliperidone e risperidone, pertanto questi non sono più presenti nell'elenco dei farmaci pericolosi NIOSH.

Per quanto concerne la terapia per l'epilessia, l'**acido valproico** è la sostanza a maggior utilizzo in età pediatrica (52,4 prescrizioni per 1000 bambini, prevalenza pari allo 0,3%), soprattutto nella fascia di età tra 2 e 11 anni, anche se in leggera riduzione (-1,0%) rispetto al 2017.

L'**acido valproico** è un antiepilettico a largo spettro, appartenente ai derivati degli acidi grassi, il cui meccanismo d'azione è collegato ad un rafforzamento della via gabaergica. È indicato nel trattamento dell'epilessia generalizzata in forma di assenze, attacchi mioclonici e tonico-clonici, delle crisi epilettiche parziali (focali) e generalizzate secondarie e di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut).

La **fenitoina** è un farmaco anticonvulsivante derivato dall'idantoina. Fenitoina parenterale è indicato per il controllo dello stato epilettico di tipo tonico-clonico (grande male) e per la prevenzione e il trattamento di crisi che compaiono durante o dopo interventi di neurochirurgia e/o gravi traumi cranici. È impiegata anche nel trattamento di aritmie cardiache quali aritmie ventricolari pericolose per la vita o aritmie secondarie causate da intossicazione da digitale, nei casi di mancata risposta o intolleranza ad altri trattamenti antiaritmici.

Il consumo di farmaci antiparkinson è aumentato negli ultimi sei anni in media (indice medio di variazione annua o Compound Annual Growth Rate, CAGR) di circa il 2% ogni anno, raggiungendo nel 2018 le 5,2 DDD/1000 ab die; gli agonisti dopa-derivati, con un consumo di 2,3 DDD/1000 ab die, sono tra le sottocategorie più prescritte, in aumento rispetto al 2017 (+1,1%).

L'**apomorfina** è un potente agonista dopaminergico D₁ e D₂ sintetico, molto simile alla dopamina, somministrato per via infusiva sottocutanea in pazienti affetti da malattia di Parkinson avanzata, per il trattamento delle fluttuazioni motorie severe pluriquotidiane resistenti alla terapia con levodopa e dopamino-agonisti orali.

Le benzodiazepine, ampiamente impiegate, possiedono proprietà sedative, ipnotiche, ansiolitiche, anticonvulsivanti, miorilassanti e amnestiche, che risultano utili in una varietà di indicazioni, quali dipendenza da alcol, convulsioni, ansia, insonnia e agitazione.

Clonazepam è indicato per la maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino. **Clobazam** è indicato nel trattamento di ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa e nel trattamento dell'insonnia.

2.6 Apparato muscolo-scheletrico

Nel 2018 la categoria dei farmaci per il sistema muscolo-scheletrico si posiziona all'ottavo posto tra le voci di spesa pubblica. La spesa per l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minore entità, ma risulta in forte crescita rispetto all'anno precedente (+103,7%), così come i consumi (4,6 DDD/1000 ab die; +8% rispetto al 2017).

Il consumo dei farmaci di questa categoria aumenta al crescere dell'età per entrambi i generi, con i valori più alti nella fascia di età superiore ai 75 anni, ma con una spesa pro capite maggiore nelle donne (29,6 euro) rispetto agli uomini (15,9 euro) in relazione al maggiore uso di bifosfonati nel sesso femminile per il trattamento dell'osteoporosi.

L'**acido zoledronico** appartiene alla classe dei bisfosfonati e agisce come inibitore dell'assorbimento osseo osteoclastico. Per uso endovenoso è indicato per il trattamento dell'osteoporosi, dell'osteoporosi associata a terapia sistemica cronica con glucocorticoidi nelle donne in post-menopausa e negli uomini adulti in presenza di un aumento del rischio di fratture, nell'ipercalcemia neoplastica (TIH) e nella prevenzione di danni all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, ecc.) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.

Appartiene ai bifosfonati anche il **pamidronato disodico** impiegato per via infusiva nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (TIH) e delle lesioni osteolitiche in pazienti con metastasi ossee associate a carcinoma mammario, in aggiunta a trattamento specifico del tumore, o con mieloma multiplo al III stadio.

Anche tra i miorilassanti si insinua il rischio biologico. Una nota AIFA del 14/03/2019 ha segnalato come i risultati pre-clinici abbiano mostrato un rischio di genotossicità associato all'uso sistemico di **tiocolchicoside**, un derivato semisintetico solforato del colchicoside dotato di attività farmacologica miorilassante e utilizzato nel trattamento delle contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale.

2.7 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

Nel 2018 questa categoria terapeutica risulta nona per maggior spesa pubblica, in gran parte legata all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche. I consumi di questi farmaci si sono ridotti del 4,3% rispetto al 2017, attestandosi a 5,2 DDD/1000 ab die.

La sottocategoria a maggior impatto sulla spesa è quella della somatostatina e analoghi, che incidono per il 32,1% sulla spesa dell'intera classe.

Appartiene a questa sottocategoria il **pasireotide**, un esapeptide ciclico che esercita la sua attività farmacologica legandosi ai recettori della somatostatina ed è impiegato per somministrazione sottocutanea o intramuscolare nel trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo, non adeguatamente controllati con altre terapie, e in quello di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

Tra gli ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi, **ossitocina** è un nonapeptide ciclico ottenuto per sintesi chimica e identico all'ormone naturale prodotto dall'ipotalamo e depositato nell'ipofisi posteriore, da dove è rilasciato in circolo in risposta alla suzione e al travaglio. Per la sua azione di stimolo della muscolatura liscia dell'utero, il farmaco è impiegato

nell'induzione medica del travaglio di parto (in casi di gravidanza oltre il termine, di rottura prematura delle membrane, di pre-eclampsia), in casi selezionati di inerzia uterina primaria o secondaria e nelle emorragie post-partum non responsive a metilergometrina.

2.8 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Nel 2018 i farmaci per il sistema genito-urinario e ormoni sessuali costituiscono la decima voce di maggior spesa pubblica. La quota riferita all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minore entità ed ha registrato una riduzione dei consumi (-2,2%) rispetto al 2017.

Il consumo di questa categoria è pressoché esclusivo delle donne nelle fasce di età comprese tra i 15 e 54 anni, con un picco tra i 25 e i 44 anni in rapporto all'impiego dei preparati ormonali, mentre si osserva un netto spostamento dell'utilizzazione di questi medicinali verso gli uomini, a partire dai 55 anni, essenzialmente per il trattamento dell'ipertrofia prostatica, fino a una prevalenza d'uso del 40% negli uomini con più di 75 anni. Per quanto riguarda i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, le gonadotropine per il trattamento dell'infertilità rappresentano la categoria a maggiore incidenza sulla spesa, costituendo il 7% dei consumi dell'intera categoria.

La **gonadotropina corionica umana** (hCG) è estratta dalle urine di gestanti, raccolte tra il 60° e il 90° giorno di gravidanza, e sottoposta a processo di purificazione. Ha un'azione biologica analoga a quella dell'ormone luteinizzante (LH), in creto nell'ipofisi, che si estrinseca nell'uomo con la stimolazione delle cellule di Leydig (sviluppo dei caratteri sessuali secondari, discesa dei testicoli) e nella donna con la maturazione del follicolo ovarico e l'induzione dell'ovulazione. Nel maschio, è impiegata in età pediatrica per il trattamento di criptorchidismo, ipogonadismo ed eunucoidismo ipogonadotropico e nell'adulto con azoospermia, oligoastenospermia, astenospermia, quando riconducibile ad una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione al FSH. Nella donna è indicata in caso di amenorrea primaria e secondaria, ipoplasia ovarica, menometrorragia, aborto ricorrente, minaccia d'aborto, infertilità anovulatoria, sterilità da deficiente ovogenesi.

La **coriogonadotropina alfa** è coriogonadotropina umana ricombinante (r-hCG) prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e, come quella fisiologica, simula l'azione dell'LH. È impiegata nel trattamento di donne adulte sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita e di quelle anovulatorie o oligo-ovulatorie.

Il **cetorelix** è un antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), che impedisce il legame di questo ai recettori di membrana delle cellule ipofisarie, controllando la secrezione delle gonadotropine (LH e FSH). Il farmaco è impiegato nell'ambito delle tecniche di riproduzione assistita per prevenire l'ovulazione prematura nelle pazienti sottoposte a stimolazione ovarica controllata per il prelievo degli ovociti.

Ganirelix è un antagonista del GnRH che modula l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico mediante legame competitivo con i recettori del GnRH nella ghiandola ipofisaria, provocando una rapida e intensa soppressione reversibile del rilascio di gonadotropine endogene, senza l'iniziale stimolazione osservata con gli agonisti del GnRH. È impiegato per prevenire il picco precoce di LH in donne sottoposte a iperstimolazione ovarica controllata (COH) nell'ambito di tecniche di riproduzione assistita (ART).

Lurofillotropina è un ormone dotato di sola attività follicolo-stimolante, altamente purificato a partire dalla gonadotropina post-menopausa umana (hMG). I principali effetti della somministrazione parenterale nelle donne sono lo sviluppo di follicoli di Graaf maturi e l'induzione dell'ovulazione. È indicata per il trattamento dell'infertilità, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico, con amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare, con un aumentato rapporto LH/FSH. È anche impiegata per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di riproduzione assistita. Nella sterilità maschile, in associazione all'hCG, è indicata per indurre la spermatogenesi in presenza di ipogonadismo ipogonadotropo.

Il **progesterone** è uno steroide naturale secreto dall'ovaio, dalla placenta e dalle ghiandole surrenali. In presenza di adeguati livelli di estrogeni, il progesterone trasforma un endometrio proliferativo in un endometrio secretorio, aumenta la recettività endometriale ai fini dell'impianto di un embrione e, dopo che questo è avvenuto, favorisce il mantenimento della gravidanza. Somministrato per iniezione sottocutanea o intramuscolare, è indicato nelle donne come supporto della fase luteinica nell'ambito dei programmi di riproduzione assistita, nella preparazione ad interventi chirurgici ginecologici ed extraginecologici da eseguirsi in gravidanza, in caso di minaccia d'aborto, aborto abituale, minaccia di parto prematuro, ipermenorrea, polimenorrea, metrorragia, amenorrea, ipomenorrea, oligomenorrea, sindrome premestruale e per la profilassi della depressione post-partum.

Il **ciproterone acetato** è uno steroide antagonista periferico per il recettore degli androgeni, dotato di effetti progestinici e antigonadotropi, che conducono alla riduzione della sintesi di testosterone nei testicoli. È indicato come trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e nella terapia delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini. L'uso di ciproterone acetato non è indicato nelle donne.

Il **testosterone (undecanoato, enantato, propionato)** è un derivato dell'ormone sessuale maschile normalmente presente in natura, sintetizzato nei testicoli e, in misura minore, nella

corteccia surrenale. Per uso intramuscolare, è indicato nella terapia sostitutiva per l'ipogonadismo maschile. Nella donna è impiegato in caso di emorragie da fibromioma e in talune forme di carcinoma mammario, come coadiuvante.

2.9 Vari

A questa categoria terapeutica appartengono farmaci non inquadrabili nelle suddette categorie, come antidoti, radiofarmaci diagnostici, farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia, che complessivamente costituiscono la dodicesima voce di spesa pubblica, quasi totalmente determinata dalla spesa di acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

L'utilizzo di questi farmaci appare marginale fino ai 55 anni per entrambi i generi, mentre successivamente si verifica un progressivo incremento con l'età, maggiore per gli uomini, fino a una prevalenza d'uso del 3,2% per gli uomini e di 2,7% per le donne dopo i 75 anni.

La sottocategoria a maggior impatto sulla spesa ospedaliera è rappresentata dalle sostanze chelanti il ferro, che incidono per il 27,5% sulla spesa dell'intera classe.

Il **dexrazoxano** è un analogo dell'EDTA (acido etilendiamino-tetra-acetico) utilizzato come antidoto alle antracicline, in quanto è in grado di chelare gli ioni metallici, tra cui il ferro, riducendo lo stress ossidativo ferro-dipendente che causa la cardiotossicità cronica cumulativa indotta dalle antracicline. Un altro meccanismo d'azione coinvolgerebbe l'inibizione della topoisomerasi II. Il **dexrazoxano** è indicato per la prevenzione della cardiotossicità negli adulti con cancro mammario avanzato e/o metastatico trattati con antracicline.

Tra i radiofarmaci diagnostici, il **calcio trisodio pentetato** ha ricevuto autorizzazione all'immissione in commercio in Italia solo di recente (GU Serie Generale n.134 del 12-06-2018). La soluzione ottenuta dalla radiomarcatura con sodio pertecnetato (^{99m}Tc) può essere usata per via endovenosa nella scintigrafia renale dinamica per perfusione (studi funzionali e del tratto urinario), nell'angiografia cerebrale e nella scintigrafia cerebrale.

Tra gli antagonisti dei recettori dell'endotelina, **bosentan** e **macitentan** sono indicati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Il **dronedaron** è un antiaritmico indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente.

Nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, patologia ad elevata prevalenza ed alto impatto sociale, **dutasteride** e **finasteride** sono entrambi inibitori competitivi della 5- α -reduttasi.

BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019. www.aifa.gov.it
2. Banca dati AIFA. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadati/farmaci/home>

3.CONCLUSIONI

Nonostante i grandi sforzi messi in campo a livello mondiale, la definizione di standard condivisi sulla sicurezza della manipolazione di farmaci pericolosi non oncologici resta una questione irrisolta.

Gli Stati Uniti d'America hanno stilato utili documenti di indirizzo tecnico ed è imminente la pubblicazione ufficiale del capitolo 800 della Farmacopea americana (*USP General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings*), mentre l'Europa, in questo ambito, ha generato la più vasta produzione scientifica. Sebbene i lavori di entrambi i continenti abbiano la stessa validità scientifica, bisogna osservare come le raccomandazioni contenute in documenti americani non siano sempre integralmente trasferibili nei Paesi europei, soprattutto a causa delle differenze regolatorie tra i vari Paesi.

In conseguenza della mancanza di dati consistenti sui possibili effetti dannosi associati all'esposizione professionale ai farmaci pericolosi non citotossici, i pochi standard prodotti sono stati, fino ad oggi, documenti di consenso piuttosto che linee guida basate sulle evidenze e, spesso, usano terminologie eterogenee.

Non si può negare l'assenza di un'evidenza netta di beneficio nell'applicazione di procedure aggiuntive (come ad esempio i sistemi ambientali controllati CSTD, sistemi sempre più impiegati nell'ambito della manipolazione dei farmaci antitumorali), ma non si può neppure ignorare che questi interventi

non sono dannosi per i lavoratori esposti e producono minimi disagi (implementazione di procedure o tecnologie incerte e apparentemente inutili, ansia, vincoli fisici ed economici) a fronte del potenziale beneficio di evitare o mitigare effetti dannosi alla salute degli operatori esposti.

Pur non essendo oggetto della presente pubblicazione, è opportuno fare menzione del rischio di esposizione presso il domicilio del paziente trattato con farmaci pericolosi. Con il numero crescente di farmaci orali approvati, e non solo in ambito oncologico, aumenta il rischio di esposizione per i familiari e *caregiver*, oltre che per il personale sanitario in assistenza domiciliare, che può avvenire mediante contatto diretto con il farmaco o indiretto attraverso gli escreti del paziente, ed in questo contesto le precauzioni sono sicuramente meno rigorose.

Data l'importanza della questione salute e sicurezza negli ambienti di lavoro, andrebbero concretamente promosse più iniziative a livello internazionale, con lo scopo di emanare procedure appropriate ed uniformare, per quanto possibile ovviamente, la normativa specifica. Un primo passo in questa direzione è sicuramente la creazione di un elenco di farmaci "pericolosi", elenco inevitabilmente caratterizzato da accentuata dinamicità, man mano che nuove informazioni e raccomandazioni più accurate si rendono disponibili.

Questo primo elenco ha la velleità di fornire un canovaccio sul quale lavorare a più mani, allo scopo di mettere a disposizione un programma europeo per la gestione del rischio di esposizione ai farmaci pericolosi.

TABELLA 1 - FARMACI PERICOLOSI NON ANTINEOPLASTICI

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|---|--------------------|---|------|--|
| Alberta 2019 | Abatacept | Immunosoppressivi | Preparazione iniettabile Soluzione (uso interno) Polvere | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Abacavir | Antiretrovirali | Compresse rivestite Compresa rivestita Sospensione | | H317 (13.33%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H318 (16.67%): Provoca gravi lesioni oculari. H341 (16.67%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (86.67%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (83.33%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Acido micofenolico Sale di mofetile | Immunosoppressivi | Capsula | | H302 (97.22%): Nocivo se ingerito. H341 (16.67%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (27.78%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (13.89%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (86.11%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (19.44%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Acido micofenolico Sale sodico Acido micofenolico Sale di mofetile | Immunosoppressivi | Compresa Compresa gastroresistente Compresa rivestita Capsula | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H341 (94.38%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (95.51%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (93.26%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (93.26%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (93.26%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Acido pamidronico Sale disodico | Osteomodulanti | Preparazione iniettabile Soluzione (uso interno) | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (20%): Provoca irritazione cutanea. H319 (20%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (20%): Può irritare le vie respiratorie. H371 (40%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Acido zoledronico | Osteomodulanti | Preparazione iniettabile Polvere soluzione (uso interno) Soluzione | | Informazione non disponibile. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|-------------------------------------|--|-------------------------|------|---|
| NIOSH 2020 | Acitretina | Antipsoriasici | Capsula | | <p>H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (100%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (100%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Alitretinoina | Dermatologici | Capsula molle | | <p>H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (96.15%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (96.15%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Ambrisentan | Cardiovascolari: ipotensivi (antipertensivi) | Compresa rivestita | | <p>H351 (50%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (50%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (50%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). Informazione non disponibile.</p> |
| Alberta 2019 | Anagrelide Anagrelide cloridrato | Antineoplastici | Capsula | | |
| NIOSH 2020 | Apomorfina cloridrato | Antiparkinson dopaminergici | Soluzione (uso interno) | | <p>H301 (50%): Tossico se ingerito. H302 (50%): Nocivo se ingerito. H312 (100%): Nocivo per contatto con la pelle. H317 (100%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H332 (100%): Nocivo se inalato. H334 (100%): Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apomorphine-hydrochloride#section=GHS-Classification&fullscreen=true</p> |
| NIOSH 2020 | Azatioprina | Immunosoppressivi | Compresa rivestita | | <p>H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (88.73%): Provoca irritazione cutanea. H319 (88.73%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (87.32%): Può irritare le vie respiratorie. H340 (64.79%): Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H350 (100%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (59.15%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|--------------------|--|---|------|--|
| VDB 2019 | Baricitinib | Farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide | Compresa rivestita | | <p>H302 (33.33%): Nocivo se ingerito. H360 (66.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (66.67%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H411 (66.67%): Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Bosentan monodrato | Antipertensivi | Compresse rivestite Compresa rivestita | | <p>H302 (33.33%): Nocivo se ingerito H360 (33.33%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (66.67%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H412 (66.67%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Cabergolina | Antiparkinson Inibitori della prolattina | Compresa | | <p>H302 (96.67%): Nocivo se ingerito. H315 (80%): Provoca irritazione cutanea. H319 (76.67%): Provoca grave irritazione oculare. H332 (13.33%): Nocivo se inalato. H335 (76.67%): Può irritare le vie respiratorie.</p> |
| NIOSH 2020 | Carbamazepina | Antiepilettici | Compresa Compresa a rilascio modificato Sciroppo | | <p>H302 (94.7%): Nocivo se ingerito. H317 (91.67%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H334 (87.88%): Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato. H361 (15.15%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Cetrorelix acetato | Ormoni liberatori delle anti-gonadotropine | Polvere | | <p>H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Cetrorelix, CID=25074887, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cetrorelix (accessed on Oct. 2, 2019)</p> |
| Alberta 2019 | Cetrorelix acetato | Ormoni liberatori delle anti-gonadotropine | Polvere | | <p>H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Cetrorelix acetate, CID=25078429, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cetrorelix-acetate (accessed on Oct. 2, 2019)</p> |
| NIOSH 2020 | Ciclosporina | Immunosoppressivi Oftalmologici | Collirio Capsula molle Soluzione (uso interno) Soluzione | | <p>H302 (100%): Nocivo se ingerito. H350 (98.61%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (94.91%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (16.2%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|------------------------|--|---|------|--|
| NIOSH 2020 | Cidofovir | Antivirale | Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Clobazam | Ansiolitici benzodiazepinici | Capsula | | H302 (75%): Nocivo se ingerito. H336 (100%): Può provocare sonnolenza o vertigini. H361 (25%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (25%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. H412 (75%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Clomifene citrato | Ormoni gonadotropici | Compresa | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Clonazepam | Antiepilettici | Compresa Gocce | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Cloramfenicolo | Antibatterici Antibatterici cloramfenicolici Corticosteroidi + antibatterici Enzimi proteolitici | Collirio Ovulo Unguento Gel Polvere | | H350 (93.1%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (30.17%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Colchicina | Antigottosi | Compresa divisibile | | H300: Letale se ingerito. H340: Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Corigonadotropina alfa | Ormoni gonadotropici | Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile. |
| Alberta 2019 | Danazolo | Androgeni | Capsula | | H312 (92.31%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (92.31%): Nocivo se inalato. H351 (28.21%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (35.9%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (64.1%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Deferiprone | Antidoti | Compresa rivestita Soluzione | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (96.15%): Può irritare le vie respiratorie. |
| NIOSH 2020 | Dexrazoxano cloridrato | Antidoti | Polvere | | H315 (96.43%): Provoca irritazione cutanea. H319 (96.43%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (92.86%): Può irritare le vie respiratorie. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|---------------------------|-------------------------------|--|------|--|
| NIOSH 2020 | Diethylstilbestrolo | Terapia ormonale | Compresse | | <p>H301 (10.34%): Tossico se ingerito. H315 (82.76%): Provoca irritazione cutanea. H319 (82.76%): Provoca grave irritazione oculare. H330 (10.34%): Letale se inalato. H335 (82.76%): Può irritare le vie respiratorie. H350 (82.76%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (89.66%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (82.76%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (82.76%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Diidroergotamina mesilato | Alcaloidi dell'ergot | Capsula a rilascio modificato Soluzione | | <p>H302 (66.67%): Nocivo se ingerito. H312 (33.33%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (66.67%): Nocivo se inalato.</p> |
| NIOSH 2020 | Dinoprostone | Ormoni ossitocici | Gel Soluzione (uso interno) Dispositivo intrauterino | | <p>H302 (100%): Nocivo se ingerito. H360 (95.83%): Può nuocere alla fertilità o al feto.</p> |
| NIOSH 2020 | Divalproex | | | | <p>H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (94.44%): Provoca irritazione cutanea. H318 (40.97%): Provoca gravi lesioni oculari. H319 (53.47%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (15.97%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (80.56%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Dronedarone | Antiarritmici | Compresa rivestita | | <p>H360 (40%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (40%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (40%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (60%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Dutasteride | Ipertrofia prostatica benigna | Capsula Capsula molle | | <p>H360 (91.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H410 (41.67%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. H412 (50%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|-------------------------|--|---|------|--|
| VDB 2019 | Efavirenz | Antiretrovirali | Compresse rivestite Compresa rivestita Capsula Soluzione | | <p>H302 (61.97%): Nocivo se ingerito. H319 (57.75%): Provoca grave irritazione oculare. H360 (57.75%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (50.7%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (90.14%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (92.96%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Entecavir | Antiretrovirali | Compresa rivestita | | <p>H302 (100%): Nocivo se ingerito. H351 (80%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (40%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (40%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (40%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. H372 (80%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). Informazione non disponibile.</p> |
| NIOSH 2020 | Etilcarbapina (acetato) | Antiepilettici | Compresa | | |
| NIOSH 2020 | Estradiolo | Contraccettivi ormonali sistemici Estrogeni + progestinici Estrogeni | Cerotti Compresse rivestite Sistema a rilascio vaginale Spray Compresa Compresa rivestita Gel | | <p>H350 (42.28%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (54.47%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (93.5%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (26.02%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. H372 (37.4%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (32.52%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (38.21%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Estrogeni | | Capsula molle Crema Gel Ovulo Soluzione (uso interno) | | <p>Informazione non disponibile.</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|---------------------|---------------------------------------|---|------|--|
| NIOSH 2020 | Estrogeni | Estrogeni | | | <p>H350 (42.28%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H351 (54.47%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H360 (93.5%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H362 (26.02%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno.</p> <p>H372 (37.4%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H400 (32.52%): Altamente tossico per gli organismi acquatici.</p> <p>H410 (38.21%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Estrogeni coniugati | Estrogeni Estrogeni + progestinici | Compresse rivestite Compresa a rilascio modificato | | <p>H315 (100%): Provoca irritazione cutanea.</p> <p>H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare.</p> <p>H335 (100%): Può irritare le vie respiratorie.</p> <p>H350 (100%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Estropipato | | | | <p>H302 (58.97%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H350 (58.97%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H351 (41.03%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H360 (41.03%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H362 (41.03%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno.</p> |
| Duke 2019 | Etonogestrel | Estrogeni + progestinici | Sistema a rilascio vaginale impianto | | <p>Informazione non disponibile.</p> |
| NIOSH 2020 | Exenatide | Ipoglicemizzanti | Fiale/flaconcini + solvente Soluzione (uso interno) Polvere | | <p>H302 (33.33%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H351 (66.67%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H361 (100%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Fenitoina | Antiepilettici | Compresa Soluzione (uso interno) Compresa rivestita | | <p>H302 (99.22%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H317 (85.27%): Può provocare una reazione allergica cutanea.</p> <p>H351 (79.07%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H360 (72.4%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H361 (86.05%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|-------------------------|---|--|-----------------------|---|
| VDB 2019 | Fenolo | Antimicotici Antisettici | Crema Gocce Polvere dermatologica Soluzione | | H301: Tossico se ingerito. H311: Tossico per contatto con la pelle. H314: Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari. H331: Tossico se inalato. H341: Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373: Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Fenossibenzamina | | | Non disponibile in EU | |
| NIOSH 2020 | Finasteride | Ipertrofia prostatica benigna Alopecia | Compresa Compresse rivestite Compresa rivestita | | H302 (98.67%): Nocivo se ingerito. H360 (50.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (13.33%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (45.33%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H410 (46.67%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Fingolimod (cloridrato) | Immunosoppressivi | Capsula | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Fluconazolo | Antimicotici | Capsula Polvere Soluzione (uso interno) Soluzione | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (72.86%): Provoca irritazione cutanea. H319 (62.14%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (27.14%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (57.14%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (18.57%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. H371 (36.43%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (32.86%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H412 (16.43%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Fluoximesterone | Anabolizzanti | Compresse | | H361 (96.15%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Fosfentioina | | | Non disponibile in EU | Informazione non disponibile. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|-------------------------|--|---|------|--|
| NIOSH 2020 | Ganciclovir | Antiretrovirali Antivirali | Gel Polvere | | H340 (10.34%): Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (96.55%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (10.34%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. |
| NIOSH 2020 | Ganirelix | Ormoni liberatori delle anti-gonadotropine | Soluzione (uso interno) Soluzione | | H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (100%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Gonadotropina corionica | Ormoni gonadotropici | Polvere | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Icatibant acetato | Antiangiodema | Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile. |
| VDB 2019 | Idelalisib | Antineoplastici | Compresse rivestite | | H360 (33.33%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (66.67%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Isotretinoina | Antiacne antibiotici Antiacne retinoidi | Capsula Crema Capsula molle Gel | | H315 (31.31%): Provoca irritazione cutanea. H319 (32.32%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (30.3%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (71.72%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (72.73%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Ivabradina | Antianginosi | Compresse rivestite Compresa rivestita | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Leflunomide | Immunosoppressivi | Compresse rivestite Compresa rivestita | | H301 (99.14%): Tossico se ingerito. H315 (95.69%): Provoca irritazione cutanea. H319 (95.69%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (95.69%): Può irritare le vie respiratorie. |
| NIOSH 2020 | Lenalidomide | Immunosoppressivi | Capsula | | H301 (18.18%): Tossico se ingerito. H302 (18.18%): Nocivo se ingerito. H312 (27.27%): Nocivo per contatto con la pelle. H360 (90.91%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (72.73%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|------------------------------|---|--|---------------------------|---|
| NIOSH 2020 | Liraglutide | Ipoglicemizzanti Ipoglicemizzanti orali | Soluzione (uso interno) Soluzione | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Lomitapide | Ipolipemizzanti | Capsula | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Macitentan | Antipertensivi | Compresse rivestite | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Medrossiprogesterone acetato | Estrogeni + progestinici Progesterinici | Compresa Soluzione (uso interno) Sospensione | | H302 (17,16%): Nocivo se ingerito. H312 (16,42%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (15,67%): Nocivo se inalato. H351 (99,25%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (44,78%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (13,43%): può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. H413 (14,93%): Può essere nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Menotropina | Ormoni gonadotropici | Polvere per soluzione Polvere | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Metilergometrina | Alcaloidi dell'ergot | Compresa rivestita Soluzione (uso interno) | Fuori commercio | H301 (100%): Tossico se ingerito. H311 (100%): Tossico per contatto con la pelle. H331 (100%): Tossico se inalato. |
| NIOSH 2020 | Mettilestosterone | | | | H302 (26,32%): Nocivo se ingerito. H317 (78,95%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H361 (76,32%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Metimazolo/tiamazolo | Antitiroidei | Compresa | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Mifepristone | Abortivi farmacologici | Compresa | | H302 (30,77%): Nocivo se ingerito. H312 (30,77%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (30,77%): Nocivo se inalato. H360 (97,44%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (28,21%): può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. |
| NIOSH 2020 | Miltefosina | Antiprotozoari | Granulato | Farmaco a uso veterinario | H301 (100%): Tossico se ingerito. H319 (16,67%): Provoca grave irritazione oculare. H334 (80%): Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato. H361 (20%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (16,67%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|---------------|--|---|-----------------------|---|
| NIOSH 2020 | Mipomersen | | | Non disponibile in EU | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Misoprostolo | Analgesici FANS Abortivi farmacologici | Compresse/capsule gastroresistenti Compresa modificata Dispositivo intrauterino | | H301 (100%): Tossico se ingerito. H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Nafarelina | | | | H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto. |
| NIOSH 2020 | Nevirapina | Antiretrovirali | Compresa Compresa a rilascio modificato Compresa a rilascio prolungato sospensione | | H302 (28.57%): Nocivo se ingerito. H412 (92.86%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| VDB 2019 | Nintedanib | Antineoplastici, inibitori delle proteasi Farmaci per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica | Capsula molle | | H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (100%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Ospemifene | Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni | Compresse rivestite | | H351 (38.64%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (40.91%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (52.27%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (52.27%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| Alberta 2019 | Oxandrolone | | | | H312 (97.3%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (97.3%): Nocivo se inalato. H351 (32.43%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (94.59%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| Duke 2019 | Oxcarbazepina | | | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H312 (58.06%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (58.06%): Nocivo se inalato. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|--|
| NIOSH 2020 | Oxcarbazepina | Antiepilettici | Compresa divisibile Compresse rivestite | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H312 (58.06%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (58.06%): Nocivo se inalato. |
| NIOSH 2020 | Oxitocina | Ormoni ossitocici | Soluzione | | H300 (40%): Letale se ingerito. H301 (20%): Tossico se ingerito. H302 (50%): Nocivo se ingerito. H312 (40%): Nocivo per contatto con la pelle. H315 (30%): Provoca irritazione cutanea. H319 (30%): Provoca grave irritazione oculare. H332 (40%): Nocivo se inalato. H335 (20%): Può irritare le vie respiratorie. H361 (80%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Palifermin | | | Non disponibile in EU | |
| NIOSH 2020 | Paroxetina | Antidepressivi SSRI | Compresa Compresa rivestita Sospensione Compresse rivestite Gocce | | H302 (80%): Nocivo se ingerito. H360 (60%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (20%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (20%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (60%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Pasireotide | Ormoni anticrescita | Soluzione (uso interno) | | H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H361 (100%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (100%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H410 (100%): Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Peginesatide | | | Non disponibile in EU | |
| Alberta 2019 | Pentamidina disidrossido | Antileishmaniosi e antitripanosomiasi | Polvere | | H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H317 (96%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (100%): Può irritare le vie respiratorie. Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Pentetato di calcio trisodico | | | Non disponibile in EU | |
| NIOSH 2020 | Plerixafor | Immunostimolanti | Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|------------------|--|---|------|--|
| NIOSH 2020 | Progesterone | Progestinici | Capsula molle Crema Gel Ovulo Soluzione (uso interno) | | H350 (12.67%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (85.33%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (78.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (18.67%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Progestinici | Progestinici Estrogeni + progestinici | Cerotti Compresa Compresse rivestite Compresa rivestita Capsula molle Crema Sistema a rilascio vaginale Gel Impianto Ovulo Soluzione (uso interno) Sospensione Compresa rivestita | | H350 (12.67%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (85.33%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (78.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (18.67%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Propiltiouracile | Antitiroidei | Compresa rivestita | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H351 (90.62%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Raloxifene | Estrogeni | Compresa Compresa rivestita | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H332 (100%): Nocivo se inalato. H335 (100%): Può irritare le vie respiratorie. |
| NIOSH 2020 | Rasagilina | Antiparkinson dopaminergici | Compresa | | Informazione non disponibile. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|----------------|---|---|------|--|
| NIOSH 2020 | Ribavirina | Antiretrovirali | Compresse rivestite Compresa rivestita Capsula Soluzione | | <p>H302 (10.53%): Nocivo se ingerito. H317 (47.37%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H319 (48.68%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (57.89%): Può irritare le vie respiratorie. H341 (57.89%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (48.68%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (50%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (10.53%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (47.37%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H412 (47.37%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.</p> |
| NIOSH 2020 | Riociguat | Antipertensivi | Compresse rivestite | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. |
| NIOSH 2020 | Sirolimus | Immunosoppressivi | Compresa rivestita Soluzione | | Informazione non disponibile. |
| NIOSH 2020 | Spironolattone | Diuretici, antagonisti dell'aldosterone | Compresa Compresa rivestita Capsula | | <p>H302 (36.52%): Nocivo se ingerito. H312 (31.3%): Nocivo per contatto con la pelle. H332 (31.3%): Nocivo se inalato. H351 (62.61%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (53.91%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (24.35%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Tacrolimus | Immunosoppressivi | Compresa a rilascio modificato Capsula Capsula a rilascio modificato Soluzione (uso interno) Unguento | | <p>H301 (100%): Tossico se ingerito. H361 (100%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (100%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Talidomide | Immunosoppressivi | Capsula | | <p>H302 (92.11%): Nocivo se ingerito. H360 (96.05%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|-------------------------|----------------|--|---|-----------------|---|
| NIOSH 2020 | Temazepam | Benzodiazepina | Capsule molli | Fuori commercio | H302 (100%): Nocivo se ingerito. |
| NIOSH 2020 | Teriflunomide | Inotropi Simpatomimetici + antiallergici | Compresa rivestita | | H302 (93.55%): Nocivo se ingerito. |
| NIOSH 2020 | Testosterone | Androgeni | Capsula molle Gel Soluzione (uso interno) | | <p>H302 (65.52%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H312 (13.79%): Nocivo per contatto con la pelle.</p> <p>H332 (13.79%): Nocivo se inalato.</p> <p>H350 (32.18%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H351 (68.97%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H360 (66.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H361 (33.33%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H362 (49.43%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno.</p> <p>H400 (65.52%): Altamente tossico per gli organismi acquatici.</p> |
| Nota AIFA 14/03/2019 | Triolchicoside | Antinfiammatori Miorilassanti | | | <p>H301 (87.5%): Tossico se ingerito.</p> <p>H302 (12.5%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H317 (12.5%): Può provocare una reazione allergica cutanea.</p> <p>H331 (50%): Tossico se inalato.</p> <p>H334 (12.5%): Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato.</p> <p>H361 (37.5%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> <p>H362 (37.5%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno.</p> <p>H372 (37.5%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |
| NIOSH 2020 | Tofacitinib | Farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide | Compresa rivestita | | <p>H301 (33.33%): Tossico se ingerito.</p> <p>H302 (33.33%): Nocivo se ingerito.</p> <p>H311 (33.33%): Tossico per contatto con la pelle.</p> <p>H315 (33.33%): Provoca irritazione cutanea.</p> <p>H319 (33.33%): Provoca grave irritazione oculare.</p> <p>H331 (33.33%): Tossico se inalato.</p> <p>H335 (33.33%): Può irritare le vie respiratorie.</p> <p>H360 (66.67%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</p> |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|------------|---------------------------|---|--|------|--|
| NIOSH 2020 | Topiramato | Antiepilettici | Compresse rivestite Compresa rivestita Capsula | | H315 (81.01%): Provoca irritazione cutanea. H319 (82.28%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (81.01%): Può irritare le vie respiratorie. H361 (17.72%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Tretinoina | Antiacne disinfettanti Antineoplastici Antiacne retinoidi | Capsula Crema Gel Soluzione | | H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (96.15%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (96.15%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Ulipristal | Contraccettivi d'emergenza Antiprogestinici | Compresa Compresa rivestita | | H361 (100%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H413 (100%): Può essere nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Urofollitropina | Ormoni gonadotropici | Polvere | | H317 (100%): Può provocare una reazione allergica cutanea. H332 (100%): Nocivo se inalato. H334 (100%): Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato. |
| NIOSH 2020 | Valganciclovir | Antiretrovirali | Compresse rivestite Compresa rivestita Polvere | | H340 (100%): Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H350 (85.71%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (14.29%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (85.71%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Valproato/acido valproico | Antiepilettici Antimaniacali Antiepilettici | Compresa gastroresistente Compresa a rilascio modificato Compresa a rilascio prolungato Granulato a rilascio modificato Polvere Soluzione | | H302 (100%): Nocivo se ingerito. H315 (94.44%): Provoca irritazione cutanea. H318 (40.97%): Provoca gravi lesioni oculari. H319 (53.47%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (15.97%): Può irritare le vie respiratorie. H360 (80.56%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Vigabatrin | Antiepilettici | Compresa rivestita Granulato | | H315 (100%): Provoca irritazione cutanea. H319 (100%): Provoca grave irritazione oculare. H335 (100%): Può irritare le vie respiratorie. |

| FONTE | FARMACO | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|------|---|
| NIOSH 2020 | Voriconazolo | Antimicotici | Compresse rivestite Compresse rivestite Compresse rivestite Polvere Soluzione (uso interno) | | H301 (99.02%): Tossico se ingerito. H351 (94.12%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H360 (21.57%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (77.45%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H373 (97.06%): Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H400 (45.1%): Altamente tossico per gli organismi acquatici. H412 (96.08%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Warfarin sodico | Anticoagulanti indiretti | Compresse | | H300 (94.23%): Letale se ingerito. H310 (72.12%): Letale per contatto con la pelle. H312 (22.12%): Nocivo per contatto con la pelle. H330 (72.12%): Letale se inalato. H360 (100%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (100%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H411 (68.27%): Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. H412 (31.73%): Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| NIOSH 2020 | Zidovudina | Antiretrovirali | Compresse Compresse rivestite Capsula Sciroppo Soluzione (uso interno) | | H341 (63.16%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H350 (61.84%): Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H351 (36.84%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H361 (63.16%): Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H372 (60.53%): Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Ziprasidone cloridrato monoidrato | Antipsicotici | Capsula | | H336 (100%): Può provocare sonnolenza o vertigini. H341 (100%): Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). |
| NIOSH 2020 | Zonisamide | Antiepilettici | Capsula | | Informazione non disponibile. |

FONTE:

- NIOSH (2020). Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings. 2020 <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>
- NOTA ALFA 14/03/2019. Nota Informativa Importante su medicinali contenenti tioclicoside <http://www.agenziafarmco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-tioclicoside-14032019>
- Alberta Health Services (Pharmacy Services, Health Professions Strategy and Practice and Workplace Health and Safety) and Covenant Health (Pharmacy Services) Hazardous Medication Personal Protective Equipment (PPE) Guide and List REDUCING OCCUPATIONAL EXPOSURE TO HAZARDOUS MEDICATION FOR ALL STAFF (2019)
- DUKE UNIVERSITY HOSPITAL Department of Pharmacy Center for Medication Policy SAFE HANDLING OF HAZARDOUS DRUGS (Updated 12/7/2019)
- Vanderbilt University Medical Center VUMC Hazardous Medication List January 2020
- PubChem® <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

TABELLA 2 - PROPOSTE NON INCLUSE O FARMACI ESCLUSI DALLA LISTA NIOSH 2020

| Fonte | NOME ITA | GRUPPO TERAPEUTICO | FORMA FARMACEUTICA | NOTE | INDICAZIONI DI SICUREZZA E DI PERICOLO |
|-----------------------------------|---------------------|--|---|-----------------------------|--|
| Nuova proposta non inclusa | Darbepoetina alfa | Antianemici, eritropoietina | Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile |
| Nuova proposta non inclusa | Interferone beta-1b | Antivirali Immunostimolanti interferoni | Polvere | | Informazione non disponibile |
| Eliminato | Paliperidone | Antipsicotici | Compresa a rilascio modificato Compresa a rilascio prolungato Siringhe preriempite/fiala + siringa Sospensione a rilascio prolungato | Eliminato dalla lista NIOSH | H301 (100%): Tossico se ingerito |
| Eliminato | Risperidone | Antipsicotici | Compresa rivestita Gocce Polvere Soluzione | Eliminato dalla lista NIOSH | H301 (99.02%): Tossico se ingerito H331 (13.73%): Tossico se inalato. H351 (12.75%): Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H411 (23.53%): Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. |
| Eliminato | Telavancina | | Soluzione per infusione | Eliminato dalla lista NIOSH | Informazione non disponibile |
| Nuova proposta non inclusa | Tossina botulinica | Miorilassanti | Polvere Soluzione (uso interno) | | Informazione non disponibile |
| Nuova proposta non inclusa | Triazolam | Ipnocici e sedativi benzodiazepinici | Compresa Capsula Gocce | | H360 (98.41%): Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo). H362 (100%): Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno. |

FONTI:

- NIOSH [2020]. Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020 <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>

TABELLA 3 - RACCOMANDAZIONI PER L'IMPIEGO DEI DPI E MISURE INGEGNERISTICHE

| FORMULAZIONE | ATTIVITÀ | GUANTI | CAMICE/ TUTA | PROTEZIONE OCCHI/VISO | PROTEZIONE VIE RESPIRATORIE (FFP3) | SISTEMA AMBIENTALE CONTROLLATO |
|---|---|--------|--------------------------------------|--|--|---|
| Tutte | Ricezione, disimballaggio e immagazzinamento | Sì | Sì, in caso di spandimenti o perdite | No | Sì, in caso di spandimenti o perdite | No |
| Compresse o capsule intatte | Somministrazione | Sì | No | Sì, in caso di vomito o sputo | No | Non applicabile |
| Compresse o capsule | Taglio, triturazione o altra manipolazione delle compresse o capsule; maneggio di compresse non rivestite | Sì | Sì | No | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì |
| Soluzioni orali o per sonda | Preparazione | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì |
| | Somministrazione | Sì | Sì | Sì, in caso di vomito o sputo | Sì, preferibile | Non applicabile Raccomandato CSTD |
| Formulazioni topiche | Preparazione | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì |
| | Somministrazione | Sì | Sì | Sì, se il liquido può schizzare | Sì, in caso di potenziale inalazione | Non applicabile |
| Soluzioni liquide per uso sottocutaneo/ intramuscolare/ endovenoso | Preparazione (aspirazione fiala/ miscelazione) | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì Raccomandato CSTD |
| | Somministrazione | Sì | Sì | Sì, se il liquido può schizzare | Sì, preferibile | Non applicabile Raccomandato CSTD |
| Soluzioni per irrigazione | Preparazione | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì |
| | Somministrazione | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Non applicabile Raccomandato CSTD |
| Polvere/Soluzione per inalazione (aerosol) | Preparazione | Sì | Sì | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì, se non eseguito in un <i>device</i> ermetico | Sì |
| | Somministrazione | Sì | Sì | Sì, se il liquido può schizzare | Sì, in caso di potenziale inalazione | Non applicabile |
| Farmaci e metaboliti nei fluidi corporei | Smaltimento e pulizia | Sì | Sì | Sì, se il liquido può schizzare | Sì, in caso di potenziale inalazione | Non applicabile |
| Rifiuti contaminati | Smaltimento e pulizia | Sì | Sì | Sì, se il liquido può schizzare | Sì, in caso di potenziale inalazione | Non applicabile |
| Sversamenti | Pulizia | Sì | Sì | Sì | Sì | Non applicabile |

CSTD: *closed system transfer device*.

CONSIGLI DI CARATTERE GENERALE

- **Formulazioni orali/enterali:** non toccare direttamente le compresse/capsule, ma porre la medicina da somministrare in un bicchierino/tazzina.
- **Formulazioni iniettabili:** nel preparare il farmaco, lavorare all'altezza della vita e non del viso e, solo se non è disponibile un CSTD, utilizzare un ago di grosso calibro per ridurre il rischio di vaporizzazione della soluzione.

BIBLIOGRAFIA

- Booth J, Keith C, Tanner F, et al. Hazardous non-cytotoxic medicines: uncertainty around safe handling? A new workplace guideline for hospital staff. *J Pharm Pract Res* 2019;49:62-8.
- Duke University. Safe handling of hazardous drugs. Supplement V, Updated 04/27/2018.

