

RAPPORT RISICO'S TIJDENS HET BEREIDEN VAN GENEESMIDDELEN IN DE APOTHEEK

METHODIEKEN VOOR CATEGORISATIE VAN BLOOTSTELLING EN GEVAAR
TN)-RAPPORT V6288[2]

Dit onderzoek is uitgevoerd door TNO, in opdracht van de SBA en het Wetenschappelijk
Instituut Nederlandse Apothekers (WINap)

Erik Tielmans
Maaïke le Feber
Monique Groenewold
Gerwin Schaafsma
Cees de Heer
Esther Rijnders
Sjaak de Vreede

DECEMBER 2006



Stichting Bedrijfsfonds Apotheken

Postbus 219
3430 AE Nieuwegein

T 030 600 85 20
F 030 600 85 30
E sba@sbaweb.nl
w www.sbaweb.nl





Stichting Bedrijfsfonds Apotheken

Postbus 219
3430 AE Nieuwegein
T 030 600 85 20
F 030 600 85 30
sba@sbaweb.nl
www.sbaweb.nl

© Stichting Bedrijfsfonds Apotheken (SBA), Nieuwegein, uitgave december 2006.

Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de SBA geen enkele aansprakelijkheid aanvaarden voor zetfouten en andere onjuistheden.

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

Risico's tijdens het bereiden van geneesmiddelen in de apotheek

Methodieken voor categorisatie van blootstelling en gevaar

TNO-rapport V6288|2|

Dit onderzoek is uitgevoerd door TNO, in opdracht van de Stichting Bedrijfsfonds Apotheken (SBA) en het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp)

Erik Tielemans
Maaïke le Feber
Monique Groenewold
Gerwin Schaafsma
Cees de Heer
Esther Rijnders
Sjaak de Vreede

SBA
Postbus 219
3430 AE Nieuwegein
T 030 600 85 20
F 030 600 85 30
sba@sbaweb.nl
www.sbaweb.nl

WINAp
Postbus 30460
2500 GL Den Haag
T 070 373 73 73
F 070 310 65 30
Lnahelpdesk@winap.nl
www.winap.nl

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© SBA december 2006

Voorwoord

Na het verschijnen van rapport V6288|1| (Tielemans, 2005) is in een vervolgproject gewerkt aan de ontwikkeling van een risicomatrix waarin gevaar en blootstelling gecombineerd worden tot risico. Vervolgens is een functioneel ontwerp (F.O.) opgesteld waarmee de ontwikkelde modellen omgezet kunnen worden in software voor de apotheker. Tijdens deze vervolgactiviteiten is gebleken dat het noodzakelijk was de modellen op enkele punten aan te passen om tot een goed, door apothekers gedragen, F.O. te kunnen komen.

Dit rapport is de tweede versie van rapport V6288. Ten opzichte van de eerste versie zijn de noodzakelijke aanpassingen in het gevaarsclassificatiemodel en het blootstellingsmodel doorgevoerd. Deze aanpassingen worden tevens in een aparte paragraaf in de desbetreffende hoofdstukken beschreven.

Inhoudsopgave

Samenvatting

Inleiding

- 1 Semi-experimentele blootstellingsstudie
 - 1.1 Meetstrategie en studiepopulatie
 - 1.1.1 Meetstrategie
 - 1.1.2 Deelnemers
 - 1.2 Monsterneming
 - 1.2.1 Meetmethode inhalatoire blootstelling
 - 1.2.2 Meetmethode huid
 - 1.2.3 Overige meetgegevens
 - 1.3 Modelstof pyridoxine
 - 1.4 Chemische analyse
 - 1.5 Statistische analyse
 - 1.6 Resultaten
 - 1.7 Discussie en conclusies over de blootstellingsstudie

- 2 Methodiek voor categorisatie van blootstelling tijdens kleinschalige bereiding van geneesmiddelen
 - 2.1 Opbouw van de beslisboom
 - 2.2 Kalibratie van de beslisboom
 - 2.3 Conclusies over de categorisatie van blootstelling
 - 2.4 Aanpassingen ten opzichte van versie 1 van dit rapport

- 3 Methodiek voor categorisatie van geneesmiddelen op basis van gevaarseigenschappen
 - 3.1 Inleiding
 - 3.2 Analyse van de informatie in verschillende bronnen
 - 3.2.1 Informatorium Medicamentorum
 - 3.2.2 Productspecifieke informatie: 1B-teksten en FNA-voorschriften
 - 3.2.3 Veiligheidsinformatiebladen (VIB)
 - 3.2.4 SZW-lijsten van kankerverwekkende en reprotoxische stoffen
 - 3.2.5 Material Safety Data Sheets
 - 3.2.6 Toxicology, Occupational Medicine and Environmental Series (TOMES)
 - 3.2.7 Interne blootstellingsnormen
 - 3.3 Literatuuronderzoek naar bestaande categorisaties op basis van gevaarlijke stofeigenschappen
 - 3.4 Ontwerp categorisatieschema op basis van de beschikbare informatie
 - 3.4.1 Therapeutische doseringen
 - 3.4.2 Toxicologische eigenschappen
 - 3.4.3 Fysisch-chemische eigenschappen
 - 3.4.4 MAC-waarden en bedrijfsnormen
 - 3.4.5 Voorbeelden gevaar bepalen volgens het categorisatieschema
 - 3.5 Verantwoording
 - 3.6 Aanpassingen ten opzichte van versie 1 van dit rapport

- 4 Conclusie

5 Aanbeveling

6 Referenties

Appendix I

Samenvatting

In dit rapport worden de resultaten van een 'semi-experimentele' blootstellingsstudie beschreven die is uitgevoerd tijdens de bereidingen van geneesmiddelen in apotheken.

De variaties in blootstelling blijken groot te zijn, voor zowel inhalatoire blootstelling ($0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tot $2626 \mu\text{g}/\text{m}^3$) als dermale blootstelling ($4.77 \mu\text{g}$ tot 166 milligram). De factoren ventilatie, fysische verschijningsvorm van de stof en hoeveelheid stof hebben een significante invloed op de blootstellingsniveaus. Op basis van deze resultaten is een gestroomlijnde beslisboom voor blootstellingscategorisatie ontwikkeld, die goed kan discrimineren tussen situaties met lage (rond de 10 tot enkele tientallen $\mu\text{g}/\text{m}^3$), intermediaire (rond de 100 tot enkele honderden $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en hoge blootstellingsniveaus (tot waarden boven de $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Met deze methodiek is het niet mogelijk situaties met zeer lage blootstellingsniveaus ($< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) te signaleren. Desalniettemin is het blootstellingsmodel op basis van arbeidshygiënische gronden uitgebreid met een klasse zeer laag. Deze klasse dient in de toekomst nog wel met behulp van metingen te worden gevalideerd.

In deze rapportage is ook een nieuw, generiek categorisatieschema beschreven voor gevaar van geneesmiddelen. Dit systeem groepeerde stoffen in vijf gevaarsklassen op basis van hun fysisch-chemische, toxicologische en farmacologische eigenschappen. Het systeem is inherent conservatief omdat er voor de gevaarseigenschappen van een bepaalde farmaceutische actieve stof verschillende, deels overlappende, bronnen worden gebruikt. Daarbij bepaalt de gevaarsindicator die de hoogste categorie oplevert de indeling.

Inleiding

Bij de bereiding van geneesmiddelen is het uiteraard van belang dat de risico's die de bereider kan lopen zo veel mogelijk worden beperkt. Eventuele gezondheidsrisico's kunnen optreden door het inademen van farmaca of hulpstoffen die als stofdeeltjes of vloeistofdruppels (aerosolen) in de lucht terechtkomen; door het inslikken (met name als gevolg van onvoldoende hygiëne); of door opname via de huid (doordat stof op de huid komt of door aanraking van met geneesmiddel besmette voorwerpen of oppervlakken).

Werkplekken en omstandigheden in de apotheek zijn niet vergelijkbaar met een industriële omgeving. De blootstelling tijdens kleinschalige bereidingen is dan ook niet te schatten met bestaande modellen, die vooral gericht zijn op de industriële setting. De schaalgrootte en werkwijze in apotheken zijn hiervoor te afwijkend. Een andere complicerende factor is dat een generiek systeem voor categorisatie van gevaarseigenschappen van geneesmiddelen momenteel niet beschikbaar is. Dit betekent dat zeer weinig bekend is over de blootstellingsniveaus van geneesmiddelen en hieraan gerelateerde risico's voor medewerkers in apotheken. Het uitvoeren van RI&E's en het op basis hiervan opstellen van een plan van aanpak is daardoor zeer moeilijk.

In 2002 heeft TNO Chemie een rapport afgerond met een algemene beschrijving van de problematiek en een voorstel voor een model voor het schatten van blootstelling en risico's tijdens kleinschalige geneesmiddelenbereiding (Tijssen et al., 2002; TNO-rapport V4779). Dit rapport heeft in 2003 een vervolg gekregen dat heeft geresulteerd in een conceptblootstellingsmodel waarmee de blootstelling tijdens het kleinschalig bereiden van geneesmiddelen kan worden geschat. Dit model wordt gepresenteerd in de vorm van een beslisboom (Tielemans en Gerritsen-Ebben, 2003; TNO-rapport V5449). Door de afwezigheid van blootstellingsgegevens is dit model echter voor een groot deel gebaseerd op *expert judgement*. Het is nog onduidelijk of de modelbenadering een juiste rangorde kan aanbrengen in bereidingsituaties en dus hoge van lage blootstellingsniveaus kan onderscheiden. Bovendien zeggen de modelschattingen niets over de absolute blootstellingsniveaus die kunnen voorkomen in apotheken.

Het doel van het voorliggende onderzoek is de verdere ontwikkeling van methodieken voor risico-evaluatie in apotheken. Het onderzoek richt zich op blootstellings- en gevaarsevaluatie van geneesmiddelen tijdens de bereiding. De methodieken kunnen vervolgens worden gebruikt voor de ontwikkeling van een risicomatrix, waarbij gevaar en blootstelling worden gecombineerd. Meer specifiek kunnen de volgende doelstellingen worden geformuleerd:

1. Inventarisatie van de spreiding in blootstellingsniveaus die kunnen voorkomen tijdens de bereiding; identificatie van de onderliggende blootstellingsdeterminanten.
2. Validatie en aanpassing van het al ontwikkelde blootstellingsmodel door modelschattingen met kwantitatieve metingen te vergelijken.
3. Het ontwikkelen van een nieuwe methodiek om geneesmiddelen te categoriseren in termen van gevaarseigenschappen.

Om doelstelling 1 en 2 te realiseren is een uitgebreide meetstudie uitgevoerd.

De opzet van de meetstudie en de resultaten van de inventarisatie van de spreiding in blootstelling en de identificatie van de determinanten zijn beschreven in hoofdstuk 1.

In hoofdstuk 2 wordt nader ingegaan op de validatie van het blootstellingsmodel en de aanpassingen die zijn gemaakt op basis van de meetstudie. Daarnaast worden in een aparte paragraaf de aanpassingen beschreven die tijdens de ontwikkeling van de risicomatrix en het functioneel ontwerp voor digitalisering noodzakelijk bleken en wordt het definitieve blootstellingsmodel gegeven.

Hoofdstuk 3 beschrijft een methodiek voor classificatie van geneesmiddelen in gevaarsgroepen en enkele voorbeelden voor het gebruik hiervan (3.4). Deze methodiek is gebaseerd op

ervaringen met gevaarclassificaties in andere situaties (3.3). Voor de ontwikkeling is literatuuronderzoek gedaan naar bestaande benaderingen en zijn beschikbare informatiebronnen beoordeeld op de bruikbaarheid (3.2). De verantwoording voor de toepassing van het classificatiesysteem van geneesmiddelen wordt beschreven in paragraaf 3.5. In paragraaf 3.6 worden enkele aanvullingen op het classificatiesysteem besproken die zijn doorgevoerd tijdens het opstellen van een F.O., aan de hand waarvan de modellen kunnen worden omgezet in software.

Tot slot volgen de conclusies in hoofdstuk 4 en aanbevelingen in hoofdstuk 5.

1. Semi-experimentele blootstellingsstudie

1.1 Meetstrategie en studiepopulatie

1.1.1 Meetstrategie

De hoeveelheid stof die een apotheker of apothekersassistent inademt of op de huid krijgt, wordt door verschillende factoren bepaald. Om de invloed van deze factoren te bestuderen en daardoor het blootstellingsmodel te valideren, is gekozen voor praktijkmetingen waarbij de apotheker of apothekersassistent verschillende handelingen uitvoert.

Opzet bij de metingen is dat de omstandigheden zo veel mogelijk hetzelfde worden gehouden, terwijl met één factor wordt gevarieerd. De meetuitkomsten kunnen dan aan de variatie van die ene parameter worden toegeschreven. Dit wordt ook wel een 'semi-experimentele' studieopzet genoemd (Hornung et al., 1996). Apothekers en apothekersassistenten is gevraagd om bepaalde basishandelingen herhaaldelijk uit te voeren, te weten een selectie uit de volgende handelingen: mengen, afwrijven, oplossen, overbrengen, schudden, fijnmaken, reinigen en het omgaan met 'gesloten systemen' (kubus- of Stephanmenger). Een beschrijving van deze handelingen wordt gegeven in TNO-rapport V5449 (Tielemans en Gerritsen-Ebben, 2003). Deze handelingen zijn uitgevoerd met een modelstof, onder gecontroleerde condities voor de manier van ventilatie, de hoeveelheid stof en de fysische vorm van de stof. Hierbij is zoveel mogelijk aangesloten bij omstandigheden zoals die in de praktijk voorkomen.

Tabel 1. Factoren die in belangrijke mate de blootstelling in de lucht kunnen bepalen tijdens het bereiden van geneesmiddelen

Factoren →	Hoge blootstellings-potentie		Lage blootstellings-potentie
Ventilatie:	geen ventilatie	zuurkast, puntafzuiging, stofafzuigkast	veiligheidswerkbank, isolator
Afscherming:	geen compartimentering		compartimentering
Fysische verschijningsvorm van de stof:	vaste stoffen		vloeistof, halfvast
Hoeveelheid:	> 100 g	10-100 g	< 10 g
Handeling:	open systeem, handelingen waarbij veel energie wordt gebruikt, veel contact van geneesmiddel met de lucht (b.v. afwrijven)		gesloten systeem, handelingen waarbij weinig energie wordt gebruikt, weinig contact van geneesmiddel met de lucht (b.v. oplossen)

Het aantal 'takken' van de beslisboom (zie TNO-rapport V5449, Figuur 1) is te groot om alle mogelijkheden die kunnen optreden te kunnen bemeten. In tabel 1 zijn de factoren weergegeven die invloed hebben op de blootstelling in de lucht. Er is een selectie aangebracht

in de te bemeten situaties, waarbij de steekproef toch groot genoeg en representatief is om een goede validatie van het model mogelijk te maken. Daarbij zijn de volgende overwegingen van belang geweest:

1. Sommige bewerkingen die genoemd zijn in TNO-rapport V5449, zijn voor vloeistoffen niet mogelijk of noodzakelijk, zoals afwrijven, schudden, fijnmaken.
2. Sommige combinaties van handelingen en beheersmaatregelen zijn voor de praktijk niet relevant. Op advies van het WINAp zijn deze combinaties niet meegenomen in de studie.
3. Afscherming in de zin van het nemen van organisatorische maatregelen om blootstelling te verminderen, is voor validatie van het model niet van belang en kan daarom worden weggelaten.
4. Het herhaaldelijk bemeten van enkele situaties is van groter belang voor validatie van het model dan het nastreven van het meten van alle mogelijke situaties.

Handelingen tijdens de bereiding zijn over het algemeen van korte duur en de blootstellingsniveaus zijn laag. Daarom is ervoor gekozen de betreffende basishandelingen vijf maal uit te voeren tijdens een meting. Dit verhoogt de kans dat detecteerbare concentraties worden aangetroffen op de filters. Er zijn 112 metingen verricht naar huidblootstelling op de handen en tijdens 104 handelingen zijn luchtmetingen genomen. Per meetdag zijn een blanco monster van een filter en twee handschoenen meegenomen om de achtergrond te bepalen.

1.1.2 Deelnemers

Voor de veldstudie zijn in negen apotheken metingen verricht bij een of meerdere apothekers of apothekersassistenten (Tabel 2). De deelnemers zijn door TNO in samenspraak met het WINAp en de deelnemende apotheek geworven. De deelnemers waren minimaal twintig jaar oud en beschikten over ervaring om de gevraagde handelingen uit te voeren. De deelnemers hebben schriftelijke toestemming verleend voor de proefneming (*informed consent*). Voorafgaand aan de metingen is een mondelinge en schriftelijke toelichting op de studie gegeven (zie TNO-protocol P5981).

Tabel 2. Overzicht van apotheken en aantal proefpersonen

Apotheek	Aantal proefpersonen
Apotheek van het Diaconessenziekenhuis (Utrecht)	3
Apotheek Westwijk (Amstelveen)	1
Apotheek van het UMC Groningen	4
Apotheek de Linge (Opheusden)	1
Kring Apotheek Baljet (Arnhem)	2
Zeeuwse Apotheek (Goes)	1
Apotheek WINAp/KNMP	1
Apotheek Beatrixziekenhuis (Gorinchem)	1
Apotheek Boomstede (Maarsse)	2

1.2 Monsterneming

1.2.1 Meetmethode inhalatoire blootstelling

De inhaleerbare fractie stof is gemeten met een IOM-meetkop (Institute of Occupational Medicine, Edinburgh, UK), met een 25-mm-glasvezelfilter in de cassette (Millipore APFA 02500). De meetkop wordt in de ademhalingszone van de proefpersoon aangebracht en

verbonden met een luchtpomp (Gilair 5, Gilain Company) waarmee een constante luchtstroom van 2 l/min door het filter wordt onderhouden. De luchtstroom wordt voor en na de meting gecontroleerd met een gekalibreerde rotameter. Het filter wordt na de meting overgebracht in een Greinerbuis, samen met het bovenstuk van de cassette (neus). Met aluminiumfolie wordt de buis lichtdicht verpakt. Filter en cassette worden samen geanalyseerd.

1.2.2 Meetmethode huid

De blootstelling van de handen wordt gemeten met behulp van katoenen handschoenen (v.d. Wee, Riel) die tijdens de werkzaamheden worden gedragen. De kap van de handschoenen wordt voorafgaand aan de meting verwijderd. Voorafgaand aan de metingen worden de handschoenen gewassen volgens de voorgeschreven methode (SOP DTOX/AT/019). Na de monsterneming worden beide handschoenen overgebracht in een polyethyleen monsterpot van 250 ml. Met aluminiumfolie wordt de monsterpot lichtdicht verpakt.

1.2.3 Overige meetgegevens

Gegevens over de aanwezige procedures en beheersmaatregelen zijn verzameld. Als er tijdens de handeling ventilatie werd gebruikt, zoals in een stofafzuigkast of een veiligheidswerkbank, is de aanzuigsnelheid in de opening op drie plaatsen gemeten. Daarnaast zijn gegevens over het onderhoud van de ventilatiesystemen verzameld.

1.3 Modelstof pyridoxine

In overleg met het WINAp is gekozen voor de modelstof pyridoxine (vitamine B6). Deze is verkrijgbaar in de vorm van pyridoxine.HCl ($C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$) (CAS 58-56-0) en is een wit, kristallijn poeder met een zuiverheid van 98%. Blootstelling brengt geen gezondheidsrisico met zich mee.

1.4 Chemische analyse

Alle monsters, voorzien van een uniek codenummer, zijn overgedragen aan het TNO-laboratorium (Business Unit Analytical Sciences) en daar kwantitatief chemisch geanalyseerd op de aanwezigheid van pyridoxine. De luchtfilters en handschoenen zijn geëxtraheerd met een zuur (HCL) mengsel van water en methanol (1/9, V/V). Daarna zijn de monsters, mits noodzakelijk, verdund en vervolgens geanalyseerd. Na HPLC-scheiding wordt pyridoxine met fluorescentiedetectoren gedetecteerd en gekwantificeerd. De detectielimiet voor de luchtfilters is vastgesteld op 1.7 ng en voor de handschoenen op 2.3 µg. Van de inhalatoire metingen wordt zowel het filter als het bovenstuk (de 'neus') van de cassette geanalyseerd. Voor meer details over de chemische analyses verwijzen we naar TNO-rapport V5532 (Vaes, 2004).

1.5 Statistische analyse

Van de gemeten waarden worden per blootstellingssituatie enkele statistische grootheden bepaald, zoals de mediaan, de spreiding, het geometrische gemiddelde en de geometrische standaarddeviatie. Omdat een handeling vijf maal is uitgevoerd tijdens een meting, zijn de verkregen meetwaarden voor dermale blootstelling door vijf gedeeld. De relevantie van een aantal blootstellingsdeterminanten wordt onderzocht met behulp van lineaire regressieanalyse. De blootstellingsdata worden hiervoor log-getransformeerd, aangezien de data log-normaal zijn verdeeld. Dit betekent in statistische termen dat de logaritmen van de meetgegevens normaal verdeeld zijn.

Validatie c.q. kalibratie van het model vindt kwalitatief plaats door meetwaarden grafisch weer te geven ten opzichte van de modelvoorspellingen. De mate van variatie in de meetgegevens die verklaard kan worden door het ontwikkelde model, zal bovendien worden bepaald door middel van multi-pele lineaire regressieanalyse.

1.6 Resultaten

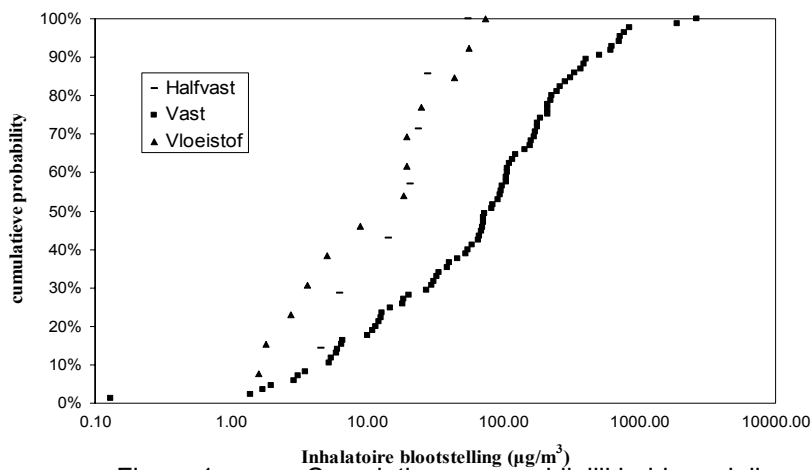
In tabel 3 worden de resultaten van de veldblanco's gepresenteerd in μg . De hoeveelheid pyridoxine gemeten op de veldblanco's is vele malen lager vergeleken met de hoeveelheden gemeten met behulp van veldmetingen. Dit wijst erop dat contaminatie in het veld is opgetreden, maar minimaal is geweest.

Tabel 3. Hoeveelheden pyridoxine gedetecteerd op veldblanco's en op filters en handschoenen die gebruikt zijn voor de metingen

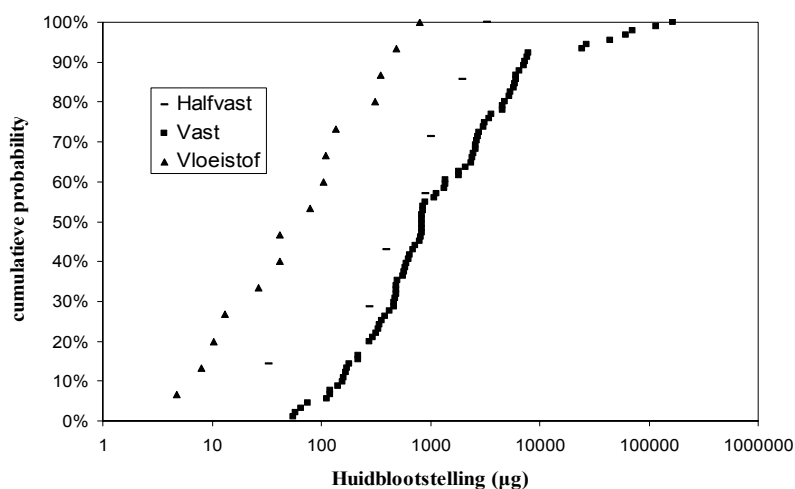
	Metingen (μg)			Veldblanco's (μg)		
	N	GM	GSD	N	GM	GSD
Luchtfilters	104	1.04	6.98	13	0.01	3.09
Handschoenen	112	2812.82	6.16	13	9.22	4.66

GM: Geometrisch gemiddelde; GSD: Geometrische standaarddeviatie

De meetduur varieert van 1 minuut tot 56 minuten met een gemiddelde van 16 minuten. Gemeten blootstellingswaarden in de lucht variëren van $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tot $2626 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (factor $\sim 20 \cdot 10^3$) en dermale blootstelling varieert van $4.8 \mu\text{g}$ tot 166 milligram (factor $\sim 35 \cdot 10^3$). Figuur 1 laat duidelijk zien dat de hoogste blootstellingsniveaus in de lucht worden gemeten bij werkzaamheden met een vaste stof. Werkzaamheden met vaste en halfvaste stoffen resulteren in hogere huidblootstelling vergeleken met vloeistof (Figuur 2).



Figuur 1 Cumulatieve waarschijnlijkheidsverdeling van de luchtconcentraties tijdens de bereiding van geneesmiddelen



Figuur 2. Cumulatieve waarschijnlijkheidsverdeling van de huidblootstelling tijdens de bereiding van geneesmiddelen

In tabel 4 en 5 worden de meetwaarden uitgesplitst en gerangschikt aan de hand van de factoren die relevant zijn voor het blootstellingsmodel: type ventilatie, fysieke verschijningsvorm van de grondstof of het tussenproduct, hoeveelheid grondstof of tussenproduct en type basishandeling.

De waarden bevestigen de hypothese dat werken in een veiligheidswerkbank resulteert in lage blootstelling in de lucht, terwijl werken met grote hoeveelheden vaste stof zonder lokale ventilatie leidt tot de hoogste blootstelling in de lucht. Het type basishandeling lijkt weinig effect te hebben op de blootstelling in de lucht. Inspectie van tabel 5 laat zien dat de gemeten concentraties op de handschoenen vooral afhankelijk zijn van de stoffeigenschap.

Tabel 4. Overzicht van de meetgegevens van inhalatoire blootstelling ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Ventilatie	Stofeigenschap	Hoeveelheid	Handeling	N	Mediaan	Min	Max
Veiligheidswerkbank	Vloeistof	Klein	Overbrengen	3	2	2	44
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Overbrengen	1	59	59	59
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Schudden	2	4	3	5
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Mengen	2	6	5	6
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Oplossen	1	18	18	18
Intermediaire ventilatie*	Vloeistof	Klein	Overbrengen	2	3	3	4
Intermediaire ventilatie	Halfvast	Middel	Mengen	1	6	6	6
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Afwrijven	2	4	2	7
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Overbrengen	3	158	6	169
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Schudden	2	16	12	20
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Mengen	3	99	13	106
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Oplossen	2	2	1	2
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Afwrijven	2	17	3	31
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Overbrengen	3	82	0.1	247
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Schudden	2	53	40	66
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Mengen	2	9	7	11
Intermediaire ventilatie	Vast	Groot	Overbrengen	3	186	122	225
Geen ventilatie	Vloeistof	Klein	Overbrengen	6	22	5	74
Geen ventilatie	Vloeistof	Klein	Mengen	2	14	9	18
Geen ventilatie	Halfvast	Klein	Overbrengen	2	13	5	20
Geen ventilatie	Halfvast	Klein	Mengen	1	14	14	14
Geen ventilatie	Halfvast	Middel	Overbrengen	2	41	28	55
Geen ventilatie	Halfvast	Middel	Mengen	1	24	24	24
Geen ventilatie	Vast	Klein	Afwrijven	4	22	13	46
Geen ventilatie	Vast	Klein	Overbrengen	5	32	18	91
Geen ventilatie	Vast	Klein	Schudden	4	62	34	143
Geen ventilatie	Vast	Klein	Mengen	7	179	69	335
Geen ventilatie	Vast	Klein	Reinigen	4	191	10	390
Geen ventilatie	Vast	Klein	Oplossen	5	66	4	173
Geen ventilatie	Vast	Klein	Gesloten systeem	3	107	11	111
Geen ventilatie	Vast	Middel	Afwrijven	2	362	105	620
Geen ventilatie	Vast	Middel	Overbrengen	3	288	39	777
Geen ventilatie	Vast	Middel	Schudden	2	565	405	724
Geen ventilatie	Vast	Middel	Mengen	3	370	117	840
Geen ventilatie	Vast	Middel	Oplossen	1	262	262	262
Geen ventilatie	Vast	Middel	Gesloten systeem	4	128	70	211
Geen ventilatie	Vast	Groot	Overbrengen	4	1302	213	2626
Geen ventilatie	Vast	Groot	Gesloten systeem	3	511	177	626

* Zuurkast, puntafzuiging, stofafzuigkast

N = Aantal metingen; Mediaan = 50 percentiel van de verdeling

Tabel 5. Overzicht van de meetgegevens van dermale blootstelling (μg)

Ventilatie	Stofeigenschap	Hoeveelheid	Handeling	N	Mediaan	Min	Max
Veiligheidswerkbank	Vloeistof	Klein	Overbrengen	3	8	5	79
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Overbrengen	2	3967	55	7878
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Schudden	1	422	422	422
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Mengen	1	859	859	858
Veiligheidswerkbank	Vast	Klein	Oplossen	1	560	560	560
Intermediaire ventilatie*	Vloeistof	Klein	Overbrengen	2	175	42	309
Intermediaire ventilatie	Halfvast	Middel	Mengen	1	3307	3307	3307
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Afwrijven	2	1879	170	3588
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Overbrengen	3	490	171	567
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Schudden	2	1860	1132	2588
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Mengen	3	836	485	845
Intermediaire ventilatie	Vast	Klein	Oplossen	2	89	58	119
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Afwrijven	2	3073	1355	4791
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Overbrengen	3	342	220	475
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Schudden	2	5229	4623	5834
Intermediaire ventilatie	Vast	Middel	Mengen	2	2817	300	5337
Intermediaire ventilatie	Vast	Groot	Overbrengen	3	488	462	697
Geen ventilatie	Vloeistof	Klein	Overbrengen	6	123	42	791
Geen ventilatie	Vloeistof	Klein	Mengen	4	20	10	354
Geen ventilatie	Halfvast	Klein	Overbrengen	3	274	33	897
Geen ventilatie	Halfvast	Klein	Mengen	1	1945	1945	1945
Geen ventilatie	Halfvast	Middel	Overbrengen	2	6005	392	11617
Geen ventilatie	Halfvast	Middel	Mengen	1	1015	1015	1015
Geen ventilatie	Vast	Klein	Afwrijven	4	2289	605	61292
Geen ventilatie	Vast	Klein	Overbrengen	5	157	66	278
Geen ventilatie	Vast	Klein	Schudden	4	1484	331	2497
Geen ventilatie	Vast	Klein	Mengen	8	1331	218	6039
Geen ventilatie	Vast	Klein	Reinigen	9	2446	385	165626
Geen ventilatie	Vast	Klein	Oplossen	5	362	111	651
Geen ventilatie	Vast	Klein	Gesloten systeem	3	3089	1361	3136
Geen ventilatie	Vast	Middel	Afwrijven	2	5197	2606	7787
Geen ventilatie	Vast	Middel	Overbrengen	3	2799	120	6560
Geen ventilatie	Vast	Middel	Schudden	2	7257	7130	7385
Geen ventilatie	Vast	Middel	Mengen	3	4612	181	5936
Geen ventilatie	Vast	Middel	Oplossen	1	857	857	857
Geen ventilatie	Vast	Middel	Gesloten systeem	4	14187	584	71592
Geen ventilatie	Vast	Groot	Overbrengen	4	840	462	1844
Geen ventilatie	Vast	Groot	Gesloten systeem	3	24717	726	116657

* Zuurkast, puntafzuiging, stofafzuigkast

N = Aantal metingen; Mediaan =50 percentiel van de verdeling

In een vervolgstap wordt de invloed van de verschillende factoren statistisch getoetst met behulp van multi-pele lineaire regressiemodellen. In tabel 6 worden de verschillende regressiemodellen weergegeven. Drie van de vier factoren dragen significant bij aan het model voor blootstelling aan de lucht, te weten ventilatie, fysische verschijningsvorm en hoeveelheid stof. Het type basishandeling is niet gerelateerd met blootstelling in de lucht. Een model met ventilatie, fysische verschijningsvorm en hoeveelheid stof verklaart ongeveer 50 % van de totale blootstellingsvariatie in de lucht. Huidblootstelling blijkt vooral gerelateerd te zijn met de fysische verschijningsvorm van de stof. Dermale blootstelling is veel geringer als met pyridoxine in opgeloste vorm wordt gewerkt. De verklaarde variatie van het huidblootstellingsmodel is met 30 % een stuk geringer vergeleken met het model voor luchtblootstelling. Hieruit kan worden afgeleid dat andere, nog onbekende factoren een belangrijke rol spelen in het blootstellingsproces.

Tabel 6. Lineaire regressie met getransformeerde luchtconcentraties en huidblootstelling als afhankelijke variabelen en de factoren ventilatie, fysische verschijningsvorm, hoeveelheid en basishandeling als onafhankelijke variabelen

	Inhalatie ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			Huid (μg)		
	B	P-waarde	R ²	β	P-waarde	R ²
<i>Univariaat</i>						
Ventilatie						
Intermediare ventilatie*	-1.58	< 0.01		-0.44	0.30	
Veiligheidswerkbank	-2.41	< 0.01	0.22	-1.92	< 0.01	0.05
Fysische verschijningsvorm						
Vloeistof	-1.70	< 0.01		-2.95	< 0.01	
Halfvast	-1.32	0.05	0.10	-0.38	0.54	0.25
Hoeveelheid						
Midden (10g-100g)	-1.16	0.03		0.69	0.21	
Klein (<10g)	-2.24	< 0.01	0.17	-0.92	0.08	0.11
Basishandeling**						
Intermediare blootstellingspotentie	0.42	0.38		0.63	0.14	
Lage blootstellingspotentie	0.32	0.45	0.00	0.85	0.10	0.02
<i>Multivariaat</i>						
Intercept	6.43	< 0.01		7.41	< 0.01	
Ventilatie						
Intermediare ventilatie	-1.89	< 0.01		-0.75	0.04	
Veiligheidswerkbank	-1.90	< 0.01		-1.01	0.11	
Fysische verschijningsvorm						
Vloeistof	-1.16	< 0.01		-2.58	< 0.01	
Halfvast	-1.78	< 0.01		-0.74	0.22	
Hoeveelheid						
Midden (10g-100g)	-1.20	< 0.01		0.73	0.14	
Klein (<10g)	-2.12	< 0.01	0.48	-0.42	0.38	0.32

* Zuurkast, puntafzuiging, stofafzuigkast

** Zie TNO-rapport V5449

B: regressiecoëfficiënt; R²: verklaarde variatie van het model

1.7 Discussie en conclusies over de blootstellingsstudie

Uit de meetstudie kan een aantal zaken worden afgeleid over de spreiding in blootstelling en de determinanten van blootstelling tijdens de bereiding:

- Er is een grote variatie in luchtconcentraties die kunnen optreden tijdens bereidingen in apotheken. De totale range loopt van $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tot $2626 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Op basis van ervaringen in andere meetstudies kan gesteld worden dat gemeten blootstellingsniveaus veel lager zijn dan niveaus die over het algemeen op andere werkplekken worden aangetroffen.
- De range die in deze studie is gevonden, komt redelijk overeen met de bandbreedte voor blootstelling in de farmaceutische industrie zoals gedefinieerd door Naumann et al. (1996): $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tot $1 \text{mg}/\text{m}^3$. Meetwaarden lager dan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ worden in onze studie echter nauwelijks gevonden. Dergelijke lage blootstellingsniveaus zijn in het algemeen alleen haalbaar met complete afscherming van het proces (Guest en Newton, 1997). In deze meetstudie zijn afschermingstechnologieën als de isolator echter niet meegenomen.
- Drie van de vier geïdentificeerde blootstellingsfactoren blijken significant geassocieerd te zijn met inhalatoire metingen, te weten ventilatie, fysische verschijningsvorm en hoeveelheid stof. Een relatie tussen het type basishandeling en blootstelling in de lucht is niet aangetroffen.
- Er bestaat een grote spreiding in huidblootstelling die kan optreden tijdens bereidingen in apotheken. De twee uiterste meetwaarden betreffen blootstelling tijdens handelingen met vloeistof (minimale waarde: $4.77 \mu\text{g}$) en handelingen met een vaste stof (maximale waarde: 166 milligram).
- De gemeten huidblootstelling ligt aan de onderkant van het spectrum van meetwaarden zoals die gevonden worden in een industriële setting. In een internationale studie naar huidblootstelling in een dwarsdoorsnede van werksituaties worden niveaus gevonden variërend van enkele milligrammen tot tientallen grammen op de handen (Kromhout et al., 2004).
- Slechts twee van de vier geïdentificeerde blootstellingsfactoren blijken geassocieerd te zijn met de huidmetingen, te weten de fysische verschijningsvorm en ventilatie. Statistische analyses laten zien dat oplossingen leiden tot geringere huidblootstelling.
- Aangezien tijdens metingen in de veiligheidswerkbank alleen met kleine hoeveelheden pyridoxine werd gewerkt, moeten de resultaten van de regressieanalyses voorzichtig worden geïnterpreteerd. De relatie tussen hoeveelheid stof en blootstelling kan in de veiligheidswerkbank anders zijn dan in een situatie zonder of met andere lokale ventilatie. De meetgegevens in deze studie wijzen hier ook op, aangezien een minder sterke associatie tussen blootstelling en hoeveelheid stof wordt gevonden voor de situatie met ventilatie (zuurkast, puntafzuiging of stofafzuiging) vergeleken met werkzaamheden zonder ventilatie.

De bevindingen worden in het volgende hoofdstuk gebruikt om de ontwikkelde beslisboom nader te specificeren en te kalibreren.

2 Methodiek voor categorisatie van blootstelling tijdens kleinschalige bereiding van geneesmiddelen

2.1 Opbouw van de beslisboom

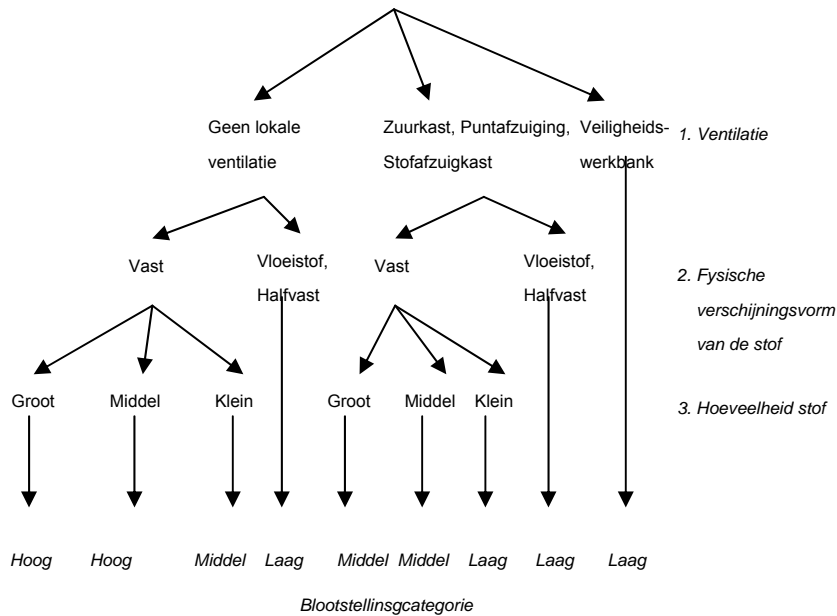
De beslisboom zoals beschreven in TNO-rapport V5449 bestaat uit vier beslismomenten en een groot aantal verschillende 'takken'. Deze beslisboom wordt nu als uitgangspunt genomen, maar aangepast aan de hand van de in het voorgaande hoofdstuk beschreven meetstudie.

De aangepaste versie bestaat uit drie beslismomenten die zijn gerelateerd aan de significante factoren ventilatie, stofeigenschap en hoeveelheid stof. Het type basishandeling wordt buiten beschouwing gelaten, aangezien deze factor niet significant bijdraagt aan de regressiemodellen. Bovendien worden op basis van de meetwaarden en resultaten van de regressieanalyses sommige 'takken' in de boom samengevoegd. Dit resulteert in de structuur zoals weergegeven in Figuur 3.

Voor elke blootstellingsschatting moet via de drie beslismomenten een route worden afgelegd die uiteindelijk resulteert in een blootstellingscategorie. Door alternatieve routes door de beslisboom te maken, kunnen de effecten van eventuele beheersmaatregelen op de blootstellingspotentie in kaart worden gebracht. Dit wordt uitgebreider besproken in TNO-rapport V5449.

Bij de aanpassingen van de beslisboom hebben de volgende uitgangspunten een rol gespeeld:

- De beslisboom is ontwikkeld voor het schatten van blootstelling aan niet-vluchtige stoffen.
- De beslisboom en indices hebben betrekking op inhalatieblootstelling.
- Er wordt niet gestreefd naar een zeer gedetailleerde indeling in een groot aantal blootstellingscategorieën. Onze kennis over blootstelling tijdens de bereiding is, ondanks de uitgevoerde meetstudie, te beperkt om een indeling in meer dan drie categorieën te rechtvaardigen. Een indeling in nog meer blootstellingsniveaus zou leiden tot een precisie die niet gebaseerd is op feiten en komt bovendien de gebruiksvriendelijkheid niet ten goede.
Het is belangrijk hier op te merken dat een vierde index, te weten 'zeer lage blootstelling', wordt voorzien voor werkzaamheden met een isolator. Dit scenario is echter niet meegenomen in de meetstudie en wordt daarom nu buiten beschouwing gelaten.
- Een enkele combinatie van factoren is niet bemeaten, zoals bereiding met grote hoeveelheden stof in de veiligheidswerkbank. Op basis van de wel beschikbare meetgegevens en inschattingen van blootstellingsexperts is deze combinatie van factoren ingedeeld in de categorie 'lage blootstelling'.
- Het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) wordt niet opgenomen in de beslisboom. De keuze van de PBM is vaak afhankelijk van de specifieke stof en een PBM-beleid 'op maat' is dus noodzakelijk. De beslisboom gaat impliciet uit van goed PBM-beleid.

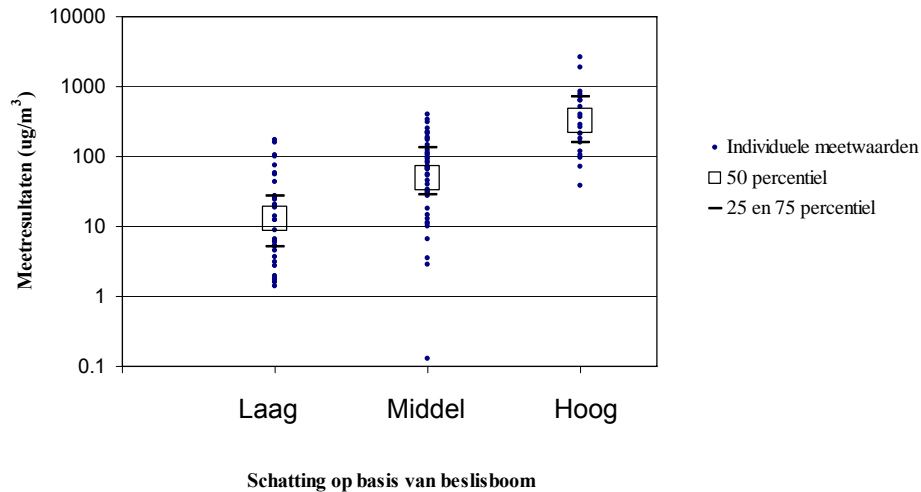


Figuur 3. Beslisboom voor het karakteriseren van blootstellings situaties tijdens de bereiding van geneesmiddelen in apotheken

2.2. Kalibratie van de beslisboom

Uit figuur 4 blijkt dat de methodiek goed kan discrimineren tussen lage, intermediaire en hoge blootstellingsniveaus. Er is een duidelijke trend waarneembaar die statistisch zeer significant is (t -toets; $p < 0.01$). De kwartielgrenzen (25 en 75 percentiel) zijn niet overlappend tussen de drie blootstellingscategorieën en bedragen: 5-28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (laag), 28-133 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (middel), 160-707 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (hoog).

Een beslisboom met meer keuzemogelijkheden (takken') leidt niet tot grotere homogeniteit in blootstellingscategorieën en is daarom niet doorgevoerd. Ruwweg kan gesteld worden dat de lage categorie gemiddeld een weerspiegeling is van niveaus rond de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tot enkele tientallen $\mu\text{g}/\text{m}^3$; de intermediaire categorie staat voor blootstelling rond de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tot enkele honderden $\mu\text{g}/\text{m}^3$; en bij de hoge categorie kan blootstelling tot boven de 1 mg/m^3 voorkomen. Figuur 4 laat duidelijk zien dat de resolutie van de beslisboom niet verfijnd genoeg is om een classificatie te maken voor scenario's met zeer lage blootstellingsniveaus ($< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$).



Figuur 4. Relatie tussen blootstellingsclassificatie op basis van de beslisboom en gemeten luchtconcentratie

2.3 Conclusies over de categorisatie van blootstelling

Uit de aanpassingen van de beslisboom en de validatie kan het volgende geconcludeerd worden:

- De complexe structuur in het voorgaande rapport (V5449) is vervangen door een meer gestroomlijnde methodiek met drie beslismomenten en drie blootstellingscategorieën. Een nadere detaillering leidt niet tot een fijnere resolutie van het model en is daarom achterwege gelaten. Situaties krijgen de laagste blootstellingscategorie toegewezen als de veiligheidswerkbank wordt gebruikt of als met vloeistoffen of halfvaste stoffen wordt gewerkt. De beslisboom deelt een situatie in de hoge blootstellingscategorie in als geen ventilatie plaatsvindt en er met minimaal een middelgrote hoeveelheid vaste stof wordt gewerkt.
- De blootstellingscategorieën correleren goed met de inhalatoire meetgegevens. Blootstelling neemt duidelijk toe naarmate de index van de beslisboom groter wordt.
- De beslisboom maakt onderscheid mogelijk tussen scenario's met blootstellingswaarden rond de 10 tot enkele tientallen $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 100 tot enkele honderden $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en scenario's met blootstelling tot boven de 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. De beslisboom is niet geschikt om scenario's aan te wijzen met een zeer laag blootstellingsniveau, beneden de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Het ligt in de lijn van de verwachtingen dat werkzaamheden met een isolator leiden tot zeer lage blootstellingsniveaus, maar hiervoor zijn vooralsnog geen metingen verricht.
- Ondanks het feit dat het om een aanzienlijke meetinspanning gaat, is het aantal metingen per combinatie van blootstellingsfactoren te gering om een volledige validatie uit te voeren. Een klein aantal combinaties is niet bemeaten (waarvan het werken met grote hoeveelheden vaste stof in een veiligheidswerkbank de belangrijkste is). Bovendien zijn in de wetenschappelijke literatuur zeer weinig relevante blootstellingsstudies beschreven waarop kan worden teruggegrepen. In de toekomst is een verdere verfijning (zie ook vorige punt) en validatie dan ook wenselijk.
- De beslisboom is geoptimaliseerd voor inhalatoire blootstelling. Dermale blootstelling blijkt moeilijker te voorspellen aan de hand van de determinanten die nu bekend zijn. Dermale blootstelling (en dus waarschijnlijk ook contaminatie op het werkvlak) is hoger tijdens werkzaamheden met halfvaste en vaste stoffen. Het standaard dragen van handschoenen lijkt geen overbodige luxe. Gezien de aanzienlijke kans op contaminatie

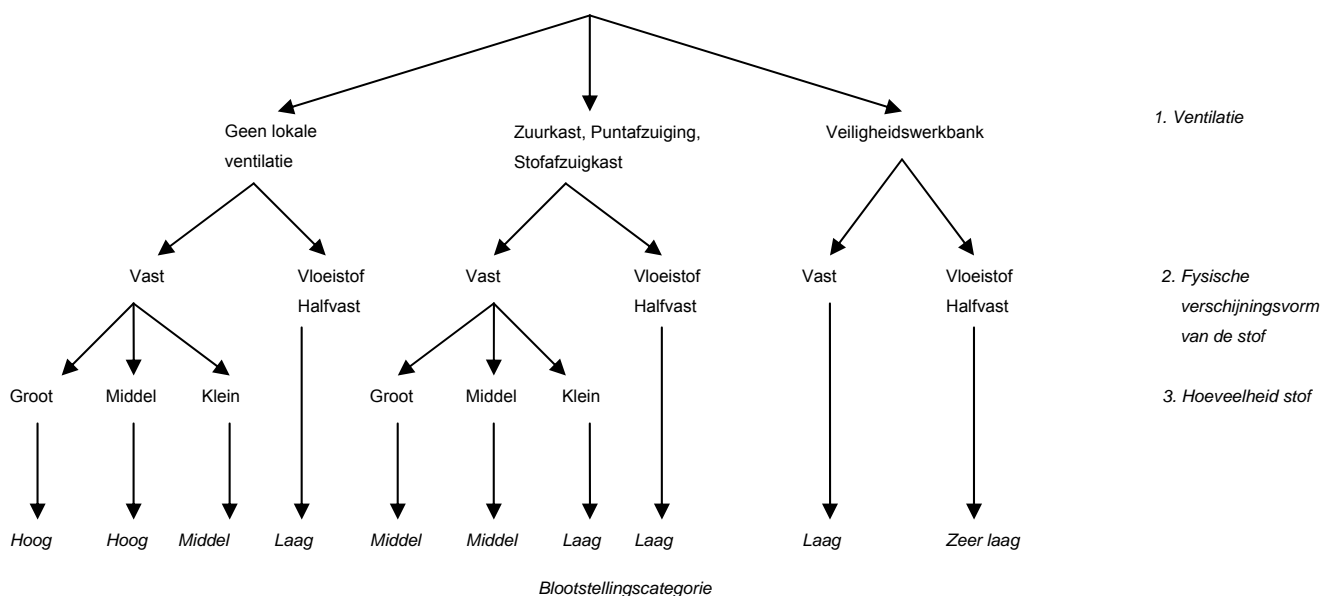
tijdens de bereiding, is afscherming zeer aan te raden bij gebruik van gevaarlijke stoffen.

2.4 Aanpassingen ten opzichte van versie 1 van dit rapport

Tijdens het opstellen van het functioneel ontwerp voor de digitalisering van de ontwikkelde modellen bleek dat het voor acceptatie binnen de branche nodig was het blootstellingsmodel uit te breiden met een klasse 'zeer laag'. Hoewel het ontwikkelde blootstellingsmodel niet geschikt is om situaties met zeer lage blootstellingsniveaus te signaleren, zijn er voldoende arbeidshygiënische gronden om het model met een klasse 'zeer laag' uit te breiden: er wordt met vloeistoffen in vrijwel alle gevallen in een gesloten systeem gewerkt in een veiligheidswerkbank. Deze klasse geldt momenteel alleen voor het werken met vloeistoffen in een veiligheidswerkbank (en zal naar verwachting ook gelden voor werken in een isolator). Op basis van meetresultaten kon geen onderscheid gemaakt worden tussen vaste stoffen en vloeistoffen. Er zijn slechts drie metingen gedaan, die niet zijn verricht met het doel onderscheid aan te tonen tussen vaste stoffen en vloeistoffen. Omdat deze klasse 'zeer laag' geïntroduceerd is op basis van *expert judgement*, wordt geadviseerd in een volgende meetstudie ook deze klasse te bemeten en te onderbouwen.

In navolging van Naumann (Naumann et al., 1996) is in dit stadium een blootstellingswaarde van $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als GM aan de klasse 'zeer laag' toegekend.

Het aangepaste blootstellingsmodel ziet er als volgt uit:



Figuur 4. Aangepaste beslisboom voor het karakteriseren van blootstellingssituaties tijdens de bereiding van geneesmiddelen in apotheken

3 Methodiek voor categorisatie van geneesmiddelen op basis van gevaarseigenschappen

3.1 Inleiding

In apotheken worden kleinschalige bereidingen van geneesmiddelen uitgevoerd. Tijdens deze werkzaamheden kan blootstelling plaatsvinden aan de farmaceutisch actieve stof. Hoewel de effecten van farmaceutisch actieve stoffen wenselijk worden geacht voor een bepaalde patiëntenpopulatie (therapeutische werking), kunnen dezelfde of andere effecten nadelig zijn voor personen die met deze farmaceutisch actieve stoffen geneesmiddelen bereiden. Deze studie heeft tot doel een nieuw, generiek systeem te ontwerpen voor de categorisatie van gevaar op basis van toxicologische, farmacologische en/of fysisch-chemische eigenschappen van stoffen.

In paragraaf 3.2 wordt een korte beschrijving gegeven van de beschikbare informatiebronnen. Het literatuuronderzoek dat is uitgevoerd naar bestaande categorisatieschema's wordt beschreven in paragraaf 3.3. Op basis van beschikbare informatie en bestaande systemen is een nieuw ontwerp gemaakt voor een categorisatieschema (paragraaf 3.4). In paragraaf 3.5 volgt een discussie. In paragraaf 3.6 worden enkele wijzigingen in het categorisatieschema besproken.

3.2 Analyse van de informatie in verschillende bronnen

De belangrijkste beschikbare informatiebronnen voor toxicologische en farmacologische gegevens van stoffen in apotheken zijn:

- *Informatorium Medicamentorum* (WINAp, lopende jaargang);
- productspecifieke informatie: 1B-teksten (CBG, lopende jaargang) en FNA-voorschriften;
- veiligheidsinformatiebladen (VIB-Farma);
- SZW-lijsten van kankerverwekkende stoffen en reprotoxische stoffen (SZW, 2005a en SZW, 2005b);
- *Material Safety Data Sheets* van de US Pharmacopoeial Convention (via Micromedex);
- *Toxicology, Occupational Medicine and Environmental Series* (TOMES, via Micromedex);
- interne blootstellingsnormen die in sommige gevallen beschikbaar zijn.

3.2.1 Informatorium Medicamentorum

Het *Informatorium Medicamentorum* is een handboek met gegevens over geneesmiddelen, dat een keer per jaar verschijnt. Het *Informatorium*-bestand wordt twee keer per jaar herzien en op KOMBI/rom uitgegeven. De informatie die per stof beschikbaar is in het *Informatorium Medicamentorum*, is zoveel mogelijk ingedeeld in de volgende rubrieken:

- Stofnaam
- Structuurformule
- Anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) en *defined daily dose* (DDD)-gegevens
- Chemische omschrijving
- Toepassing
- Contra-indicaties
- Dosering
- Bijwerkingen
- Interacties
- Zwangerschap en lactatie
- Kinetiek
- Magistraal

- Bijzonderheden
- Toxicologie
- Product/synoniemen

Bruikbaarheid:

De beschikbare informatie over gevaarlijke eigenschappen van een stof in het *Informatorium Medicamentorum* is voornamelijk kwalitatief en niet bruikbaar voor het opstellen van gevaarscategorieën. De informatie over de therapeutische dosering en kinetiek van de stof is echter kwantitatief.

3.2.2 Productspecifieke informatie: 1B-teksten en FNA-voorschriften

1B-teksten zijn beschikbaar voor alle geregistreerde geneesmiddelen en zijn opgesteld door registratiehouders. De tekst bevat wetenschappelijke productinformatie van een geneesmiddel. Hierin staat de belangrijkste informatie over het geneesmiddel beschreven voor onder andere de voorschrijvende arts en de apotheker. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft op haar website www.cbg-meb.nl een geneesmiddeleninformatiebank waaruit alle 1B-teksten op te vragen zijn. Deze teksten zijn ook terug te vinden op www.repertorium.com. De informatie in de 1B-tekst is vergelijkbaar met, maar doorgaans wat uitgebreider dan, de informatie in het *Informatorium Medicamentorum*.

De informatie die per stof beschikbaar is in 1B-teksten is zoveel mogelijk ingedeeld in de volgende rubrieken:

- Naam van het geneesmiddel
- Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
- Farmaceutische vorm
- Klinische gegevens:
 - Therapeutische indicatie
 - Dosering en wijze van toediening
 - Contra-indicaties
 - Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik
 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie
 - Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding
 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken
 - Bijwerkingen
 - Overdosering
- Farmacologische eigenschappen:
 - Farmacodynamische eigenschappen
 - Farmacokinetische eigenschappen
 - Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
- Farmaceutische gegevens:
 - Lijst van hulpstoffen
 - Gevallen van onverenigbaarheid
 - Houdbaarheid
 - Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag
 - Aard en inhoud van de verpakking
 - Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies
 - Naam en permanent adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen
 - Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen
 - Datum van goedkeuring/herziening van de samenvatting

Bruikbaarheid:

De informatie over gevaarlijke eigenschappen van een stof in een 1B-tekst is kwalitatief en kwantitatief. De kwalitatieve informatie is niet bruikbaar voor categorisatie van stoffen. De

rubrieken over de therapeutische dosering en kinetiek zijn kwantitatief. De rubrieken over bijwerkingen en overdosering bevatten voor sommige stoffen alleen kwantitatieve informatie.

FNA-voorschriften zijn bereidingsvoorschriften voor landelijk gestandaardiseerde apotheekbereidingen. De informatie in deze voorschriften is analoog aan de productspecifieke informatie in de 1B-teksten van geregistreerde geneesmiddelen.

3.2.3 Veiligheidsinformatiebladen (VIB)

Het Veiligheidsinformatieblad (VIB) is een wettelijk verplicht document dat leveranciers bij de eerste aankoop van een gevaarlijk product gratis aan afnemers moeten verstrekken. Het doel van het VIB is de gebruiker te informeren over de mogelijke gezondheids- en milieurisico's die verbonden zijn aan het gebruik van het product.

De informatie die per stof beschikbaar is in een VIB is zoveel mogelijk ingedeeld in de volgende rubrieken:

- Identificatie van het product en van het bedrijf
- Samenstelling en informatie over de bestanddelen
- Gevarenidentificatie
- Eerstehulpmaatregelen
- Brandbestrijdingsmaatregelen
- Maatregelen bij ongewild vrijkomen
- Hantering en opslag
- Blootstellingsbeheersing/Persoonlijke bescherming
- Fysische en chemische eigenschappen
- Stabiliteit en reactiviteit
- Toxicologische informatie
- Ecologische informatie
- Aandachtspunten voor verwijdering
- Informatie over het vervoer
- Informatie over regelgeving
- Overige informatie

Bruikbaarheid:

Een VIB bevat kwalitatieve (niet bruikbaar voor categorisatie) en kwantitatieve informatie over gevaarlijke eigenschappen van een stof. In de rubrieken 'gevarenidentificatie' en 'informatie over regelgeving' zijn, als de toxicologische gegevens van de stof hiertoe aanleiding geven, waarschuwingzinnen (R-zinnen voor toxicologische en fysisch-chemische eigenschappen) opgenomen. Het toekennen van deze waarschuwingzinnen gebeurt meestal op basis van kwantitatieve gegevens. Hiervoor worden meestal de gegevens van de fabrikant van de grondstoffen overgenomen. Deze gegevens kunnen zeer wisselend van kwaliteit zijn. Het is daarom aan te bevelen een toxicoloog in te schakelen bij gerede twijfel aan de adequaatheid van de gegevens.

3.2.4 SZW-lijsten van kankerverwekkende en reprotoxische stoffen

Het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid houdt een lijst bij van stoffen die moeten worden geclassificeerd als 'kankerverwekkend' categorie 1 en 2. Dit volgens de criteria van bijlage VI bij Richtlijn nr. 67/548/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen (PbEG 196).

Deze lijst bestaat uit stoffen en processen die:

- door de EU als zodanig zijn ingedeeld en zijn opgenomen in bijlage I bij Richtlijn 67/548/EEG en bijlage I bij Richtlijn 2004/37/EG, en/of

- door de Commissie Werkgroep van Deskundigen van de Gezondheidsraad zijn geclassificeerd als 'kankerverwekkend'.

Het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid houdt ook een lijst bij van voor de voortplanting giftige stoffen die moeten worden geclassificeerd als 'voor de voortplanting giftig' en/of 'kan schadelijk zijn via borstvoeding'. Dit volgens de criteria van bijlage VI bij Richtlijn nr. 67/548/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen (PbEG 196).

De SZW-lijst van reprotoxische stoffen bevat stoffen die:

- in bijlage I van de Richtlijn 67/548/EEG zijn opgenomen als 'voor de voortplanting giftig' en/of 'kan schadelijk zijn via de borstvoeding', en/of
- door de Commissie 543 'Beoordeling reproductietoxiciteit van stoffen' van de Gezondheidsraad als zodanig zijn geclassificeerd.

Bruikbaarheid:

Deze SZW-lijsten zijn bruikbaar voor de categorisering van gevaarseigenschappen (kankerverwekkende en reprotoxische eigenschappen) van stoffen.

3.2.5 Material Safety Data Sheets

De *Material Safety Data Sheets* van de US Pharmacopoeial Convention komen in het algemeen overeen met VIB's. De informatie die per stof beschikbaar is in deze *Material Safety Data Sheets*, is zoveel mogelijk ingedeeld in de volgende rubrieken:

- Identificatie van het product
- Samenstelling en informatie over de bestanddelen
- Identificatie gevaren voor de gezondheid
- Eerstehulpmaatregelen
- Toxicologische informatie
- Brandbestrijdingsmaatregelen
- Fysische gevaren
- Hantering, opslag en aandachtspunten voor verwijdering
- Blootstellingsbeheersing/persoonlijke bescherming
- Fysische en chemische eigenschappen

Bruikbaarheid:

Een *Material Safety Data Sheet* van de US Pharmacopoeial Convention bevat kwalitatieve informatie (niet bruikbaar voor categorisatie) en beperkte kwantitatieve informatie (therapeutische dosering) die gebruikt kan worden voor categorisatie.

3.2.6 Toxicology, Occupational Medicine and Environmental Series (TOMES)

TOMES is een database met medische informatie en gevaarsinformatie die nodig is voor het veilig omgaan met stoffen op de werkplek. De database is opgebouwd uit drie databases: *MEDITEXT Medical Managements*, *HAZARDTEXT Hazard Managements* en *INFOTEXT*. De database *MEDITEXT Medical Managements* is ontwikkeld voor personen die zich bezighouden met de evaluatie en behandeling van personen die acuut zijn blootgesteld aan industriële chemicaliën. *MEDITEXT*-documenten bevatten de volgende rubrieken:

- Overzicht
- Stofnaam en synoniemen
- Klinische effecten na blootstelling
- Medische surveillance/laboratoriumevaluatie
- Casereports
- Behandeling van blootgestelde personen
- Toxiciteitsrange

- Beschikbare vormen/samenstelling en bronnen
- Farmacologie/toxicologie
- Standaarden en labels
- Fysische en chemische parameters

De database *HAZARTEXT Hazard Managements* bevat informatie over maatregelen die genomen moeten worden als er stoffen vrijkomen bij ongelukken, zoals brand en lekkages. *HAZARTEXT*-documenten bevatten de volgende rubrieken:

- Stofnaam en synoniemen
- Klinische effecten
- Behandeling
- Toxiciteitsrange
- Gegevens over gevaar en management

De database *INFOTEXT* bevat informatie over regelgeving en andere meer algemene informatie over industriële chemicaliën.

Bruikbaarheid:

De databases *MEDITEXT Medical Managements* en *HAZARTEXT Hazard Managements* van TOMES bevatten voornamelijk kwalitatieve informatie op basis waarvan een schema voor categorisatie van stoffen niet gemakkelijk is te ontwikkelen.

3.2.7 Interne blootstellingsnormen

Na inhalatoire blootstelling aan farmacologisch actieve stoffen kunnen schadelijke effecten op de gezondheid optreden. Daarom worden voor stoffen onder meer Maximaal Aanvaarde Concentraties (MAC-waarden) voor de werkplek vastgelegd. Deze zijn terug te vinden in de Nationale MAC-lijst, uitgegeven door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Is er geen MAC-waarde voor een stof, dan is het mogelijk dat bedrijven zelf normen (maximaal toelaatbare concentraties) hanteren voor bepaalde stoffen. Bij blootstelling aan de MAC-waarden en bedrijfsnormen worden geen nadelige gezondheidseffecten verwacht bij werknemers, ook niet na blootstelling gedurende een arbeidsleven lang.

Bruikbaarheid:

Het is mogelijk om MAC-waarden en bedrijfsnormen ook te gebruiken als indicator voor gevaar van farmacologisch actieve stoffen.

3.3 Literatuuronderzoek naar bestaande categorisaties op basis van gevaarlijke stoffeigenschappen

De informatie die nodig is om stoffen te categoriseren op basis van gevaarlijke eigenschappen is gezocht door middel van een literatuuronderzoek op internet in de database TOXNET en via de zoekmachine Google. De volgende trefwoorden werden gebruikt (verschillende combinaties):

- safe handling practices
- control
- (hazardous) substances
- pharmaceuticals
- categorization/grading
- classification
- criteria
- matrix
- toxicological

- physical-chemical

Met behulp van het literatuuronderzoek werden twee categorisatieschema's gevonden (Naumann et al., 1996 en Brooke, 1998). In het schema van Naumann wordt onder andere de farmacologische potentie (werkzaamheid) van de stof als indicator voor gevaar gebruikt. Brooke beschrijft de *COSHH* (Control of Substances Hazardous to Health) *Essentials*, een categorisatieschema waarin stoffen worden geclassificeerd op basis van waarschuwingsszinnen voor toxicologische eigenschappen.

Onlangs is een rapport verschenen (ECETOC, 2004) waarin naast het *COSHH Essentials*-schema nog enkele schema's voor categorisatie van stoffen op basis van waarschuwingsszinnen voor toxicologische eigenschappen worden besproken. Omdat de categorieën van deze schema's in grote lijnen overeenkomen met die van het *COSHH Essentials*-categorisatieschema zullen deze schema's niet verder worden besproken.

3.4 Ontwerp categorisatieschema op basis van de beschikbare informatie

Stoffen hebben verschillende effecten op de gezondheid. De ene stof heeft een ernstiger effect dan de andere. De informatie over toxicologische gevaren (*hazard*) van een stof kan op verschillende manieren worden gepresenteerd en is te vinden in verschillende informatiebronnen. Meestal is interpretatie van experts en *expert judgement* vereist om op basis van de beschikbare gegevens conclusies te kunnen trekken over het humane gevaar.

Om inzicht te krijgen in de gevaren van de stoffen waarmee in apotheken wordt gewerkt, is het nodig een generiek systeem te ontwerpen voor de categorisatie van gevaar op basis van toxicologische, farmacologische en/of fysisch-chemische eigenschappen van stoffen. Voor een eenduidige indeling van stoffen in verschillende gevaarscategorieën onder de gebruikers, is een eenvoudige en transparante benadering nodig op basis van de informatiebronnen die beschikbaar zijn in apotheken.

Op basis van de analyse van de beschikbare bronnen en op basis van het literatuuronderzoek zijn de volgende indicatoren voor gevaar gebruikt voor het opzetten van een categorisatieschema:

- therapeutische doseringen (farmacologische potentie)
- toxicologische eigenschappen (op basis van het EU-gevaarsclassificatiesysteem van waarschuwingsszinnen en/of op basis van de SZW-lijsten)
- fysisch-chemische eigenschappen (op basis van het EU-gevaarsclassificatiesysteem van waarschuwingsszinnen)
- MAC-waarden en bedrijfsnormen

Er wordt vanuit gegaan dat alle relevante beschikbare informatie over de mogelijke gevaren van stoffen juist en volledig vermeld staat in de bronnen.

Op basis van de vier beschikbare indicatoren van 'gevaar' is een schema ontwikkeld voor categorisatie van stoffen (Tabel 7). Dit schema heeft vijf categorieën, oplopend van categorie 1 voor relatief ongevaarlijke stoffen tot categorie 5 voor relatief erg gevaarlijke stoffen. Voor elke stof is de indicator die de hoogste categorie oplevert bepalend voor de gevaarsindeling.

3.4.1 Therapeutische doseringen

De therapeutische doseringen zijn te vinden in het *Informatorium Medicamentorum*, in de 1B-teksten en in de *Material Safety Data Sheets* van de US Pharmacopoeial Convention.

De vijf verschillende categorieën voor therapeutische doseringen (farmacologische potentie) zijn gebaseerd op Naumann et al. (1996). De laagste gespecificeerde therapeutische dosering (mg/dag) voor volwassenen bepaalt de indeling van het geneesmiddel.

Bij sommige farmaca (met name uit de groepen antimycotica en antibiotica) is de therapeutische dosering in de eerste plaats gerelateerd aan de werking op micro-organismen en niet aan de werking op de mens. In zulke gevallen is de therapeutische dosering geen goede referentiewaarde voor de toxiciteit. Aangezien de gerapporteerde bijwerkingen echter kunnen optreden bij deze therapeutische dosering, wordt deze dosering wel gebruikt voor categorisatie.

Farmaceutisch actieve stoffen worden toegediend via verschillende routes. Voor sommige van deze stoffen zijn meerdere toedieningsroutes gespecificeerd. Blootstelling in apotheken zal voornamelijk gebeuren via de inhalatoire en dermale route. Opgemerkt dient te worden dat de therapeutische of toxische dosering via een andere route dan de dermale en/of inhalatoire route niet altijd een goede voorspeller zal zijn van de dermale en/of inhalatoire therapeutische of toxische dosering.

De therapeutische en toxische dosering van een stof via de dermale en/of inhalatoire route kan verschillen van de therapeutische en toxische dosering voor andere toedieningsroutes. Een oorzaak hiervoor kan bijvoorbeeld zijn dat er tussen toedieningsroutes verschil bestaat in absorptie en/of metabolisme van de stof. Echter, bij het ontbreken van specifieke kwantitatieve gegevens per stof wordt voor categorisatie uitgegaan van volledige beschikbaarheid van de stof na toediening via elke route. Ook wordt ervan uitgegaan dat er geen overige routespecifieke verschillen in kinetiek van stoffen bestaan (bijvoorbeeld in verdeling en uitscheiding). Op basis van deze aannames geldt voor farmaceutisch actieve stoffen waarvoor therapeutische doseringen voor verschillende routes gespecificeerd zijn, dat deze stoffen ingedeeld moeten worden op basis van de laagste therapeutische dosering.

Therapeutische doseringen die niet zijn uitgedrukt in mg/dag moeten worden omgerekend.

- Therapeutische doseringen uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht kunnen worden omgerekend uitgaande van een lichaamsgewicht voor volwassenen van 70 kg.
- Therapeutische doseringen uitgedrukt in ml/kg lichaamsgewicht kunnen worden omgerekend uitgaande van een pragmatische dichtheid van 1 g/ml voor alle stoffen (dus 1 ml = 1 g) en een lichaamsgewicht voor volwassenen van 70 kg.
- Therapeutische doseringen uitgedrukt in mg/ml en mg/g (bijvoorbeeld dermale doseringen: geïmpregneerd verband) kunnen worden omgerekend als het aantal ml of g per dag dat nodig is voor de therapeutische werking bekend is.
- Therapeutische doseringen uitgedrukt in mg/m² lichaamsoppervlak kunnen worden omgerekend als de oppervlakte van het lichaamsoppervlak dat blootgesteld moet worden bekend is.

3.4.2 Toxicologische eigenschappen

Basis: het EU-gevaarsclassificatiesysteem van waarschuwingssymbolen en/of de SZW-lijsten.

De waarschuwingssymbolen voor toxicologische eigenschappen zijn te vinden in rubriek 3 en 15 van de VIB's (in Appendix I van deze rapportage zijn alle waarschuwingssymbolen en combinaties van waarschuwingssymbolen opgenomen). Voor stoffen met meerdere waarschuwingssymbolen geldt dat de waarschuwingssymbool die tot de hoogste gevaarsklasse leidt bepalend is voor de indeling van de stof.

De indeling zoals voorgesteld in het *COSHH Essentials*-categorisatieschema (Brooke, 1998) is als uitgangspunt gebruikt voor de categorisering van waarschuwingssymbolen voor toxicologische eigenschappen. Deze bestaande indeling is geëvalueerd en aangepast aan de 29ste aanpassing aan de vooruitgang van de techniek (Richtlijn 2004/73/EG), zodat ook de meest recente wijzigingen en aanvullingen uit de EU-richtlijnen zijn meegenomen.

De toekenning van waarschuwingssymbolen voor toxicologische eigenschappen aan stoffen en preparaten is gebaseerd op goed gedefinieerde criteria in de EU. Alle relevante toxicologische

eindpunten worden meegenomen in dit classificatiesysteem. Toxicologische waarschuwingssinnen worden toegekend op basis van de vastgestelde of soms voorspelde gevaarlijke eigenschappen van een stof en worden gebruikt om de aard van het gezondheidsgevaar aan te geven, bijvoorbeeld irritatie, systemische toxiciteit of kanker. De waarschuwingssinnen geven aan of het gezondheidsgevaar gerelateerd is aan een effect dat na eenmalige blootstelling kan optreden, of na herhaalde (dagelijkse) blootstelling. Veel waarschuwingssinnen die gebruikt worden voor toxiciteit na eenmalige of herhaalde blootstelling zijn gerelateerd aan toxicologische effecten die gekarakteriseerd kunnen worden in termen van drempelwaarde en potentie. Andere waarschuwingssinnen worden toegepast op basis van potentieel ernstige gezondheidseffecten waarvoor een drempelwaarde meestal niet is af te leiden (bijvoorbeeld R40, R42 en R46). De waarschuwingssinnen geven daarnaast aan welke blootstellingsroute relevant is; oraal, dermaal, inhalatoir of een combinatie van routes.

De toekenning van elke waarschuwingssin aan een van de categorieën 1-5 is gebaseerd op:

- het relatieve niveau van blootstelling waarbij toxische effecten zullen optreden, met andere woorden de potentie van de stof in relatie tot een bepaald toxicologisch eindpunt;
- de vraag of het toxicologische eindpunt een te bepalen drempelwaarde heeft en dus een potentieel te bepalen veiligheidsniveau. Leverschade na herhaalde blootstelling aan een stof zal meestal worden veroorzaakt vanaf een bepaalde dosering, ofwel drempelwaarde (categorie 3 of 4), terwijl er voor bijvoorbeeld genotoxiciteit in het algemeen geen drempelwaarde bestaat (categorie 5);
- de ernst van het gezondheidkundige effect. Carcinogeniteit en ontwikkelingseffecten (categorie 4 en 5) worden als ernstiger beschouwd dan bijvoorbeeld oogirritatie (categorie 3). Ernstige luchtwegallergie kan tot levensbedreigende effecten leiden, in tegenstelling tot huidallergie en daarom wordt luchtwegallergie (R42; categorie 5) in het algemeen als een ernstiger effect beschouwd dan huidallergie (R43; categorie 3);
- de reversibiliteit van de effecten. Irritatie van de huid en ogen is bijvoorbeeld reversibel (categorie 3), terwijl mutagene effecten irreversibel zijn (categorie 5).

De 'additionele' waarschuwingssinnen van het EU-classificatiesysteem (R29, R31, R32, R33, R64) staan niet vermeld in het categorisatieschema, omdat deze waarschuwingssinnen altijd voorkomen in combinatie met een of meer andere waarschuwingssinnen voor toxicologische eigenschappen.

De SZW-lijsten bevatten stoffen die als kankerverwekkend en/of reprotoxisch zijn beoordeeld. Het voorkomen van deze stoffen op deze lijsten is eveneens gebaseerd op goed gedefinieerde criteria. Een stof die op de lijst met kankerverwekkende stoffen voorkomt wordt ingedeeld in categorie 5, waarin ook de R-zinnen R45 (carc. cat. 1 en 2) en R49 zijn ingedeeld. Een stof die op de lijst met reprotoxische stoffen voorkomt wordt ingedeeld in categorie 4, waarin ook de R-zinnen R60 (repro cat. 1 en 2), R61 (repro cat. 1 en 2), R62 (repro cat. 3) en R63 (repro cat. 3), zijn ingedeeld.

3.4.3 Fysisch-chemische eigenschappen

Basis: het EU-classificatiesysteem van waarschuwingssinnen.

De waarschuwingssinnen voor fysisch-chemische eigenschappen zijn te vinden in rubriek 3 en 15 van de VIB's (in Appendix I van deze rapportage zijn alle waarschuwingssinnen en combinaties van waarschuwingssinnen opgenomen). Voor stoffen met meerdere waarschuwingssinnen geldt dat de waarschuwingssin die tot de hoogste gevaarsklasse leidt bepalend is voor de gevaarsklasse van de stof.

Er is geen wetenschappelijk onderbouwd categorisatiesysteem gevonden om waarschuwingssinnen voor fysisch-chemische eigenschappen in te delen. De toekenning van waarschuwingssinnen voor fysisch-chemische eigenschappen aan stoffen en preparaten is gebaseerd op goed gedefinieerde criteria in de EU. Met deze waarschuwingssinnen worden de potentiële effecten op de gezondheid van de mens voor de volgende fysisch-chemische eigenschappen beoordeeld:

- ontplofbaarheid;
- ontvlambaarheid;
- oxiderend vermogen;
- reactiviteit met water.

De gehanteerde indeling is gebaseerd op het gegeven dat verschillende waarschuwingssinnen een duidelijk verschil in mate van gevaar aangeven. De hoogste indelingscategorie voor fysisch-chemische eigenschappen is categorie 3. In deze categorie zijn ook de volgende toxicologische effecten ingedeeld: irritatie van de luchtwegen, (ernstige) brandwonden, overgevoeligheid van de huid en ernstig oogletsel.

3.4.4 MAC-waarden en bedrijfsnormen

Een arbitraire categorie-indeling is gemaakt voor MAC-waarden en bedrijfsnormen op basis van de biologische activiteit van stoffen en de aard van de ingeschatte effecten. Deze indeling is gebaseerd op interne waarden ($\mu\text{g}/\text{dag}$). MAC-waarden en sommige bedrijfsnormen representeren een externe concentratie. Deze externe concentraties kunnen naar interne waarden worden omgerekend, uitgaande van een volledige beschikbaarheid na blootstelling via de inhalatoire route en een inhalatievolume van 10 m^3 voor een achturige werkdag.

3.4.5 Voorbeelden gevaar bepalen volgens het categorisatieschema

Voorbeeld 1

Acetylsalicylzuur heeft verschillende toepassingen. De laagste gespecificeerde dagdosis is 30 mg/dag bij de toepassing secundaire profylaxe na TIA of niet-invaliderend herseninfarct zonder boezemfibrilleren (*Informatorium Medicamentorum*). Acetylsalicylzuur is geclassificeerd met de waarschuwingsszin R22, schadelijk bij opname door de mond (VIB). Op basis van de dagdosis van 30 mg/dag en de classificatie met de waarschuwingsszin R22 wordt acetylsalicylzuur ingedeeld in categorie 2.

Voorbeeld 2

Atropine heeft verschillende toepassingen. Voor de verschillende toepassingen en verschillende toedieningsroutes wordt als laagste gespecificeerde dagdosis voor volwassenen 2 mg vermeld (*Informatorium Medicamentorum*). Atropine is geclassificeerd met de waarschuwingssinnen R26/R28, zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond. Op basis van de therapeutische dosering wordt atropine ingedeeld in categorie 3. De waarschuwingssinnen R26/28 leiden echter tot indeling in een hogere categorie (categorie 4). Daarom wordt atropine ingedeeld in categorie 4.

Voorbeeld 3

De orale en intramusculaire dagdosis van isoniazide (therapeutische of profylactische behandeling van tuberculose) bedraagt 4-8 mg/kg lichaamsgewicht per dag (*Informatorium Medicamentorum*). Uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg wordt een dagdosis van 280 mg ($4 \text{ mg}/\text{kg} \cdot 70 \text{ kg}$) berekend (categorie 1). In het FNA-voorschrift van isoniazide wordt vermeld dat de stof als verdacht carcinogeen wordt beschouwd: er is beperkt bewijs dat isoniazide carcinogeen is bij dieren en er is onvoldoende bewijs dat isoniazide carcinogeen is bij de mens. Om de gevaarscategorie van Isoniazide te bepalen is het aan te bevelen een expert in te schakelen voor nadere bestudering van de gegevens over carcinogeniteit.

Voorbeeld 4

De cutane dagdosis van miconazol voor de behandeling van huidmycosen veroorzaakt door dermatofyten en candidasoorten bedraagt 20 mg 1-2 x per dag, in crème of zalf (*Informatorium Medicamentorum*). Als er 2 g zalf per keer opgebracht wordt (aanname) bedraagt de dagdosis 40 mg ($20 \text{ mg/g} * 1 * 2 \text{ g}$). Er is geen informatie over de classificatie van miconazol met waarschuwingssinnen. Op basis van de dagdosis wordt miconazol ingedeeld in categorie 2.

Voorbeeld 5

Mercaptopurine wordt gebruikt voor de behandeling van leukemie en chronische inflammatoire darmziekte (*Informatorium Medicamentorum*). De volgende dagelijkse doseringen kunnen worden berekend:

- leukemie dagdosis voor volwassenen: $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag} * 2 \text{ m}^2$ (aanname voor totale lichaamsoppervlakte van een volwassene) = 100 mg/dag;
- chronische inflammatoire darmziekte: dagdosis voor volwassenen: 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag * 70 kg = 70 mg/dag.

Mercaptopurine is geclassificeerd met de waarschuwingssinnen R25, vergiftig bij opname door de mond en R68, onherstelbare effecten zijn niet uitgesloten. Op basis van de therapeutische doseringen wordt mercaptopurine ingedeeld in categorie 2. De waarschuwingsszin R68 leidt echter tot indeling in een hogere categorie (categorie 5). Daarom wordt mercaptopurine ingedeeld in categorie 5.

3.5 Verantwoording

Om inzicht te krijgen in de gevaren van de stoffen waarmee wordt gewerkt in apotheken, is het nodig een generiek systeem op te zetten voor de categorisatie van gevaar van stoffen op basis van toxicologische, farmacologische en/of fysisch-chemische eigenschappen. Het schema voor categorisatie van stoffen is weergegeven in Tabel 7. Dit schema is gebaseerd op intrinsieke toxische eigenschappen van stoffen. Het systeem houdt geen rekening met blootstelling (zie hoofdstuk 2) en beheersmaatregelen.

Het generieke systeem is inherent conservatief, omdat er voor de vaststelling van de gevaarseigenschappen van een bepaalde farmaceutische actieve stof verschillende, deels overlappende, bronnen worden gebruikt. Voor stoffen met meerdere therapeutische doseringen en/of waarschuwingssinnen geldt dat de therapeutische dosering of waarschuwingsszin die tot de hoogste gevaarscategorie leidt, bepalend is voor de indeling. In de praktijk zal in apotheken vaak met verschillende stoffen tegelijk worden gewerkt. In zulke situaties dient voor classificatie uitgegaan te worden van de stof die de hoogste gevaarsklasse heeft. De informatie in een VIB is secundair (overgenomen van de fabrikant) en is van zeer wisselende kwaliteit. Het is aan te bevelen om een expert in te schakelen bij gerede twijfel over de adequaatheid van deze informatie.

Zoals vermeld zijn er voor farmaceutisch actieve stoffen verschillende toedieningsroutes van therapeutische doseringen. Voor sommige farmaceutisch actieve stoffen zijn meerdere toedieningsroutes gespecificeerd. Blootstelling in apotheken zal voornamelijk gebeuren via de inhalatoire en dermale route. De therapeutische of toxische dosering via een andere route zal niet altijd een goede voorspeller zijn van de dermale en/of inhalatoire therapeutische of toxische dosering. Zo kunnen zich tussen verschillende toedieningsroutes verschillen voordoen in absorptie en/of metabolisme van een stof. Deze verschillen kunnen er bijvoorbeeld toe leiden dat na orale toediening de systemische beschikbaarheid van de actieve component (moederstof of metaboliet) lager is dan na toediening via een andere route; daardoor moet voor eenzelfde therapeutische of toxische werking een hogere dosis aangeboden worden voor de orale route dan bij toediening via een andere route. Dit kan ertoe leiden dat een stof op basis van de orale therapeutische dosis in een lagere categorie wordt ingedeeld (vanwege de relatief hoge orale

therapeutische dosering) dan wanneer de therapeutische en toxische dosis van de stof via dermale of inhalatoire toediening in overweging wordt genomen. Echter, nuancering van het classificatieschema op basis van mogelijke routespecifieke verschillen wordt niet wenselijk geacht in verband met de complexiteit van het systeem.

Zijn er geen waarschuwingssignalen voor een stof, dan kan dit inhouden dat de mogelijke fysisch-chemische en toxicologische eigenschappen goed zijn onderzocht en niet leiden tot classificatie. Het kan echter ook betekenen dat er weinig of niets bekend is over de fysisch-chemische en toxicologische eigenschappen van de stof. Op basis van de informatie in het VIB kan geen onderscheid worden gemaakt tussen deze twee situaties. Als er daarnaast ook geen therapeutische dosering, MAC-waarde of bedrijfsnorm bekend is van een stof, is indeling in het categorisatieschema op basis van de voorgestelde gevaarsindicatoren niet mogelijk.

Een oplossing zou zijn om deze stoffen in te delen in de hoogste categorie (5). Hierbij moet de vraag gesteld worden hoe redelijk dat zou zijn. Voor bepaalde stoffen zal er geen informatie over de bovenstaande indicatoren zijn omdat deze stoffen geen toxische eigenschappen hebben. Daarom wordt voorgesteld om de stoffen waarvoor geen van de genoemde gevaarsindicatoren wordt gegeven in te delen in de laagste gevaarscategorie (1), tenzij er gegevens zijn die gerede twijfel oproepen over de toxicologische eigenschappen, bijvoorbeeld in informatie over stoffen met een vergelijkbare structuur. Het is aan te bevelen om in dergelijke situaties een expert in te schakelen.

3.6 Aanpassingen ten opzichte van versie 1 van dit rapport

Om het gevaarsclassificatieschema beter geschikt te maken voor toepassing in de risicomatrix en het draagvlak voor dit model te vergroten, zijn enkele aanpassingen gedaan.

Aan het gevaarsclassificatieschema is de zwangerschaps categorie als parameter toegevoegd. Deze categorie wordt in de apothekersbranche gebruikt als indicatie van de effecten die een stof kan hebben op de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de ongeboren vrucht. De zwangerschaps categorieën B3, C, D en X komen overeen met R61 of R63 en zijn daarom ook in klasse 4 opgenomen. Er zijn stoffen die een zwangerschaps categorie hebben, maar er worden geen nieuwe toegekend.

Daarnaast is, om de bruikbaarheid van het schema te vergroten, de grenswaarde van 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (de MAC-waarde voor respirabel stof) toegevoegd aan klasse 1 en zijn de grenzen van klasse 2 daarop aangepast.

Tabel 7. Schema gevaarscategorieën

Criterium	Categorie (gevaarsklasse) ¹				
	1	2	3	4	5
Therapeutische dosering (mg/dag)	>100	>10-100	0.1-10	<0.1	<0.1
MAC-waarde of bedrijfsnorm (µg/m ³)	>5.000	>1.000-5.000	>10-1000	>1-10	≤1
Acute toxiciteit	R65, R67	R20, R20/21, R20/21/22, R20/22, R21, R21/22, R22	R23, R23/24, R23/24/25, R23/25, R24, R24/25, R25 R68/20, R68/20/21, R68/20/21/22, R68/20/22, R68/21, R68/21/22, R68/22	R26, R26/27, R26/27/28, R26/28, R27, R27/28, R28 R39/23, R39/23/24, R39/23/24/25, R39/23/25, R39/24, R39/24/25, R39/25	R39/26, R39/26/27, R39/26/27/28, R39/26/28, R39/27, R39/27/28, R39/28
Irritatie (huid, luchtwegen en/of ogen)	R36, R36/38, R38, R66		R34, R35, R37, R36/37, R36/37/38, R37/38, R41		
Sensibilisatie (huid en/of luchtwegen)			R43		R42, R42/43
Chronische toxiciteit			R48/20, R48/20/21, R48/20/21/22, R48/20/22, R48/21, R48/21/22, R48/22	R48/23, R48/23/24, R48/23/24/25, R48/23/25, R48/24, R48/24/25, R48/25	
Mutageniteit					R46 (muta. cat. 1 en 2), R68 (muta. cat. 3)
Carcinogeniteit				R40 (carc. cat. 3)	R45 (carc. cat. 1 en 2), R49, Stof vermeld op SZW-lijst met kanker-verwekkende stoffen

Criterium	Categorie (gevaarsklasse) ¹				
	1	2	3	4	5
Reproductietoxiciteit				R60 (repro cat. 1 en 2), R61 (repro cat. 1 en 2), R62 (repro cat. 3), R63 (repro cat. 3), Stof vermeld op SZW-lijst met reprotoxische stoffen Zwangerschapscatego- rieën B3, C, D, X	
Ontvlambaarheid	R10	R11, R15, R17, R18, R30, R15/29	R12		
Exploderende eigenschappen		R1, R2, R5, R6, R16, R19, R44	R3, R4		
Oxiderende eigenschappen			R7, R8, R9		
Reactiviteit met water			R14, R14/15		

¹ Over de R-zinnen (waarschuwingzinnen) moet worden opgemerkt dat ervan wordt uitgegaan dat de classificatie (toekenning van R-zinnen met, indien relevant, concentratiegrenzen) van de stof zoals beschreven in het VIB, conform Annex I is van Richtlijn 67/548/EEG van de Commissie na de 29-ste aanpassing aan de vooruitgang van de techniek (Richtlijn 2004/73/EG); of, indien niet met concentratiegrenzen gespecificeerd in deze richtlijn, conform Richtlijn 1999/45/EG.

4. Conclusie

Deze studie heeft meer inzicht gegeven in de range van blootstellingsniveaus die kunnen optreden tijdens kleinschalige geneesmiddelenbereiding in de apotheek. Hiermee wordt een leemte opgevuld, aangezien vergelijkbare meetstudies niet in de literatuur konden worden teruggevonden. De blootstellingsvariatie is groot voor zowel inhalatoire blootstelling (0.13 µg/m³ tot 2626 µg/m³) als dermale blootstelling (4.77 µg tot 166 milligram). De factoren ventilatie, fysische verschijningsvorm en hoeveelheid stof hebben een significante invloed op de blootstellingsniveaus. Op basis van deze resultaten is een gestroomlijnde beslisboom voor blootstellingscategorisatie ontwikkeld, die goed kan discrimineren tussen situaties met lage, intermediaire en hoge blootstellingsniveaus. Daarnaast is op basis van arbeidshygiënische gronden een klasse 'zeer laag' toegevoegd.

In deze rapportage is bovendien een generiek categorisatieschema beschreven voor gevaar van geneesmiddelen. Dit schema onderscheidt vijf gevaarsklassen op basis van de inherente fysisch-chemische, toxicologische en farmacologische eigenschappen van een stof. Opgemerkt moet worden dat deze categorisatie de potentiële effecten van een stof weergeeft en geen informatie geeft over gezondheidsrisico's. Of er sprake is van een risico van gezondheidsschade bij werknemers is namelijk afhankelijk van twee factoren: het gevaar van de stof en de mate van blootstelling aan de stof.

5. Aanbevelingen

Twee aspecten van het ontwikkelde blootstellingsmodel maken nader onderzoek noodzakelijk:

- In deze studie zijn relatief weinig metingen uitgevoerd tijdens werkzaamheden in de veiligheidswerkbank, zodat er nog onvoldoende inzicht bestaat in het beschermende effect van deze vorm van lokale ventilatie. Om een valide beeld te krijgen van de blootstelling bij de veiligheidswerkbank zijn aanvullende metingen nodig tijdens werkzaamheden met grote hoeveelheden vaste stof.
- Aan het blootstellingsmodel is op arbeidshygiënische gronden een categorie 'zeer laag' toegevoegd. Om deze categorie te valideren is het noodzakelijk metingen uit te voeren tijdens situaties die waarschijnlijk in deze categorie vallen, zoals het werken met vloeistoffen in een veiligheidswerkbank of het werken in een isolator.

6. Referenties

Brooke IM. *A UK scheme to help small firms control health risks from chemicals: toxicological considerations*. Ann Occup Hyg. 1998; 42(6):377-90.

CBG (lopende jaargang). IB-teksten (<http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>).

ECETOC (2004). *Targeted Risk Assessment. Technical Report No. 93*. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, Belgium.

Guest I, Newton D. *Industrial hygiene in the pharmaceutical industry*. Occupational Medicine: State of the Art Reviews. 1997;12:81-94.

Hornung RW, Herrick RF, Stewart PA, e.a.. *An experimental design approach to retrospective exposure assessment*. Am Ind Hyg Assoc J 1996;57:251-256.

Kromhout H, Fransman W, Vermeulen R, Roff M, van Hemmen JJ. *Variability of task-based dermal exposure measurements from a variety of workplaces*. Ann Occup Hyg 2004;3:187-196.

Micromedex. *Material Safety Data Sheets van de US Pharmacopoeial Convention* (<http://www.micromedex.com>).

Micromedex. *Toxicology, Occupational Medicine and Environmental Series (TOMES)* (<http://www.micromedex.com>).

Naumann BD, Sargent EV, Starkman BS, Fraser WJ, Becker GT, Kirk GD. *Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients*. Am Ind Hyg Assoc J 1996;57:33-42.

Stichting Veiligheidsinformatiebladen VIB-Farma.

SZW (2005a). *SZW-lijst van kankerverwekkende stoffen en processen* (http://docs.szw.nl/pdf/4/2005/4_2005_1_8912.pdf).

SZW (2005b). *Niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen* (http://docs.szw.nl/pdf/4/2005/4_2005_1_8914.pdf).

Tijssen SCHA, Ebben MG, Houben GF, Breimer A, Marquart J. *Risicoschatting en beperking van de blootstelling bij de bereiding van geneesmiddelen in de apotheek. Fase A: haalbaarheid om te komen tot een opzet van een model*. TNO-rapport, V4779, Zeist, 2002.

Tielemans ELJP, Gerritsen-Ebben MG. *Schatten en beperken van blootstelling tijdens kleinschalige bereidingen van geneesmiddelen*. TNO-rapport, V5449, Zeist, 2003.

Tielemans E, Groenewold M, Schaafsma G, De Heer C, Rijnders E, De Vreede S. *Risico's tijdens het bereiden van geneesmiddelen in de apotheek. Methodieken voor categorisatie van blootstelling en gevaar*. TNO-rapport, V6288|1, Stichting Bedrijfsfonds Apotheken, Nieuwegein, Nederland, april 2005.

Vreede de JAF, Links IHM, Groenewold M. *Inhalatoire en dermale blootstelling tijdens het kleinschalig bereiden van geneesmiddelen in apotheken: een veldstudie*. TNO-protocol, P5981, Zeist, 2004.

Vaes WHJ. *Validatie van de bepaling van riboflavine en pyridoxine HCL in luchtfilters en handschoenen van katoen*. TNO-rapport, V5532, Zeist, 2004.

Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp). *Informatorium Medicamentorum*.
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KPMG), 's Gravenhage,
lopende jaargang.

Appendix I

Aard van de bijzondere gevaren toegeschreven aan gevaarlijke stoffen en preparaten (Annex III van Richtlijn 67/548/EEC van de Commissie na de 29ste aanpassing aan de vooruitgang van de techniek (Richtlijn 2004/73/EG).

Afzonderlijke R-zinnen:

- R1: In droge toestand ontplofbaar.
- R2: Ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.
- R3: Ernstig ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.
- R4: Vormt met metalen zeer gemakkelijk ontplofbare verbindingen.
- R5: Ontploffingsgevaar door verwarming.
- R6: Ontplofbaar met en zonder lucht.
- R7: Kan brand veroorzaken.
- R8: Bevordert de ontbranding van brandbare stoffen.
- R9: Ontploffingsgevaar bij menging met brandbare stoffen.
- R10: Ontvlambaar.
- R11: Licht ontvlambaar.
- R12: Zeer licht ontvlambaar.
- R14: Reageert heftig met water.
- R15: Vormt zeer licht ontvlambaar gas in contact met water.
- R16: Ontploffingsgevaar bij menging met oxiderende stoffen.
- R17: Spontaan ontvlambaar in lucht.
- R18: Kan bij gebruik een ontvlambaar/ontplofbaar damp-luchtmengsel vormen.
- R19: Kan ontplofbare peroxiden vormen.
- R20: Schadelijk bij inademing.
- R21: Schadelijk bij aanraking met de huid.
- R22: Schadelijk bij opname door de mond.
- R23: Vergiftig bij inademing.
- R24: Vergiftig bij aanraking met de huid.
- R25: Vergiftig bij opname door de mond.
- R26: Zeer vergiftig bij inademing.
- R27: Zeer vergiftig bij aanraking met de huid.
- R28: Zeer vergiftig bij opname door de mond.
- R29: Vormt vergiftig gas in contact met water.
- R30: Kan bij gebruik licht ontvlambaar worden.
- R31: Vormt vergiftige gassen in contact met zuren.
- R32: Vormt zeer vergiftige gassen in contact met zuren.
- R33: Gevaar voor cumulatieve effecten.
- R34: Veroorzaakt brandwonden.
- R35: Veroorzaakt ernstige brandwonden.
- R36: Irriterend voor de ogen.
- R37: Irriterend voor de ademhalingswegen.
- R38: Irriterend voor de huid.
- R39: Gevaar voor ernstige onherstelbare effecten.
- R40: Carcinogene effecten zijn niet uitgesloten.
- R41: Gevaar voor ernstig oogletsel.
- R42: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing.
- R43: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid.
- R44: Ontploffingsgevaar bij verwarming in afgesloten toestand.
- R45: Kan kanker veroorzaken.

- R46: Kan erfelijke genetische schade veroorzaken.
- R48: Gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling.
- R49: Kan kanker veroorzaken bij inademing.
- R50: Zeer giftig voor in het water levende organismen.
- R51: Giftig voor in het water levende organismen.
- R52: Schadelijk voor in het water levende organismen.
- R53: Kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- R54: Giftig voor planten.
- R55: Giftig voor dieren.
- R56: Giftig voor bodemorganismen.
- R57: Giftig voor bijen.
- R58: Kan in het milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- R59: Gevaarlijk voor de ozonlaag.
- R60: Kan de vruchtbaarheid schaden.
- R61: Kan het ongeboren kind schaden.
- R62: Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid.
- R63: Mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind.
- R64: Kan schadelijk zijn via de borstvoeding.
- R65: Schadelijk: kan longschade veroorzaken na verslikken.
- R66: Herhaalde blootstelling kan een droge of een gebarsten huid veroorzaken.
- R67: Dampen kunnen slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.
- R68: Onherstelbare effecten zijn niet uitgesloten.

Combinaties van R-zinnen:

- R14/15: Reageert heftig met water en vormt daarbij zeer ontvlambaar gas.
- R15/29: Vormt giftig en zeer ontvlambaar gas in contact met water.
- R20/21: Schadelijk bij inademing en bij aanraking met de huid.
- R20/22: Schadelijk bij inademing en opname door de mond.
- R20/21/22: Schadelijk bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
- R21/22: Schadelijk bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
- R23/24: Giftig bij inademing en bij aanraking met de huid.
- R23/25: Giftig bij inademing en opname door de mond.
- R23/24/25: Giftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
- R24/25: Giftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
- R26/27: Zeer giftig bij inademing en bij aanraking met de huid.
- R26/28: Zeer giftig bij inademing en opname door de mond.
- R26/27/28: Zeer giftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
- R27/28: Zeer giftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
- R36/37: Irriterend voor de ogen en de ademhalingswegen.
- R36/38: Irriterend voor de ogen en de huid.
- R36/37/38: Irriterend voor de ogen, de ademhalingswegen en de huid.
- R37/38: Irriterend voor de ademhalingswegen en de huid.
- R39/23: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.
- R39/24: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.
- R39/25: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.
- R39/23/24: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.
- R39/23/25: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.
- R39/24/25: Giftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.

- R39/23/24/25: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- R39/26: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.
- R39/27: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.
- R39/28: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.
- R39/26/27: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.
- R39/26/28: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.
- R39/27/28: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- R39/26/27/28: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- R42/43: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing of contact met de huid.
- R48/20: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.
- R48/21: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid.
- R48/22: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij opname door de mond.
- R48/20/21: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en aanraking met de huid.
- R48/20/22: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en opname door de mond.
- R48/21/22: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- R48/20/21/22: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- R48/23: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.
- R48/24: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid.
- R48/25: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij opname door de mond.
- R48/23/24: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en aanraking met de huid.
- R48/23/25: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en opname door de mond.
- R48/24/25: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- R48/23/24/25: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- R50/53: Zeer vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- R51/53: Vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- R52/53: Schadelijk voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- R68/20: Schadelijk: bij inademing zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- R68/21: Schadelijk: bij aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- R68/22: Schadelijk: bij opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- R68/20/21: Schadelijk: bij inademing en aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

- R68/20/22: Schadelijk: bij inademing en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- R68/21/22: Schadelijk: bij aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- R68/20/21/22: Schadelijk: bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.