

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA



PARTE PRIMA

Roma - Giovedì, 21 luglio 2005

SI PUBBLICA TUTTI
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

La Gazzetta Ufficiale, oltre alla Serie generale, pubblica quattro Serie speciali, ciascuna contraddistinta con autonoma numerazione:

- 1^a Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2^a Serie speciale: Comunità europee (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3^a Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4^a Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 30 maggio 2005, n. 140.

Attuazione della direttiva 2003/9/CE che stabilisce norme minime relative all'accoglienza dei richiedenti asilo negli Stati membri Pag. 3

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'economia e delle finanze

DECRETO 6 luglio 2005.

Modificazione della graduatoria delle concessioni per la gestione delle sale destinate al gioco del Bingo per la provincia di Messina, di cui al decreto 11 luglio 2001 e successive modificazioni Pag. 13

DECRETO 6 luglio 2005.

Revoca della concessione n. 144/T1/04, dell'11 maggio 2004, per la gestione della sala destinata al gioco del Bingo, nei confronti della «Bingo Re S.r.l.», in Roma Pag. 14

Ministero dell'interno

DECRETO 5 luglio 2005.

Integrazioni al decreto 14 maggio 2004, recante l'approvazione della regola tecnica di prevenzione incendi per l'installazione e l'esercizio dei depositi di gas di petrolio liquefatto, con capacità complessiva non superiore a 13 m³ Pag. 15

Ministero della salute

DECRETO 30 marzo 2005.

Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.
Pag. 16

DECRETO 25 maggio 2005.

Delega di attribuzioni del Ministro della salute, per taluni atti di competenza dell'Amministrazione, ai Sottosegretari di Stato sen. avv. Cesare Corsi, sen. avv. Maria Elisabetta Alberti Casellati, on. prof. Domenico Di Virgilio e prof. Domenico Zinzi Pag. 17

Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca

DECRETO 30 giugno 2005.

Rettifica al decreto 23 giugno 2005, concernente la determinazione, per l'anno accademico 2005/2006, del numero dei posti disponibili a livello nazionale per l'ammissione ai corsi di laurea delle professioni sanitarie Pag. 19

DECRETO 12 luglio 2005.

Modifica del decreto 20 aprile 2005, recante «Definizione, modalità e contenuti delle prove di ammissione ai corsi di laurea in scienze della formazione primaria», per l'anno accademico 2005/2006 Pag. 20

DECRETO 12 luglio 2005.

Integrazione al decreto 4 maggio 2005, con il quale sono stati definiti, per l'anno accademico 2005/2006, le modalità ed i contenuti della prova di ammissione alle scuole di specializzazione per l'insegnamento secondario Pag. 20

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 29 luglio 1982, n. 577, e successive modificazioni, concernente il regolamento per l'espletamento dei servizi di prevenzione e di vigilanza antincendi;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 12 gennaio 1998, n. 37, concernente il regolamento per i procedimenti relativi alla prevenzione incendi;

Visto il proprio decreto 14 maggio 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 120 del 24 maggio 2004, concernente l'approvazione della regola tecnica di prevenzione incendi per l'installazione e l'esercizio dei depositi di gas di petrolio liquefatto con capacità complessiva non superiore a 13 m³;

Rilevata la necessità di apportare limitate integrazioni all'allegato al suddetto decreto ministeriale 14 maggio 2004 per la parte riguardante le distanze di sicurezza da osservare rispetto agli elementi pericolosi dei depositi di gas di petrolio liquefatto;

Acquisito il parere del Comitato centrale tecnico scientifico per la prevenzione incendi di cui all'art. 10 del decreto del Presidente della Repubblica 29 luglio 1982, n. 577, come modificato dall'art. 3 del decreto del Presidente della Repubblica 10 giugno 2004, n. 200;

Decreta:

Art. 1.

1. Il punto 7 «Distanze di sicurezza», comma 2, del titolo III «Elementi pericolosi e relative distanze di sicurezza» dell'allegato al decreto 14 maggio 2004 è così sostituito:

«2. Le distanze di sicurezza di cui al precedente comma 1, lettere a), b), c) e d), possono essere ridotte fino alla metà secondo quanto di seguito indicato:

distanze di cui alle lettere a) e c), mediante interrimento dei serbatoi oppure, in alternativa, interposizione di muri fra gli elementi pericolosi del deposito e gli elementi da proteggere in modo che il percorso orizzontale di un eventuale rilascio di gas, abbia uno sviluppo non minore della distanza di sicurezza. I muri devono elevarsi di almeno 0,5 m oltre il più alto elemento pericoloso da schermare;

distanze di cui alla lettera b), limitatamente ai fabbricati e/o locali serviti dal deposito, destinati anche in parte ad esercizi pubblici, a collettività, a luoghi di riunione, di trattenimento o di pubblico spettacolo, per capacità fino a 3 m³ e fino a 5 m³, esclusivamente mediante interrimento dei serbatoi;

distanze di cui alla lettera d), esclusivamente mediante interrimento dei serbatoi.».

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 5 luglio 2005

Il Ministro: PISANU

05A07271

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 marzo 2005.

Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto l'art. 124 del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 7 novembre 1942, n. 1528;

Visto il regolamento per il servizio farmaceutico, approvato con regio decreto 30 settembre 1938, n. 1706;

Vista la legge 9 novembre 1961, n. 1242, relativa alle revisione e pubblicazione della Farmacopea ufficiale;

Vista la legge 22 ottobre 1973, n. 752, relativa alla ratifica ed esecuzione della convenzione europea per la elaborazione di una Farmacopea europea, adottata a Strasburgo il 22 luglio 1964;

Visto l'art. 6, comma 2-bis, del decreto legislativo 12 giugno 2001, n. 217, convertito, con modificazioni dalla legge 3 agosto 2001, n. 317, concernente, fra l'altro, l'istituzione del Ministero della salute;

Visto l'art. 115 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, recante conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle regioni ed agli enti locali, in attuazione del capo I della legge 15 marzo 1997, n. 59;

Visto il decreto ministeriale 9 ottobre 1998 (del quale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* n. 1 del 2 gennaio 1999), con il quale è stato approvato il testo della X edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

Visto il decreto ministeriale 2 maggio 2002 (del quale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* n. 198 del 26 giugno 2002), con il quale è stato approvato il testo della XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

Vista la Farmacopea europea, V edizione, aggiornata ed integrata in base alle risoluzioni del Comitato di sanità pubblica del Consiglio d'Europa (accordo parziale), adottata a seguito delle decisioni prese dalla Commissione europea di Farmacopea in applicazione delle disposizioni dell'art. 6 della Convenzione europea predetta;

Sentita la Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea ufficiale, prevista dalla citata legge 9 novembre 1961, n. 1242;

Ritenuto di dover procedere all'approvazione del testo del primo supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, predisposto dalla predetta Commissione anche sulla base delle decisioni adottate dalla Commissione europea di Farmacopea;

Decreta:

Art. 1.

È approvato il testo del I supplemento alla XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.

Art. 2.

Il supplemento alla XI edizione della «Farmacopea ufficiale» sarà pubblicato dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato ed entrerà in vigore a partire dal novantesimo giorno successivo alla pubblicazione del presente decreto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, ad eccezione delle «Norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare» contenute in detto supplemento, che entreranno in vigore a partire dal primo giorno del trentaseiesimo mese successivo a quello della data di pubblicazione del supplemento.

Roma, 30 marzo 2005

Il Ministro: SIRCHIA

05A07300

DECRETO 25 maggio 2005.

Delega di attribuzioni del Ministro della salute, per taluni atti di competenza dell'Amministrazione, ai Sottosegretari di Stato sen. avv. Cesare Corsi, sen. avv. Maria Elisabetta Alberti Casellati, on. prof. Domenico Di Virgilio e prof. Domenico Zinzi.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto l'art. 10 della legge 23 agosto 1998, n. 400;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 1999, n. 300, così come modificato dalla legge 3 agosto 2001, n. 217;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2003, n. 129;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 12 giugno 2003, n. 208;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 23 aprile 2005, recante la nomina del Ministro della salute;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 2005, con il quale il sen. avv. Cesare Corsi è stato nominato Sottosegretario di Stato al Ministero della salute;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 2005, con il quale il sen. avv. Maria Elisabetta Alberti Casellati è stata nominata Sottosegretario di Stato al Ministero della salute;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 2005, con il quale l'on. prof. Domenico Di Virgilio è stato nominato Sottosegretario di Stato al Ministero della salute;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 26 aprile 2005, con il quale il prof. Domenico Zinzi è stato nominato Sottosegretario di Stato al Ministero della salute;

Decreta:

Art. 1.

1. Ai Sottosegretari di Stato sen. avv. Cesare Corsi, sen. avv. Maria Elisabetta Alberti Casellati, on. prof. Domenico Di Virgilio e prof. Domenico Zinzi è conferita la delega a trattare, sulla base delle indicazioni del Ministro, gli affari inerenti le materie indicate rispettivamente nei successivi articoli 2, 3, 4 e 5. Al fine di assicurare il coordinamento tra le attività esperite in base alla presente delega e gli obiettivi, i programmi e i progetti deliberati dal Ministro, i Sottosegretari di Stato operano in costante raccordo con il Ministro stesso.

2. Nelle materie ad essi delegate, i Sottosegretari di Stato firmano i relativi atti e provvedimenti; tali atti sono inviati alla firma per il tramite dell'Ufficio di Gabinetto del Ministro.

Art. 2.

1. Al Sottosegretario di Stato sen. avv. Cesare Corsi è conferita la delega a trattare gli affari di competenza ministeriale nelle seguenti materie:

rapporti giuridici ed economici in materia di assistenza sanitaria nell'ambito dell'Unione europea ed in ambito extracomunitario;

profilassi internazionale;

livelli essenziali di assistenza: monitoraggio sull'attuazione degli stessi e dei principi etici di sistema; manutenzione del sistema;

formazione del personale ministeriale, ivi compreso il personale sanitario, infermieristico e tecnico a rapporto convenzionale con il Ministero, relazioni sindacali, contrattazione e mobilità, compresa quella dipartimentale;

attività di contenzioso in materia di personale dipendente e convenzionato con il Servizio sanitario nazionale;

igiene, prevenzione e sicurezza del lavoro;

rapporti con il CONI per le problematiche relative alla medicina dello sport;

sanità pubblica veterinaria, alimenti e nutrizione limitatamente ai seguenti settori:

procedure ed altri adempimenti comunitari ed internazionali; import ed export di animali e prodotti di origine animale e controlli alle frontiere esterne, anche mediante il coordinamento dei posti di ispezione frontaliera e degli uffici veterinari adempimenti CE;

additivi, aromi, imballaggi, contaminanti, tecnologie alimentari, nuovi alimenti, igiene generale della distribuzione e vendita degli alimenti;

rapporti con le regioni; verifica di conformità nell'applicazione della normativa ed attività ispettive;

sanità animale e farmaco veterinario; anagrafe del bestiame;

tutela del benessere animale; alimentazione animale; riproduzione animale, fecondazione artificiale; igiene zootecnica; igiene veterinaria e lotta al randagismo;

IL MINISTRO

Visto l'art. 124 del Testo Unico delle Leggi sanitarie approvato con Regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 7 novembre 1942, n. 1528;

Visto il regolamento per il servizio farmaceutico, approvato con Regio decreto 30 settembre 1938, n. 1706;

Vista la legge 9 novembre 1961, n. 1242, relativa alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale;

Vista la legge 22 ottobre 1973, n. 752, relativa alla ratifica ed esecuzione della Convenzione europea per la elaborazione di una Farmacopea Europea, adottata a Strasburgo il 22 luglio 1964;

Visto l'art. 6, comma 2-*bis*, del decreto legislativo 12 giugno 2001, n. 217, convertito, con modificazioni, dalla legge 3 agosto 2001, n. 317, concernente, fra l'altro, l'istituzione del Ministero della Salute;

Visto l'art. 115 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, recante conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle Regioni ed agli Enti locali, in attuazione del capo I della legge 15 marzo 1997, n. 59;

Visto il decreto ministeriale 9 ottobre 1998 (del quale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale n. 1 del 2 gennaio 1999), con il quale è stato approvato il testo della X edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Visti il decreto ministeriale 2 maggio 2002 (del quale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale n. 198 del 26 giugno 2002), con il quale è stato approvato il testo della XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Vista la Farmacopea Europea, V edizione, aggiornata ed integrata in base alle risoluzioni del Comitato di sanità pubblica del Consiglio d'Europa (accordo parziale), adottata a seguito delle decisioni prese dalla Commissione europea di Farmacopea in applicazione delle disposizioni dell'art. 6 della Convenzione europea predetta;

Sentita la Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, prevista dalla citata legge 9 novembre 1961, n. 1242;

Ritenuto di dover procedere all'approvazione del testo del I Supplemento alla XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana, predisposto dalla predetta Commissione anche sulla base delle decisioni adottate dalla Commissione europea di farmacopea;

Decreta:

Art. 1.

È approvato il testo del I Supplemento alla XI Edizione della "Farmacopea Ufficiale" della Repubblica italiana.

Art. 2.

Il Supplemento alla XI Edizione della "Farmacopea Ufficiale" sarà pubblicata dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato ed entrerà in vigore a partire dal novantesimo giorno successivo alla pubblicazione del presente decreto, nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, ad eccezione delle «Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare», contenute in detto Supplemento, che entreranno in vigore a partire dal primo giorno del trentaseiesimo mese successivo a quello della data di pubblicazione del Supplemento.

Roma, 30 marzo 2005

Il Ministro: SIRCHIA

NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE*

1. CONSIDERAZIONI GENERALI

Le metodologie proprie della Medicina Nucleare si basano sull'uso di medicinali contenenti atomi radioattivi (radionuclidi) indicati con il termine generale di radiofarmaci.

Nella maggior parte dei casi, i radiofarmaci devono essere preparati immediatamente prima dell'uso clinico.

I radiofarmaci sono medicinali e devono quindi rispondere a requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

La qualità, requisito imprescindibile per la sicurezza e l'efficacia, deve essere garantita da un Sistema di Assicurazione della Qualità che permetta di ottenere costantemente un prodotto conforme alle specifiche predeterminate.

Inoltre, questi preparati pongono problemi di radioprotezione. L'obiettivo primario del sistema di assicurazione della qualità deve pertanto essere la protezione del paziente da ogni tipo di esposizione indebita al rischio radiologico, assicurando contemporaneamente la massima efficacia diagnostica e terapeutica possibile del radiofarmaco. Attenzione particolare dovrà essere data al calcolo dell'attività specifica, alla prevenzione della contaminazione crociata con altri radionuclidi, al controllo delle impurezze radionuclidiche e allo smaltimento dei rifiuti radioattivi.

Nel seguito si riporta un complesso di norme che indicano come tenere sotto controllo le condizioni di preparazione dei radiofarmaci in modo che ne siano garantite la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare si applicano a tutte le preparazioni di radiofarmaci che vengono effettuate con scopo diagnostico o terapeutico.

Le preparazioni di radiofarmaci possono appartenere alle seguenti categorie:

1. preparazioni ottenute per mezzo di kit, per uso diretto *in vivo*;
2. preparazioni estemporanee (incluse quelle in cui si effettua la radiomarcatura di materiale autologo del paziente).

La manipolazione di cellule o tessuti autologhi diversa dalla semplice separazione delle componenti cellulari e acellulari del sangue può configurare la preparazione di un prodotto per terapia cellulare somatica; in questo caso, per tutto ciò che non concerne strettamente la radiomarcatura devono essere applicate le normative relative ai prodotti per terapia cellulare somatica.

RADIOPROTEZIONE

Poiché l'emissione di radiazioni è la caratteristica fondamentale di ogni radiofarmaco, la preparazione e la manipolazione sono potenzialmente rischiose e richiedono l'uso di metodologie ed apparecchiature particolari e di locali appositamente costruiti e attrezzati che permettano la manipolazione dei radionuclidi in condizioni strettamente controllate e la protezione del personale dal rischio radiologico. La protezione sanitaria contro i rischi derivanti dalle radiazioni ionizzanti è attualmente regolamentata da leggi specifiche nazionali.

Tutte le operazioni che richiedono la manipolazione di radionuclidi allo scopo di preparare un radiofarmaco devono pertanto essere condotte in ottemperanza alle suddette leggi.

Le misure di radioprotezione necessarie al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate dipendono dall'attività e dal tipo di radioisotopo utilizzato, nonché dalle modalità del suo impiego. Al fine di evitare la dispersione di particelle radioattive, è necessario che la pressione atmosferica presente nel laboratorio sia inferiore a quella delle aree circostanti.

Una discussione di questi requisiti è tuttavia al di fuori dello scopo di questo documento.

2. GESTIONE DELLA QUALITÀ NELLE PREPARAZIONI RADIOFARMACEUTICHE

Le strutture di Medicina Nucleare dove si preparano radiofarmaci devono dotarsi di un organigramma funzionale e di uno nominativo, nel quale siano definite chiaramente le figure responsabili. Il minimo organigramma comprende un responsabile generale al quale riferiscono un responsabile per l'assicurazione della

*Per la loro integrale applicazione le norme entreranno in vigore secondo quanto previsto dal decreto di approvazione del presente supplemento.

qualità, un responsabile per le operazioni di preparazione e un responsabile per i controlli di qualità, tra loro indipendenti.

In base alla normativa vigente (Dl.vo 187/00) il responsabile generale è il Medico Nucleare.

Al fine di garantire che la preparazione dei radiofarmaci sia conforme alle presenti norme, il responsabile generale deve assicurare che la struttura abbia le necessarie risorse umane, finanziarie e strumentali e che sia definito, messo in opera e mantenuto un sistema di assicurazione della qualità, che garantisca che tutte le fasi del processo di allestimento dei radiofarmaci siano costantemente sotto controllo e realizzate seguendo i requisiti di qualità richiesti. Inoltre, egli deve assicurare che le operazioni di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci vengano condotte da personale in possesso della necessaria preparazione sia teorica che pratica.

Le procedure in funzione nelle strutture di Medicina Nucleare devono chiaramente identificare chi ha la responsabilità delle seguenti azioni:

- approvazione delle operazioni di preparazione;
- approvazione dei risultati dei controlli di qualità sulla preparazione;
- approvazione (rilascio) della preparazione per l'uso clinico.

Il responsabile che autorizza il rilascio verifica che:

- la preparazione soddisfi alle specifiche dei controlli di qualità previsti per il rilascio;
- la preparazione sia stata eseguita in accordo con le presenti Norme di Buona Preparazione.

GESTIONE DELLE DEVIAZIONI E DEI CAMBIAMENTI

Qualunque deviazione dalle procedure deve essere registrata e se ne deve valutare l'impatto sulla qualità della preparazione, seguendo apposite procedure operative standard (SOP). Analogamente si opera per i cambiamenti.

PROCEDURE DI AUTO-ISPEZIONE

È necessario che siano periodicamente effettuate, e documentate, visite ispettive interne a cura del responsabile dell'assicurazione della qualità, per garantire che il sistema sia mantenuto sotto controllo.

GESTIONE DEI RECLAMI E DEI PREPARATI RESTITUITI

Devono essere messe in opera procedure per gestire eventuali reclami relativi alle preparazioni, ed eventuale restituzione di radiofarmaci che siano risultati difettosi. I radiofarmaci restituiti, se difettosi per

ragioni connesse con la qualità e la sicurezza, non possono essere riutilizzati per la somministrazione clinica e devono essere eliminati.

PREPARATI NON CONFORMI

I radiofarmaci non conformi ai requisiti di qualità, non possono essere utilizzati per la somministrazione clinica e devono essere eliminati.

Devono essere messe in opera procedure per rintracciare i preparati che siano risultati non conformi dopo la distribuzione ai pazienti.

3. PERSONALE

La preparazione ed il controllo di qualità dei radiofarmaci devono essere effettuati da personale specializzato ed in possesso di tutte le conoscenze necessarie per poter operare in condizioni controllate con sorgenti radioattive non sigillate.

È necessario che tutto il personale coinvolto o che collabora alla preparazione dei radiofarmaci riceva una formazione adeguata, con aggiornamento continuo, sui seguenti argomenti: assicurazione di qualità, elementi di radioprotezione, preparazione in asepsi, controllo di qualità dei radiofarmaci, tecniche analitiche, pulizia, trasporto e smaltimento dei rifiuti radioattivi, calibrazione degli strumenti, dosaggio della radioattività, preparazione delle dosi individuali, gestione della documentazione.

Inoltre, è necessario che tutto il personale (compreso quello coinvolto nella pulizia e nel mantenimento dei locali) impiegato in aree in cui vengono manipolati composti radioattivi abbia ricevuto una preparazione specifica su questa classe di sostanze, e un'istruzione dettagliata riguardante le procedure di protezione dalle radiazioni ionizzanti.

Tutto il personale deve correttamente applicare le tecniche necessarie a mantenere condizioni asettiche durante l'allestimento dei radiofarmaci.

4. DOCUMENTAZIONE

È necessario disporre di un adeguato sistema di documentazione di tutte le preparazioni radiofarmaceutiche effettuate.

La documentazione (per es. SOP, metodi, registrazioni) deve permettere di seguire tutte le fasi di preparazione di un radiofarmaco a partire dalla prescrizione fino alla somministrazione al paziente della dose individuale.

I documenti possono essere cartacei o su supporto informatico, devono essere redatti in modo chiaro onde evitare ambiguità di interpretazione, devono essere

datati e approvati da un responsabile. Se il sistema informatico non è convalidato, devono esistere in forma cartacea idonei documenti di approvazione per l'utilizzo clinico delle preparazioni.

Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato, per un tempo massimo approvato dal responsabile generale. Il fascicolo del lotto/preparazione ("batch record") e la documentazione dei controlli di qualità devono essere conservati per almeno un anno dopo la data limite di somministrazione al paziente nel caso di preparazioni consolidate, per almeno due anni dopo la fine della sperimentazione clinica nel caso di preparazioni in sviluppo.

Tutte le fasi di preparazione e controllo di qualità dei radiofarmaci, siano essi ottenuti per mezzo di kit registrati o attraverso preparazioni estemporanee, devono essere descritte in SOP e accuratamente registrate. Le SOP dovranno essere periodicamente aggiornate. I requisiti sullo stato dei locali in cui avviene la preparazione (pulizia, controllo delle condizioni ambientali) devono essere descritti in SOP e le condizioni di uso devono essere annotate nel fascicolo del lotto/preparazione. Tutte le deviazioni dalle procedure o i difetti del prodotto evidenziati durante o dopo la preparazione devono essere registrati e tracciabili.

Devono essere documentati lo stato di funzionamento (calibrazione, manutenzione) e le procedure di utilizzazione degli strumenti impiegati nella preparazione, nel controllo di qualità e nelle misure dosimetriche dei radiofarmaci.

Le istruzioni, fornite dal produttore del kit, riguardanti la preparazione ed il controllo di qualità di radiofarmaci ottenuti per mezzo di kit, devono essere esplicitamente riportate nelle procedure di preparazione (vedi Allegato A).

Nel caso di preparazioni estemporanee, si deve disporre di un'adeguata descrizione delle caratteristiche di ogni materiale utilizzato nella preparazione.

Deve essere disponibile documentazione relativa alle materie prime da usare nelle preparazioni, che comprenda almeno: nome chimico e commerciale, numero di lotto del produttore ed eventuale nome del distributore, certificato di qualità, data di scadenza, condizioni di conservazione e di manipolazione, approvazione per l'utilizzo firmata dal responsabile.

Per ogni preparazione deve essere allestito un relativo fascicolo ("batch record") che deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- numero del lotto/preparazione;
- indicazione del numero di dosi totali preparate;

- se necessario, identificazione del paziente a cui è destinata la preparazione;
- data di preparazione, compresa ora/minuti/secondi se necessario;
- nome del medico richiedente la preparazione;
- composizione completa, forma farmaceutica e posologia;
- numero di lotto delle materie prime e altre sostanze e materiali utilizzati (compreso il contenitore);
- riferimento alle SOP seguite;
- documentazione dello stato dei locali e degli apparecchi usati;
- data limite di utilizzazione della preparazione;
- copia dell'etichetta apposta sul contenitore;
- nome e firma del preparatore;
- approvazione (o rifiuto) della preparazione, mediante data e firma, da parte del responsabile della preparazione;
- certificato di analisi con i risultati dei controlli di qualità effettuati, datato e firmato dal responsabile dei controlli di qualità;
- conclusioni sull'utilizzo (accettazione o rifiuto), mediante data e firma, da parte del responsabile del rilascio.

5. LABORATORIO ED ATTREZZATURE

I materiali radioattivi devono essere conservati, manipolati, confezionati e controllati in appositi locali dedicati che costituiscono il laboratorio di manipolazione dei radionuclidi (nel seguito denominato semplicemente laboratorio).

Solamente le attrezzature, i materiali e i prodotti necessari al corretto funzionamento del laboratorio devono essere collocati all'interno di esso.

Le attrezzature presenti nel laboratorio devono essere dedicate alla preparazione dei radiofarmaci.

Laboratorio.

Il laboratorio deve essere progettato in modo adeguato ad assicurare che le operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei radiofarmaci avvengano secondo un flusso logico che minimizzi le possibilità di contaminazione crociata.

L'accesso deve essere permesso solo a personale autorizzato dal responsabile.

Il laboratorio è suddiviso in due parti: quella destinata alle operazioni di preparazione e quella dove avvengono tutte le altre attività.

La zona destinata alla preparazione dei radiofarmaci deve essere separata dal resto dei locali. L'ingresso al

laboratorio deve avvenire tramite appositi locali filtro dove il personale lascia i propri indumenti e dove indossa le dotazioni previste.

Le finiture di pavimento, pareti e soffitti anche dei locali diversi da quelli dedicati alla preparazione devono essere adeguate a quanto richiesto dalle norme di radioprotezione. Le condizioni ambientali all'interno del laboratorio devono essere controllate e tali da non provocare effetti negativi sulla preparazione dei radiofarmaci e sul corretto funzionamento delle apparecchiature. La pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive sia strutturali sia operative.

Il laboratorio deve essere sottoposto a manutenzioni periodiche stabilite seguendo un adeguato programma di controlli.

È necessario evitare l'immagazzinamento e la manipolazione di materiali biologici nel laboratorio, fatta eccezione per la marcatura di componenti cellulari autologhe provenienti dal sangue del paziente.

Zona destinata alle attività di preparazione estemporanea dei radiofarmaci.

La zona destinata alla preparazione estemporanea dei radiofarmaci deve essere contenuta nel laboratorio ma separata dal resto dei locali mediante apposite stanze filtro. I locali di questa zona dovranno essere conformi alle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, (capitolo *11. Aspetti microbiologici dei preparati*), secondo il grado di rischio del processo impiegato (vedi capitolo *11*. delle presenti norme) e dotati di un sistema indipendente di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria tramite filtri HEPA, con un numero di ricambi per ora adeguato alle dimensioni del locale e alle attività. Poiché l'aria estratta non deve ricircolare, il sistema deve impedire che attraverso i dotti di estrazione inattivi l'aria ritorni dall'esterno dentro la stanza classificata.

La zona deve essere dedicata alla preparazione e vi si possono svolgere solo le attività ad essa connesse (per esempio monitoraggio delle condizioni ambientali). La presenza di contenitori e materiali che possono cedere fibre deve essere ridotta al minimo.

L'accesso alla zona deve essere riservato al personale autorizzato.

Eventuali dispositivi di decontaminazione (per es. lavandini) dovranno essere alloggiati nelle stanze filtro.

Attrezzature.

Le attrezzature presenti nel laboratorio devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e della radioprotezione.

Le apparecchiature, gli utensili e la strumentazione devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, né contaminarle con prodotti, come i lubrificanti o i conservanti, necessari al loro funzionamento; dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una frequente pulizia. Utensili e strumentazione devono essere accuratamente puliti dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettati e sterilizzati.

Materiali e parti, che durante la preparazione del radiofarmaco vengono a contatto con il prodotto o con suoi componenti o intermedi, devono essere sterili e monouso. In casi specifici può essere ammesso l'uso di materiali e parti da riutilizzare dopo essere stati puliti, decontaminati e sterilizzati mediante trattamenti convalidati.

Tutte le apparecchiature devono essere utilizzate da personale appositamente addestrato e seguendo procedure scritte.

Il laboratorio deve disporre di gruppi di continuità elettrica allo scopo di assicurare in condizioni di emergenza il continuo funzionamento di apparecchi che hanno un impatto sulla qualità della preparazione. Tali gruppi di continuità devono essere soggetti a manutenzione e controllo.

Gli strumenti di processo e misura (incluse le loro parti informatizzate) considerati critici per la qualità del radiofarmaco (per esempio calibratori di attività, gascromatografi o HPLC) devono essere soggetti ad un programma di qualifica (istallazione, operatività, funzionalità e se del caso anche progettazione) prima di essere usati; una volta in uso, devono essere periodicamente controllati e calibrati secondo programmi di uso e manutenzione. Il corretto funzionamento della strumentazione deve essere confermato in seguito ad interventi di riparazione.

La strumentazione necessaria per determinare l'attività e la purezza radiochimica del radiofarmaco deve essere adeguatamente schermata dall'influenza della radiazione ambientale e opportunamente tarata. Il fondo di radiazione deve essere controllato ogni volta prima dell'uso di ogni strumento, al fine di evidenziarne un eventuale aumento imprevisto.

L'esposizione degli operatori alle sorgenti radioattive non sigillate, deve essere ridotta al minimo attraverso l'uso di appositi contenitori schermati e di schermi protettivi la cui composizione dipende dal tipo di decadi-

mento radioattivo dei radionuclidi utilizzati nelle preparazioni radiofarmaceutiche. Le superfici interne ed esterne dei contenitori e degli schermi protettivi devono essere di facile pulizia e decontaminazione.

6. MATERIE PRIME

La scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) da impiegare deve essere basata sulla "ricerca della qualità". Con questo termine si intende la conoscenza delle varie specifiche di qualità riportate nelle monografie di farmacopea. In assenza di tali monografie si fa riferimento alle specifiche di qualità fornite dal produttore.

In generale le materie prime devono essere conformi a quanto descritto nelle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia (capitolo 6. *Materie prime*). Le materie prime utilizzate devono soddisfare ai requisiti specifici descritti nella monografia generale "Preparazioni radiofarmaceutiche" e in altre monografie generali presenti in farmacopea, quando applicabili.

La contaminazione microbica delle materie prime deve essere tale da non compromettere la qualità del prodotto finale. Nelle preparazioni in asepsi devono essere impiegate soltanto materie prime sterili.

7. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

Preparazioni ottenute per mezzo di kit.

Queste preparazioni devono essere svolte secondo quanto descritto nell'allegato A.

Preparazioni estemporanee.

La preparazione deve essere condotta seguendo procedure approvate dal responsabile delle operazioni di preparazione.

Il processo di preparazione deve essere convalidato e la convalida confermata periodicamente.

Nel caso di sviluppo del processo per sperimentazione clinica è accettabile una convalida parziale, che deve comprendere la verifica dell'asepsi nel caso di preparazioni iniettabili.

La preparazione di solito avviene con il sistema dei lotti, o in alternativa numerando progressivamente le singole preparazioni. Qualunque sistema si adotti, è comunque indispensabile che ciascuna preparazione sia identificata in modo univoco e sia tracciabile dall'inizio (richiesta di preparazione) alla fine (somministrazione al paziente).

Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro (compresi i campionamenti e i controlli da eseguire) devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere

corredate di un foglio di lavoro in cui vengano annotate, anche da parte dell'operatore, le varie fasi della preparazione. Le procedure di preparazione devono essere redatte conformemente a quanto riportato nella monografia generale "Preparazioni radiofarmaceutiche".

Procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di prodotti pericolosi e/o nocivi.

Il responsabile delle operazioni di preparazione deve essere qualificato e opportunamente formato e deve garantire che queste attività siano eseguite, secondo le procedure in vigore, da personale qualificato ed istruito. Il responsabile deve individuare eventuali punti critici nel processo di preparazione nei quali eseguire opportuni controlli (vedi capitolo 8. delle presenti norme).

Prima di iniziare ogni preparazione si devono eseguire, e documentare, le seguenti verifiche:

- formulazione e composizione (dose, compatibilità e stabilità chimico-fisica);
- materie prime (identità, conservazione, corrispondenza alla formulazione da eseguire, data limite di utilizzazione e/o di rititolazione);
- contenitori (qualità ed idoneità alle caratteristiche della preparazione);
- locali (pulizia e stato della classificazione, idoneo abbigliamento);
- apparecchiature (pulizia e corretto funzionamento).

Non si possono eseguire contemporaneamente preparazioni diverse in una stessa area di lavoro.

In tutte le fasi del processo di lavorazione, comprese quelle precedenti la sterilizzazione, devono essere prese precauzioni per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

Il periodo che intercorre tra l'inizio della preparazione di una soluzione e la sua sterilizzazione (indipendentemente dal metodo usato) deve essere il più breve possibile. Occorre stabilire un intervallo massimo ammissibile per ogni prodotto tenendo conto della sua composizione e del metodo di conservazione prescritto.

Negli ambienti controllati, soprattutto nel corso di operazioni asettiche, le attività devono essere ridotte al minimo ed i movimenti del personale devono essere controllati e metodici per evitare un'eccessiva dispersione di particelle provocata da un'attività troppo intensa. La temperatura e il tasso di umidità dell'ambiente devono essere confortevoli e adeguati all'abbigliamento del personale.

I componenti, i contenitori, le attrezzature e qualsiasi altro oggetto necessario nell'area classificata dove si svolgono procedure asettiche devono essere sterilizzati e introdotti nell'ambiente con una procedura che per-

metta di evitare contaminazioni. I gas non combustibili devono essere introdotti nella preparazione mediante passaggio su filtri sterilizzanti.

Prima e alla fine di ciascuna preparazione, l'area di lavoro deve essere adeguatamente pulita. Nell'area di lavoro deve essere sempre indicato se è in corso una preparazione e quale sia, e quale sia stata l'ultima effettuata.

Dopo la fase di pulizia finale i componenti, i contenitori e le attrezzature devono essere manipolati in modo da evitare ricontaminazioni.

L'intervallo tra le fasi di lavaggio/asciugatura e la sterilizzazione di componenti, contenitori ed attrezzature e tra la fase di sterilizzazione e di utilizzo degli stessi deve essere minimo e limitato in funzione delle condizioni di conservazione.

Il preparatore registra nel fascicolo del lotto tutte le operazioni eseguite, i materiali usati (qualità e quantità), i campionamenti e i controlli richiesti, nonché tutte le deviazioni dalle procedure o dai limiti prefissati.

Il responsabile delle preparazioni alla fine verifica e approva quanto effettuato.

8. CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO

Considerazioni generali.

Ai fini del rilascio di ciascun lotto/preparazione per l'utilizzo clinico, devono essere eseguiti controlli di qualità sul prodotto finale del lotto/preparazione.

Per ciascun parametro sottoposto al controllo, devono essere individuate adeguate specifiche (limiti di accettazione). Il programma dei controlli e le relative specifiche devono essere descritti in un documento e approvati dal responsabile. I controlli devono essere eseguiti da personale diverso da quello che effettua la preparazione e in aree diverse da quelle dove questa avviene (vedi capitolo 5. delle presenti norme).

I risultati dei controlli devono essere raccolti in un certificato di analisi, firmato e datato dal responsabile prima del rilascio del lotto/preparazione.

Controlli di qualità (per esempio, l'efficienza della marcatura) si effettuano anche in determinati punti del processo di preparazione (controlli di processo); il parametro da verificare e il punto del processo dove avviene il campionamento devono essere scelti in base alla criticità per la qualità finale del prodotto e approvati dal responsabile.

Programma dei controlli di qualità ai fini del rilascio del lotto/preparazione.

Nel caso di radiofarmaci ottenuti per mezzo di kit, devono essere eseguiti i controlli di qualità descritti dal produttore del kit (allegato A).

Nel caso di preparazione estemporanea, il programma dei controlli e i limiti di accettazione devono essere conformi a quanto stabilito nella specifica monografia di farmacopea; in assenza di monografia specifica, il programma deve essere conforme a quanto descritto nella monografia generale "Preparazioni radiofarmaceutiche". Possono essere inclusi nel programma saggi aggiuntivi, per esempio giustificati in base al processo di preparazione.

Saggi per pH, solventi residui e impurezze possono essere necessari in base al processo chimico di preparazione e alla tossicità delle impurezze potenzialmente presenti.

Nei casi in cui il tempo di dimezzamento del radionuclide imponga una data limite di utilizzo della preparazione incompatibile con il completamento delle analisi, alcuni saggi possono non essere inseriti nel programma dei controlli di qualità ai fini del rilascio, purché tale programma sia stato approvato dall'Autorità competente. In questo caso, i saggi non completabili prima del rilascio devono essere eseguiti sul prodotto finale come controlli di processo.

Le preparazioni radiofarmaceutiche iniettabili devono soddisfare ai saggi di sterilità e contenuto di endotossine. Se il tempo di dimezzamento del radionuclide o la quantità di preparato lo rendono necessario, il lotto/preparazione può essere rilasciato per l'uso clinico prima della fine del saggio.

Campionamento.

Il campionamento deve essere fatto seguendo procedure scritte e approvate, in contenitori con etichetta che indichi almeno contenuto, numero e data del lotto/preparazione.

Quando possibile dovrebbero essere conservati controcampioni per ciascun lotto/preparazione, per lo stesso periodo di tempo della documentazione (vedi capitolo 4. delle presenti norme).

Metodi di analisi, reattivi e standard di riferimento.

In assenza di specifica monografia di farmacopea, i metodi di analisi devono essere descritti in apposite procedure, devono essere convalidati e approvati dal responsabile del controllo qualità; nel caso di preparazioni in sviluppo per sperimentazione clinica è accettabile una convalida parziale, che comprenda almeno il limite di quantificazione per un metodo quantitativo, e la specificità per un metodo qualitativo.

I reattivi e i materiali usati devono essere di qualità adeguata, preparati seguendo procedure scritte e approvate; la data limite di utilizzo deve essere indicata in etichetta.

La catena di calibrazione degli standard di riferimento deve essere tracciabile e riferibile a standard certificati. Gli standard di lavoro usati devono essere scientificamente giustificati.

Tutti i risultati analitici ottenuti devono essere documentati, conservando i dati grezzi, e approvati da un responsabile.

Nel caso di risultati fuori specifica, l'analista e il responsabile devono effettuare, e documentare, una adeguata investigazione seguendo una apposita SOP, prima di giungere alla decisione finale se accettare o no il risultato fuori specifica.

9. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla farmacopea, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità.

Il contenitore primario deve essere pulito prima dell'utilizzazione secondo un programma che preveda anche il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura e, se richiesto, la disinfezione e l'eventuale sterilizzazione.

Fermo restando quanto disposto all'art. 37 del R.D. 30 settembre 1938, n. 1706, l'etichetta deve riportare, scritto in modo chiaro, facilmente leggibile ed indelebile:

- nome, data e numero di lotto della preparazione;
- nome del paziente, ove indicato;
- nome e indirizzo della struttura sanitaria;
- composizione quali-quantitativa completa;
- quantità;
- numero di dosi, se necessario;
- condizioni di conservazione;
- data limite entro la quale il medicinale deve essere utilizzato;
- altre indicazioni previste da leggi e regolamenti.

10. STABILITÀ DEL PREPARATO

Ad ogni preparazione devono essere assegnate adeguate condizioni di conservazione e una data limite di utilizzazione.

La stabilità chimica dei radiofarmaci ottenuti usando kit è indicata dal produttore nella scheda allegata al kit, che specifica l'intervallo temporale, a partire dal

momento della preparazione, entro il quale il radiofarmaco deve essere somministrato e descrive le precauzioni che occorre mettere in atto al fine di assicurare che siano soddisfatte tutte le specifiche di qualità.

La stabilità chimica dei radiofarmaci ottenuti attraverso preparazioni estemporanee deve essere valutata sulla base di dati scientifici. In assenza di dati disponibili, deve essere eseguito uno studio di stabilità sul prodotto finale, nel contenitore e con il sistema di chiusura effettivamente usato nella conservazione. Lo studio deve determinare la variazione della purezza radiochimica del preparato radiomarcato nel tempo in dipendenza di parametri quali la temperatura, il pH della soluzione, l'attività impiegata, la concentrazione dei reagenti, le caratteristiche nucleari del radionuclide.

Il radiofarmaco deve risultare conforme alle specifiche alla data limite di utilizzazione.

Il responsabile, nell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e la letteratura di carattere generale e, se disponibile, quella concernente la singola preparazione in atto tenendo anche presente:

- la natura delle sostanze ed i processi che possono indurre degradazione (fotosensibilità, termolabilità ecc.);
- la natura del contenitore e le possibili interazioni contenitore-preparazione, inclusi eventuali fenomeni di adsorbimento;
- le previste condizioni di conservazione;
- la compatibilità con gli eccipienti;
- la possibile degradazione degli eccipienti stessi.

Qualora vi siano cambiamenti delle procedure di preparazione, o delle specifiche dei componenti, che abbiano un potenziale effetto sulla stabilità del prodotto finale, lo studio di stabilità deve essere ripetuto.

11. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI RADIOFARMACEUTICI

Di ciascuna categoria di preparazione prevista, il responsabile delle operazioni di preparazione stabilisce il grado di rischio microbiologico, in base alla via di somministrazione e alla possibilità di sterilizzazione terminale del preparato.

Tutte le preparazioni estemporanee iniettabili devono essere sterili.

L'assicurazione della sterilità è garantita solamente dalla stretta osservanza delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, da ambienti dedicati e controllati in modo adeguato, da appropriate attrez-

zature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate, dai monitoraggi microbiologici ambientali. Per una descrizione esauriente, si veda *Argomenti generali sulla sterilità (5.1.)*, *Metodi di preparazione dei prodotti sterili (5.1.1.)*.

Le preparazioni che hanno più alto rischio microbiologico (ripartizioni asettiche, manipolazioni di prodotti sterili, preparazioni che non possono essere sottoposte a sterilizzazione terminale) devono avvenire con procedure asettiche all'interno di apposita cappa a flusso laminare di classe A posta in un locale di classe B, o di un isolatore che garantisca un ambiente sterile, posto in una zona di grado D.

Le preparazioni a minor rischio (quelle per le quali è possibile la sterilizzazione terminale) possono essere effettuate in cappe a flusso laminare di classe A in un locale di grado D.

Le caratteristiche dei gradienti di pressione degli ambienti devono essere tali da proteggere la preparazione dalla contaminazione e allo stesso tempo essere conformi ai requisiti di radioprotezione.

Tutte le manipolazioni successive alla sterilizzazione terminale che espongono il radiofarmaco già sterilizzato all'ambiente devono essere considerate ad alto rischio microbiologico.

Sia le cappe sia gli isolatori devono essere qualificati e controllati come descritto al capitolo 5. delle presenti norme.

La qualifica e l'addestramento del personale sono aspetti chiave. L'obiettivo è di prevenire contaminazioni provenienti dagli ambienti e dal personale. Il personale addetto alle preparazioni dovrà essere sottoposto a periodiche visite sanitarie e opportunamente addestrato sul corretto comportamento e sulle tecniche asettiche. Il tipo di vestizione deve essere adeguato alla classe dell'ambiente in cui avviene la preparazione. Per una descrizione esauriente, si vedano le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, capitolo 11. *Aspetti microbiologici dei preparati*.

La pulizia e la disinfezione degli ambienti sono importanti ai fini di eliminare e mantenere sotto controllo gli inquinanti microbici. Gli ambienti devono essere puliti e disinfettati con regolarità giornaliera, la zona di lavoro (cappa, isolatore) deve essere pulita e disinfettata sia all'inizio sia alla fine della preparazione, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, utilizzati a rotazione per impedire fenomeni di resistenza, dedicati, opportunamente sterilizzati per gli ambienti di grado A/B. Nelle procedure devono essere stabiliti i tempi massimi tra la fine della lavorazione e la pulizia. Eventuali diluizioni dei disinfettanti devono essere preparate

ed utilizzate subito. Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia e disinfezione, si raccomandano opportune verifiche microbiologiche (per es. mediante tamponi o piastre a contatto). Le attrezzature pulite devono essere conservate in modo da evitare fenomeni di ricontaminazione. Prima della lavorazione successiva occorre verificare l'assenza degli agenti di pulizia e disinfezione.

Deve essere tenuta sotto controllo la contaminazione particellare e microbiologica ambientale, come descritto nelle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, capitolo 11. *Aspetti microbiologici dei preparati*.

Convalida del processo in asepsi.

Data la criticità delle operazioni in asepsi, è necessario convalidarle mediante apposite procedure (media fill) che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto, con frequenza almeno semestrale (o maggiore, in rapporto all'attività del laboratorio). La convalida deve essere effettuata da parte degli stessi operatori addetti alla preparazione asettica, nello stesso modo e condizioni, nelle stesse postazioni di lavoro. Il numero delle unità ripartite con terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione. Tutte le unità ripartite devono essere sottoposte al saggio di sterilità. La convalida deve dimostrare l'assenza di unità contaminate.

Sterilizzazione terminale del radiofarmaco.

Il processo di sterilizzazione terminale adottato deve essere adeguato per il tipo di prodotto.

Le preparazioni termostabili devono essere sterilizzate al calore nei loro contenitori, mediante un'autoclave dedicata e convalidata come descritto nelle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia, capitolo 11. *Aspetti microbiologici dei preparati*. La convalida va periodicamente verificata mediante indicatori biologici, si veda *Argomenti generali sulla sterilità (5.1.)*, *Indicatori biologici di sterilizzazione (5.1.2.)*. La variazione delle condizioni comporta la ripetizione della convalida.

Le preparazioni termolabili che per proprie caratteristiche non possono essere sottoposte ad un trattamento di questo tipo, prima della ripartizione in asepsi devono essere sterilizzate mediante filtrazione con membrane sterili monouso che trattengono i batteri, aventi pori di diametro nominale 0,22 micron o inferiore. Ai fini della sterilità è importante che il tempo tra la preparazione e la ripartizione sia il più breve possibile. Il sistema di filtrazione adottato (cartuccia, membrana) deve essere idoneo per la preparazione, nei termini di portata,

tempi di filtrazione, temperatura, pH, senza interferenze (assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione.

Deve essere verificata l'integrità del sistema filtrante prima e dopo l'uso, per esempio mediante punto di bolla. I saggi di integrità del filtro devono essere completati prima del rilascio del lotto/preparazione. Nel caso di $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$, si può completare il secondo saggio di integrità prima del rilascio del lotto/preparazione solo se il primo è soddisfacente.

12. CONTRATTI ESTERNI

I controlli di qualità possono essere eseguiti da un laboratorio esterno a quello nel quale il radiofarmaco viene preparato, purché siano effettuati in conformità con le presenti norme.

Deve essere disponibile un accordo scritto tra i responsabili generali dei due laboratori, approvato prima che l'attività di controllo cominci, che descriva chiaramente le rispettive responsabilità e quali controlli sono oggetto dell'accordo.

Il laboratorio preparatore (committente):

- individua un responsabile dell'accettazione dei risultati analitici forniti dal trattista;
- effettua periodiche visite ispettive al laboratorio di controllo per accertarne la conformità alle presenti norme.

Il laboratorio che esegue i controlli (trattista):

- ha la responsabilità di eseguire i controlli in conformità alle presenti norme;
- permette le visite ispettive da parte del committente;
- informa il committente su qualunque cambiamento apportato ai metodi di analisi.

Il laboratorio committente ha sempre la responsabilità finale del rilascio per l'uso clinico del radiofarmaco. Cambiamenti apportati all'accordo o ai metodi devono essere approvati dalle due parti prima di metterli in opera.

13. SISTEMI COMPUTERIZZATI

Quando si utilizza un sistema computerizzato per la gestione di dati analitici o della documentazione descritta al cap. 4. delle presenti norme, in sostituzione di registrazioni cartacee o operazioni manuali, il risultato non deve avere un livello di qualità inferiore.

I sistemi computerizzati devono essere sottoposti a programmi di qualifica prima dell'uso e di manutenzione periodica.

Il personale deve essere adeguatamente addestrato all'uso dei sistemi computerizzati.

Deve essere disponibile una convalida appropriata al tipo di sistema computerizzato e devono essere messe in opera procedure che garantiscano la sicurezza di accesso, la protezione, il recupero e la migrazione dei dati da un sistema ad un altro. Per una descrizione più dettagliata della convalida e del controllo di gestione di questi sistemi, si faccia riferimento all'allegato 11 delle GMP europee.

La convalida dei sistemi computerizzati che gestiscono apparecchiature di processo o di analisi fa parte di quella dell'apparecchiatura stessa.

14. GLOSSARIO

Ai fini delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare, in aggiunta a quanto riportato nella monografia generale "Preparazioni radiofarmaceutiche", sono adottate le seguenti definizioni.

Kit.

Ogni preparazione, per la quale sia stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.), che deve essere ricostituita e/o combinata con dei radionuclidi nella preparazione radiofarmaceutica finale, generalmente prima del suo uso.

Stabilità di un Radiofarmaco.

Misura della variazione nel tempo della purezza radiochimica di un radiofarmaco eseguita anche in funzione della variazione di parametri chimico-fisici selezionati quali, ad esempio, temperatura, pH e attività iniziale.

Laboratorio di Preparazione dei Radiofarmaci.

Area protetta, posta all'interno delle strutture di Medicina Nucleare, approvata per la detenzione e manipolazione di sorgenti radioattive, in cui si svolgono le preparazioni, il controllo di qualità e le altre attività connesse con la manipolazione dei prodotti radiofarmaceutici.

Preparazione Estemporanea.

Preparazione radiofarmaceutica realizzata nel laboratorio di preparazione dei radiofarmaci in base ad una prescrizione medica od alle indicazioni di una Farmacopea.

Generatore di Radionuclidi.

Sistema di produzione di un radionuclide che utilizza un radionuclide progenitore ad emivita relativamente lunga che decade ad un radionuclide discendente, gene-

ralmente con un periodo di dimezzamento più breve. Il radionuclide discendente è separato poi dal radionuclide progenitore mediante un processo chimico o fisico; ciò permette di utilizzare il discendente ad una distanza considerevole dal sito di produzione dei generatori malgrado il breve tempo di dimezzamento.

Ciclotrone.

Macchina acceleratrice di particelle utilizzata per la produzione *in situ* di radionuclidi emettitori di positroni. Il radionuclide, prodotto in una specifica forma chimica, viene estratto dal bersaglio e raccolto in un flacone sterile attraverso un sistema controllato automaticamente.

Monografia.

Nel contesto di queste norme, si intende il documento che descrive il processo di preparazione ed i controlli di qualità (con le relative specifiche) per una determinata preparazione radiofarmaceutica. La monografia può essere contenuta in una farmacopea oppure nel dossier approvato dalle Autorità competenti (c.d. monografia interna).

Lotto.

Insieme di tutte le unità di preparazione che si ottengono ripartendo nei contenitori finali una stessa massa omogenea di materiale, che è il risultato di una singola serie di operazioni di preparazione.

ALLEGATO A

Preparazioni radiofarmaceutiche ottenute per mezzo di kit

A1. Generalità.

I kit sono garantiti dal produttore per quanto riguarda la purezza chimica, l'apirogenicità, la sterilità e le dimensioni delle particelle.

La preparazione e il controllo di qualità dei radiofarmaci, che prevedono l'uso di tali kit, devono essere eseguiti seguendo strettamente le istruzioni del fabbricante del kit descritte nell'apposita scheda tecnica allegata. La corretta esecuzione delle procedure descritte nel kit è sufficiente a consentire che la qualità della preparazione del prodotto radiomarcato finale venga mantenuta come indicato dal produttore.

Nel caso che si apporti un qualsiasi cambiamento alle indicazioni contenute nella scheda allegata dal produttore al kit e relative a preparazione, controlli di qualità, tempi e modi di conservazione, la preparazione è da considerarsi estemporanea. Quindi non deve essere

condotta seguendo l'allegato A, ma deve essere conforme a quanto descritto in queste Norme per le preparazioni estemporanee.

Nel caso di manipolazione di materiale autologo del paziente, andranno seguite le precauzioni descritte di seguito.

Di norma un singolo operatore non deve eseguire contemporaneamente preparazioni diverse. È ammesso che si possano eseguire di seguito fasi di processo di preparazioni diverse purché l'intervallo tra le fasi sia richiesto dalle singole procedure (per esempio per incubazione della miscela di reazione) e purché l'operatore sia sufficientemente esperto.

A2. Generatore di $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (molibdeno/tecnezio).

Insieme al generatore di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sono fornite informazioni specifiche, che comprendono istruzioni approvate e certificate per eseguire l'eluizione e per verificare la resa di eluizione e la qualità dell'eluato.

È necessario garantire un facile accesso al generatore di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ da parte dell'operatore in modo da consentire il corretto svolgimento delle operazioni manuali. I sistemi di schermatura dei generatori di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ devono essere costruiti in modo tale da non disturbare la procedura di eluizione del generatore, e devono ridurre il rischio di perdita o versamento dell'eluato. Gli schermi e il supporto su cui è installato il generatore devono essere facilmente lavabili.

Tutti i tappi di gomma, compresi quelli del flacone contenente la soluzione eluita dal generatore, devono essere trattati prima dell'uso con un agente disinfettante di natura alcolica. L'agente disinfettante deve essere lasciato evaporare, prima dell'inserimento dell'ago, poiché l'introduzione del disinfettante all'interno del liofilizzato potrebbe modificarne le caratteristiche.

Al fine di ridurre la quantità dell'isotopo a lunga vita ^{99}Tc presente negli eluati, il primo eluato ottenuto da un nuovo generatore non deve essere utilizzato per la preparazione dei radiofarmaci di $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Inoltre, le eluizioni successive devono essere effettuate ad intervalli massimi di 24 ore.

Negli intervalli fra le eluizioni è necessario che gli aghi del generatore siano protetti seguendo le istruzioni del fornitore.

Deve essere eseguito un periodico controllo dei generatori di $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La frequenza dei controlli dipende da vari fattori quali la provenienza e la stabilità dei materiali e il grado di affidabilità di uno specifico prodotto. Il controllo viene effettuato almeno valutando i seguenti parametri:

- rilascio di ^{99}Mo nel primo eluato di ogni generatore di $^{99\text{m}}\text{Tc}$;

- resa di eluizione calcolata seguendo le istruzioni d'uso del generatore. La resa di eluizione deve essere compresa tra il 110% e il 90% della resa nominale del generatore;
- presenza di ioni alluminio nel primo eluato impiegato per la preparazione, nel caso di radiofarmaci le cui caratteristiche possano essere danneggiate dalla presenza di questi ioni.

I risultati di questi controlli devono essere inclusi nel fascicolo della preparazione (“batch record”).

A3. Controllo di Qualità.

I controlli di qualità da eseguire sono quelli riportati nella scheda tecnica allegata al prodotto o nelle monografie di farmacopea.

A4. Preparazioni con Materiale Autologo del Paziente.

La radiomarcatura di materiale autologo proveniente dal paziente richiede di seguire strettamente le procedure aseptiche atte ad evitare qualunque contaminazione del preparato finale.

Tutti i materiali utilizzati devono essere chiaramente identificati e classificati; reagenti, materiali o soluzioni devono essere approvati per uso umano, e devono essere attentamente verificati al fine di controllare che soddisfino i requisiti richiesti.

Per ogni singola preparazione è necessario eseguire i seguenti controlli per il rilascio:

- identità del paziente;
- percentuale di legame;
- purezza radiochimica, condotta nel modo più rapido possibile;
- vitalità cellulare, se del caso.