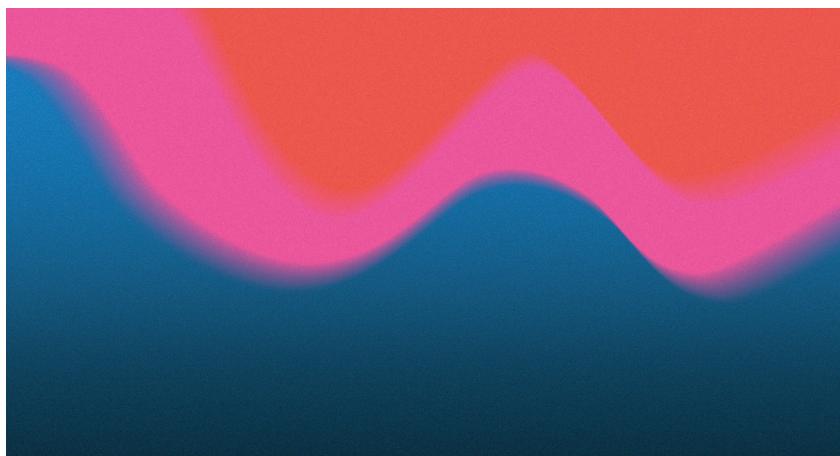




Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Dipartimento federale dell'interno DFI
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
Divisione Radioprotezione



Guida

Preparazione di
radiofarmaci
V1 19.05.2021
www.bag.admin.ch/rad-guide

Contatto

Tel.: 058 462 96 14
E-Mail: str@bag.admin.ch

Requisiti per la preparazione di radiofarmaci

1 Scopo e portata

La presente guida disciplina i requisiti per la preparazione di radiofarmaci da kit di marcatura omologati nonché da radionuclidi o da generatori di radionuclidi omologati.

Contiene le regole per lavorare in condizioni aseptiche, la qualifica del personale, i requisiti ambientali e la garanzia della qualità. La predisposizione (p. es. aspirazione nella siringa) e l'applicazione di radiofarmaci

pronti all'uso non sono considerate preparazioni ai sensi della presente guida, ma anche in tal caso sono applicabili i requisiti secondo l'informazione professionale.

2 Limitazione dell'ambito di validità

Nei requisiti per le preparazioni destinate a uso proprio, la presente guida fa una distinzione tra:

- radiofarmaci diagnostici (cfr. 2.1);
- radiofarmaci terapeutici (cfr. 2.2)

La presente guida non è applicabile né alla preparazione di radiofarmaci destinati alla consegna (scopi commerciali, preparazione nella radiofarmacia centrale), né alla fabbricazione di radiofarmaci. Se non vengono impiegati componenti omologati o se la marcatura o il controllo della qualità divergono dalle informazioni professionali, l'attività è considerata quale fabbricazione e richiede un'autorizzazione all'esercizio farmaceutico rilasciata da Swissmedic o dal farmacista cantonale. Per i prodotti omologati solo all'estero, come base per la preparazione è applicabile la rispettiva informazione professionale estera mentre per i rimanenti casi fa stato solo l'informazione professionale svizzera. Informazioni complementari sono disponibili presso l'UFSP, Swissmedic o il farmacista cantonale.

2.1 Preparazione di radiofarmaci diagnostici

La preparazione di radiofarmaci e i relativi controlli di qualità devono essere eseguiti secondo le rispettive informazioni professionali sui radiofarmaci. I requisiti generali sono disciplinati all'articolo 47 dell'ordinanza sulla radioprotezione ORaP [1] nonché agli articoli 63 e 64 dell'ordinanza del DFI concernente la manipolazione di materiale radioattivo MMRa [2]. La presente guida tiene conto delle raccomandazioni dell'EANM sulla buona prassi radiofarmaceutica [3].

2.1.1 Requisiti del personale, formazione

La preparazione e il controllo della qualità devono essere eseguiti da personale adeguatamente istruito sulle tecniche di lavoro in ambiente asettico con sorgenti radioattive non sigillate e sull'esecuzione di controlli di qualità.

2.1.2 Regole per il lavoro in condizioni asettiche

Per il rispetto delle condizioni di lavoro asettiche è richiesto l'uso di abbigliamento da laboratorio con maniche lunghe, guanti sterili o disinfettati, fiale di vetro, siringhe, aghi e diluenti sterili nonché un metodo di lavoro ben organizzato. Le postazioni di lavoro asettiche devono inoltre essere disinfettate prima di iniziare il lavoro.

Il processo in asepsi deve essere validato da una persona designata dal titolare della licenza, che conosce a fondo le tecniche di lavoro in ambiente asettico. I nuovi collaboratori devono essere qualificati tramite media-fill e l'intero personale deve essere riqualificato ogni anno. I risultati devono essere messi a verbale.

2.1.3 Requisiti ambientali

La preparazione deve avvenire in un banco di lavoro di sicurezza microbiologica (BSM) di classe II o III con aria filtrata tramite filtri HEPA con classe di purezza A (standard GMP secondo [4]). Il BSM deve essere situato in un locale in cui l'elevato grado di pulizia e ordine è garantito da una periodica attività di pulizia e controllo. Inoltre l'accesso al locale deve essere consentito solo al personale (oppure sotto la loro sorveglianza), in grado di eseguire le tecniche di lavoro in ambiente asettico.

2.1.4 Controlli di qualità

- A ogni radiofarmaco deve essere applicabile una prescrizione sulle fasi di preparazione e sul controllo di qualità, comprendente l'informazione professionale omologata ed eventualmente le prescrizioni aziendali complementari.
- Il controllo di qualità deve essere eseguito conformemente all'informazione professionale o alla farmacopea [5]. Per la produzione di radiofarmaci, le aziende titolari di un'autorizzazione rilasciata da Swissmedic o dal Cantone possono divergere dall'informazione professionale se la divergenza è stata correttamente convalidata ed è almeno equivalente.
- È necessario stabilire un sistema di garanzia della qualità e designare persone responsabili per la qualità dei radiofarmaci addette alla verifica del processo di marcatura e alla convalida all'applicazione del prodotto.
- La convalida di ogni preparazione si basa su un protocollo di preparazione comprendente il risultato del controllo di qualità.

2.2 Preparazione di radiofarmaci terapeutici

2.2.1 Requisiti del personale, formazione

Per la preparazione e il controllo di qualità, oltre alla formazione del personale di cui al punto 2.1.1, è necessaria la formazione e la supervisione da parte di un responsabile tecnico, che disciplini le fasi della preparazione e la garanzia della qualità e sia responsabile della qualità del prodotto finale. Dopo avere istruito il personale non occorre che il responsabile tecnico sia presente sul posto, ma deve essere reperibile in caso di bisogno in modo da offrire il proprio sostegno entro un ragionevole periodo di tempo.

2.2.2 Regole per il lavoro in condizioni asettiche

Le regole per il lavoro in condizioni asettiche si basano sul punto 2.1.2.

2.2.3 Requisiti ambientali

I requisiti ambientali si basano sul punto 2.1.3.

2.2.4 Controlli di qualità

I requisiti per la garanzia della qualità si basano sul punto 2.1.4

3 Banchi di lavoro di sicurezza microbiologica

Banco di lavoro di sicurezza microbiologica

(BSM) della classe II secondo EN 12469:2000 [6]:

Banco di lavoro di sicurezza con apertura di lavoro attraverso la quale è possibile eseguire i processi lavorativi all'interno del banco stesso. È costruito in modo tale da proteggere l'utente, ridurre al minimo il rischio di contaminazione del prodotto e di contaminazione incrociata e contenere con una filtrazione appropriata dell'aria di circolazione e di scarico la fuoriuscita di impurità in sospensione nell'aria diffuse all'interno del banco.

Banco di lavoro di sicurezza microbiologica

(BSM) della classe III secondo EN 12469:2000 [6]:

Banco di lavoro di sicurezza nel quale la zona di lavoro è ermeticamente chiusa e l'utente è separato da essa tramite una barriera fisica (p. es. tramite guanti fissati meccanicamente al banco). Il banco di lavoro di sicurezza è costantemente alimentato da aria filtrata. L'aria di scarico viene trattata al fine di impedire la fuoriuscita di microorganismi.

3.1 Garanzia della qualità del banco di lavoro di sicurezza microbiologica

Prima di essere messo in esercizio, il BSM deve essere sottoposto a un collaudo per accertare che siano soddisfatti almeno i requisiti riportati qui di seguito. Successivamente è necessario eseguire un esame di condizione almeno una volta all'anno. I risultati delle misurazioni di tutti gli esami devono essere documentati in modo comprensibile.

3.1.1 Banco di lavoro di sicurezza microbiologica della classe II e III

In occasione del collaudo e dell'esame di condizione devono essere verificati almeno i seguenti requisiti:

- i) funzionamento generale conformemente alle specifiche del produttore (inclusi allarmi, controllo funzionale);
- ii) a) BSM II: visualizzazione del flusso d'aria in ingresso ed esame della velocità del flusso di dislocamento e del flusso d'aria in ingresso secondo EN 12469:2000 [6];
b) BSM III: visualizzazione del flusso d'aria in ingresso attraverso l'apertura del guanto aperto ed esame delle velocità del flusso d'aria in ingresso attraverso l'apertura del guanto aperto e di quello attraverso il filtro d'ingresso secondo EN 12469:2000 [6];
- iii) test dell'integrità dei filtri HEPA secondo ISO 14644-3 [7];
- iv) esame della classificazione del BSM in stato di riposo (classe A) secondo l'allegato 1 delle EU Guidelines to Good Manufacturing Practice [6] e ISO 14644-3 [7].

¹ Secondo l'ordinanza sulle autorizzazioni nel settore dei medicamenti (art. 5 cpv. 4 lett. d) il responsabile tecnico deve disporre di un certificato di radiofarmacia rilasciato dalla European Association of Nuclear Medicine e della necessaria esperienza.

3.1.2 Garanzia della qualità della contaminazione microbiologica nel BSM

Almeno una volta all'anno si deve verificare la contaminazione microbiologica dell'aria di ogni BSM di classe II e III durante il funzionamento (alla fine di una fase di lavoro, ma prima della disinfezione successiva). Gli stessi test devono essere eseguiti prima della messa in esercizio dei BSM. Questi devono essere effettuati almeno un'ora dopo la disinfezione dei BSM. Durante questa ora il BSM deve essere in condizioni di esercizio. Per l'aria di classe A devono essere rispettati i limiti di contaminazione microbiologica secondo la tabella 1.

3.2 Verifica della contaminazione microbiologica

Per verificare la contaminazione microbiologica dell'aria si deve ricorrere al metodo della sedimentazione attiva (colonna 2, tabella 1) o passiva (colonna 3, tabella 1). Per gli altri due test devono essere applicati i metodi secondo le colonne 4 e 5. I risultati della verifica devono essere documentati in modo comprensibile. Le verifiche devono essere eseguite immediatamente dopo una preparazione.

Tabella 1 Limiti in condizioni di esercizio per la contaminazione microbiologica secondo l'allegato 1 delle EU Guidelines to Good Manufacturing Practice [4].

Limiti raccomandati per la contaminazione microbiologica^a

Classe	Campione d'aria UFC ^b /m ³	Piastre di sedimentazione (diametro 90 mm) UFC/4 ore ^c	Piastre a contatto (diametro 55 mm) UFC/piastra	Impronta del guanto 5 dita UFC/guento
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	50	-
D	200	100	50	-

^a Valori medi.

^b UFC*: unità formanti colonie.

^c Per alcune piastre di sedimentazione è sufficiente un'esposizione inferiore alle 4 ore.

Riferimenti

1. Ordinanza sulla radioprotezione (ORaP, RS 814.501) del 26 aprile 2017.
2. Ordinanza del DFI concernente la manipolazione di materiale radioattivo (MMRa, RS 814.554) del 26 aprile 2017.
3. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, versione del gennaio 2021; Gillings et al. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (2021) 6:8.
4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice; Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products (25-11-2008),
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
5. Monografia della Farmacopea europea.
6. EN 12469:2000, Biotechnologie – Critères de performance pour les postes de sécurité microbiologiques.
7. ISO 14644, Cleanrooms and associated controlled environments, Parts 1 and 3.

Valore giuridico

Queste guide sono un aiuto all'esecuzione fornito dall'UFSP in qualità di autorità di vigilanza per la radioprotezione e si rivolgono primariamente ai titolari di licenze e ai periti (come pure alle autorità cantonali nel settore del radon). Concretizzano determinati requisiti richiesti dal diritto in materia di radioprotezione e corrispondono allo stato attuale della scienza e della tecnica. I titolari di licenze e i periti (o le autorità cantonali), che si attengono a queste guide possono presumere di eseguire conformemente il diritto in materia di radioprotezione.