

PROCEDURA APERTA AI SENSI DELL'ART. 60 DEL D.LGS. 50/2016 PER LA FORNITURA DI RADIOFARMACI, PRODOTTI NECESSARI PER L'ESECUZIONE DI PROCEDURE DI MEDICINA NUCLEARE, PRODOTTI PER IL FUNZIONAMENTO DEL CICLOTRONE E SORGENTI RADIOATTIVE, DA DESTINARE ALLE ESIGENZE DEI REPARTI DI MEDICINA NUCLEARE DELLE AZIENDE SANITARIE DELLA REGIONE UMBRIA. CODICE GARA ANAC 8621641

VERBALE N. 4 DEL 02/11/2022

Premesso che

- con Determinazione del 27/01/2022 è stata aggiudicata la procedura aperta, ai sensi dell'art. 60 del d. lgs.50/2016, in forma centralizzata, per l'affidamento della fornitura di radiofarmaci, prodotti necessari per l'esecuzione di procedure di medicina nucleare, prodotti per il funzionamento del ciclotrone e sorgenti radioattive occorrenti alle Aziende Sanitarie della regione Umbria e che all'esito delle operazioni di gara sono risultati non aggiudicati sia per mancanza di concorrenti che per mancanza di offerte valide i lotti indicati nel provvedimento sopra citato;
- in data 11/03/2022 stato pubblicato un avviso di consultazione preliminare di mercato, ai sensi dell'art. 66 del D.Lgs. n. 50/2016, con finalità propedeutica all'indizione della procedura di gara per "Radiofarmaci" occorrente alle Aziende Sanitarie della Regione Umbria finalizzata alla raccolta di informazioni utili alla predisposizione della documentazione tecnica di gara con termine per la presentazione delle osservazioni previsto per il giorno 02/04/2022 alle ore 12:00,
- in base alle risultanze della Consultazione preliminare di mercato e alla rielaborazione dei documenti da parte del Tavolo Tecnico con Determinazione dell'Amministratore Unico di PuntoZero s.c. a r.l. del 11/07/2022 si è provveduto ad indire gara e ad approvare il relativo fascicolo per l'affidamento della fornitura di "radiofarmaci, prodotti necessari per l'esecuzione di procedure di medicina nucleare, prodotti per il funzionamento del ciclotrone e sorgenti radioattive, da destinare alle esigenze dei reparti di medicina nucleare delle Aziende Sanitarie della Regione Umbria, della durata di 36 mesi rinnovabili per ulteriori 24 mesi, suddivisa in 27 lotti merceologici;
- sono stati pubblicati sulla piattaforma di eprocurement Net4Market i relativi chiarimenti in data 09/08/2022 costituenti anch'essi *lex specialis* di gara dandone contestuale visibilità a tutte le ditte profilate sul sistema Net4Market;

- in data 24/08/2022 è spirato il termine di presentazione delle offerte;
- nelle date del 26/08/2022, 26/09/2022 e 05/10/2022 si è provveduto in seduta riservata alla verifica della documentazione pervenuta ed ad attivare il sub procedimento di soccorso istruttorio;
- con verbale n. 3 sono stati definiti i soccorsi istruttori e conseguentemente sono stati individuati gli OO.EE. esclusi e quelli ammessi al prosieguo della gara che qui di seguito si elencano:

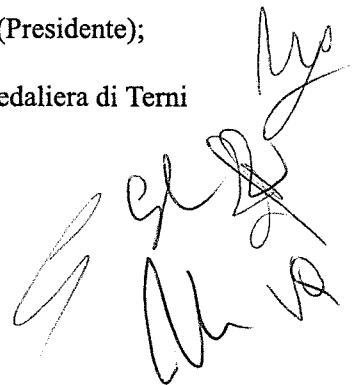
OEPV DITTE AMMESSE/ESCLUSE:

CURIUM ITALY SRL	AMMESSO
GE HEALTHCARE SRL	AMMESSO
ARGOS ZYKLOTRON BETRIEBS GESMBH	AMMESSO

PPB DITTE AMMESSE/ESCLUSE:

CURIUM ITALY SRL	AMMESSO
GE HEALTHCARE SRL	AMMESSO
CAMPOVERDE S.R.L	AMMESSO
ELSE SOLUTIONS SRL	AMMESSO
B.S.N. BIOLOGICAL SALES NETWORK SRL	AMMESSO
GAMMA SERVIZI SRI	AMMESSO

- con determina dell'Amministratore Unico del 07/10/2022, è stata nominata la relativa commissione giudicatrice come qui di seguito specificata:
 - Dott.Nicola Nigri – Dirigente Farmacista P.O. Foligno- Azienda USL Umbria 2 (Presidente);
 - Dott.ssa Roberta Falchi - Dirigente medico Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera di Terni (Membro);



- Dott. Dott.ssa Cristina Tranfaglia - Dirigente medico S.C. Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera di Perugia (Membro);

nominando altresì la dott.ssa Nicoletta Filistauri di PuntoZero quale segretario verbalizzante.

TANTO PREMESSO

Il Presidente della Commissione dà atto che in data odierna 02/11/2022 alle ore 9:15 si è riunita, presso la sede legale di PuntoZero, la Commissione giudicatrice regolarmente costituita alla presenza di tutti i componenti unitamente alla Dott.ssa Nicoletta Filistauri che svolge le funzioni di segretario verbalizzante, con la collaborazione della Dott.ssa Giovanna Carotenuto e la Dott.ssa Valentina Alabastri di PuntoZero.

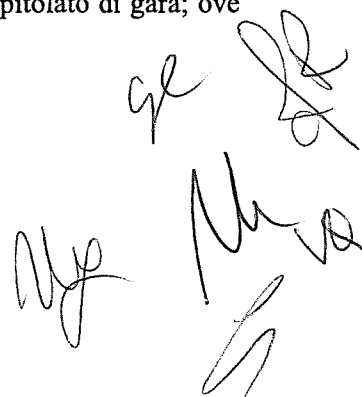
La Commissione procede ai sensi dell'art. 58 del Dlgs 50/2016, mediante piattaforma di eprocurement Net4Market, che pur non consentendo agli OO.EE. di potersi collegare "in diretta", tuttavia assicura la tracciabilità di tutte le fasi e l'inviolabilità delle buste elettroniche contenenti le offerte e l'incorruttibilità di ciascun documento presentato tenendo conto anche della opportunità di mantenere distanziamento sociale a tutela della salute pubblica.

La Commissione procede a verificare il deposito telematico della documentazione tecnica inviata dai concorrenti; a tal fine si aprono virtualmente le offerte tecniche della scheda afferente ai lotti aggiudicati secondo il criterio del prezzo più basso - PPB.

La Commissione giudicatrice rileva che per il gruppo di farmaci "F" il capitolato tecnico prevede *"Fornitura di eventuale materiale accessorio quale ad esempio lo specifico bollitore a secco schermato del radio farmaco ed eventualmente altri materiali non monouso in service, dovranno essere forniti alla prima consegna per ogni U.O. di Medicina Nucleare per una sola volta durante la validità del contratto.*

La mancata disponibilità alla fornitura del materiale accessorio nei termini di cui sopra rappresenta condizione di esclusione."

Non essendo tale caratteristica declinata per singolo lotto la Commissione stabilisce di desumere la necessità di materiale accessorio per la preparazione attraverso la consultazione del RCP (riassunto caratteristiche prodotto) ufficiale dalla Banca dati AIFA (che si allegano al presente verbale). Ove necessario l'utilizzo di materiale accessorio (par. 12) per la preparazione del prodotto la disponibilità alla fornitura dello stesso sarà considerata alla stregua di requisito minimo a pena di esclusione come previsto nel capitolato di gara; ove



invece non sussista la necessità di materiale accessorio per la preparazione si riterrà questo elemento non applicabile.

Si riepiloga di seguito l'esito della **SCHEDA DI GARA N. 2 - PPB**:

Per il lotto n. 4

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi del prodotto offerto dalla ditta CURIUM dichiara tale prodotto tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 5

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi del prodotto offerto dalla ditta CURIUM dichiara tale prodotto tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 6

La Commissione rileva che per tale lotto l'RCP evidenzia la necessità di materiale accessorio per la relativa preparazione: a tal proposito dalla documentazione tecnica presentata dalla Ditta CURIUM non risulta la disponibilità a fornire materiale accessorio, previsto a pena di esclusione nel capitolato tecnico. Per tale ragione il prodotto offerto dalla CURIUM è considerato NON IDONEO dalla Commissione ed è pertanto **escluso**.

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi dichiara il prodotto offerto dalla ditta GAMMA SERVIZI SRL tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 7

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi del prodotto offerto dalla ditta CURIUM dichiara tale prodotto tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 8

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi del prodotto offerto dalla ditta CURIUM dichiara tale prodotto tecnicamente IDONEO.

Si da atto che i lotti 9-10-11 e 12 sono deserti.



Per il lotto n. 13

La Commissione rileva che per tale lotto l'RCP evidenzia la necessità di materiale accessorio per la relativa preparazione: a tal proposito dalla documentazione tecnica presentata dalla Ditta CURIUM non risulta la disponibilità a fornire materiale accessorio, previsto a pena di esclusione nel capitolato tecnico. Per tale ragione il prodotto offerto dalla CURIUM è considerato NON IDONEO dalla Commissione ed è pertanto **escluso**.

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi dichiara il prodotto offerto dalla ditta GAMMA SERVIZI SRL tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 14

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi dichiara il prodotto offerto dalla ditta GAMMA SERVIZI SRL tecnicamente IDONEO.

Per il lotto n. 15

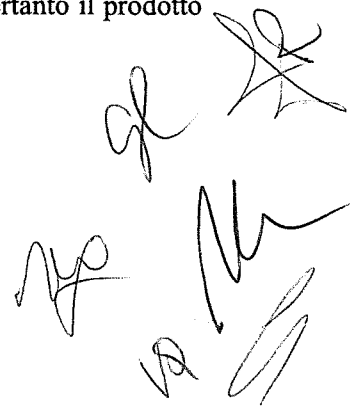
La Commissione rileva che per tale lotto l'RCP evidenzia la necessità di materiale accessorio per la relativa preparazione: a tal proposito dalla documentazione tecnica presentata dalla Ditta CURIUM non risulta la disponibilità a fornire materiale accessorio, previsto a pena di esclusione nel capitolato tecnico. Per tale ragione il prodotto offerto dalla CURIUM è considerato NON IDONEO dalla Commissione ed è pertanto **escluso**.

La Commissione dopo avere confermato la sussistenza di tutti i requisiti tecnici minimi dichiara il prodotto offerto dalla ditta GAMMA SERVIZI SRL tecnicamente IDONEO.

Il lotto n. 16 è deserto.

Per il lotto n.17

La Commissione rileva che nella documentazione tecnica della Ditta non è indicata la presenza del *“tappo sigillante per le fasi mobili”* e delle modalità di confezionamento tali da rispondere al requisito *“Ogni componente deve essere confezionato in modo da garantire la migliore conservazione delle caratteristiche fisico-chimiche”* richiesti tra i requisiti minimi a pena di esclusione e pertanto il prodotto



offerto NON è IDONEO e per tale ragione l'offerta presentata dalla Ditta B.S.N. BIOLOGICAL SALES NETWORK SRL è **esclusa**.

Il lotto 17 è dichiarato deserto.

Per il lotto n.18

La Commissione rileva che nella documentazione tecnica della Ditta B.S.N. BIOLOGICAL SALES NETWORK SRL non è indicata la presenza del *“tappo sigillante per le fasi mobili”* e delle modalità di confezionamento tali da rispondere al requisito *“Ogni componente deve essere confezionato in modo da garantire la migliore conservazione delle caratteristiche fisico-chimiche”* richiesti tra i requisiti minimi a pena di esclusione e pertanto il prodotto offerto NON è IDONEO e per tale ragione la Ditta B.S.N. BIOLOGICAL SALES NETWORK SRL è **esclusa**.

Il lotto 18 è conseguentemente dichiarato deserto.

Per il lotto n. 23

La Commissione rileva che nella documentazione tecnica della Ditta ELSE SOLUTIONS SRL non è presente il requisito minimo *“due sorgenti lineari da 40,7 MBq ciascuna”* in quanto dichiara attività più bassa rispetto a quella richiesta (37 MBq) e nemmeno quello *“I prodotti offerti devono essere registrati come Dispositivi Medici ai sensi del Regolamento Dispositivi Medici 2017/745/UE (MDR) con indicazione dei codici identificativi dei Dispositivi Medici presenti nella Banca Dati del Ministero della Salute”* rispetto al quale la Ditta dichiara che le sorgenti offerte ad uso medico in medicina nucleare rientrano nella cat. Dispositivi medici classe I secondo direttiva Dispositivi medici 93/42/CEE e che *“le sorgenti sigillate ad uso medico in medicina nucleare commercializzate da Else solutions SRL sono di produzione Epsilon Elektronik Sanay Ve Ticaret A.S. - Istanbul, Turchia e la normativa vigente non richiede per articoli di provenienza extraterritoriale in classe I la registrazione nel repertorio dei Dispositivi medici”* circostanza valutata dalla Commissione giudicatrice come non corrispondente né equivalente a quanto richiesto come requisito minimo nel capitolato tecnico. Pertanto il prodotto offerto NON è IDONEO e per tale ragione la Ditta ELSE SOLUTIONS SRL è **esclusa**.



Per quanto concerne il “*certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato*” la Commissione rileva che nella documentazione depositata da CAMPOVERDE S.R.L nel file "allegato 7-modello per offerta tecnica lotto 23” è presente la seguente dichiarazione : “*invio certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato “contestuale” alla consegna delle nuove sorgenti*”. La Commissione intende richiedere un chiarimento rispetto a tale dichiarazione posto che la stessa non è presente nella scheda tecnica ma solo nel file citato ai fini di confermare la sussistenza del requisito minimo richiesto, avvalendosi della facoltà prevista per la Commissione giudicatrice al par. 15 offerta tecnica del Disciplinare di gara, concedendo almeno 7 giorni di tempo per ricevere la risposta.

Pertanto si sospende la valutazione tecnica relativamente al lotto 23 in discussione fino alla conclusione del subprocedimento di informativa che sarà attivata tramite pec sulla piattaforma Net4Market.

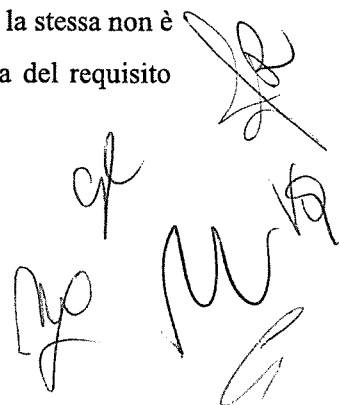
Per il lotto n. 24

Per quanto concerne il “*certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato*” la Commissione rileva che nella documentazione depositata da CAMPOVERDE S.R.L nel file "allegato 7-modello per offerta tecnica lotto 24” è presente la seguente dichiarazione : “*invio certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato “contestuale” alla consegna delle nuove sorgenti*”. La Commissione intende richiedere un chiarimento rispetto a tale dichiarazione posto che la stessa non è presente nella scheda tecnica ma solo nel file citato ai fini di confermare la sussistenza del requisito minimo richiesto, avvalendosi della facoltà prevista per la Commissione giudicatrice al par. 15 offerta tecnica del Disciplinare di gara concedendo almeno 7 giorni di tempo per ricevere la risposta.

Pertanto si sospende la valutazione tecnica relativamente al lotto 24 in discussione fino alla conclusione del subprocedimento di informativa che sarà attivata tramite pec sulla piattaforma Net4Market.

Per il lotto n. 25

Per quanto concerne il “*certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato*” la Commissione rileva che nella documentazione depositata da CAMPOVERDE S.R.L nel file "allegato 7-modello per offerta tecnica lotto 25” è presente la seguente dichiarazione : “*invio certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato “contestuale” alla consegna delle nuove sorgenti*”. La Commissione intende richiedere un chiarimento rispetto a tale dichiarazione posto che la stessa non è presente nella scheda tecnica ma solo nel file citato ai fini di confermare la sussistenza del requisito



minimo richiesto, avvalendosi della facoltà prevista per la Commissione giudicatrice al par. 15 offerta tecnica del Disciplinare di gara concedendo almeno 7 giorni di tempo per ricevere la risposta.

Pertanto si sospende la valutazione tecnica relativamente al lotto 25 in discussione fino alla conclusione del subprocedimento di informativa che sarà attivata tramite pec sulla piattaforma Net4Market.

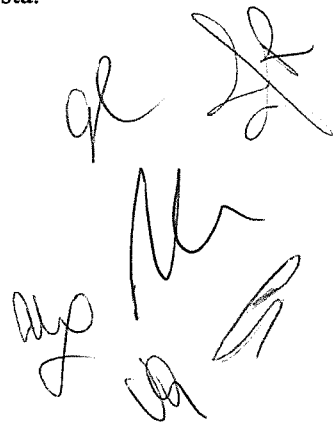
Per il lotto n. 26

Per quanto concerne il “*certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato*” la Commissione rileva che nella documentazione depositata da CAMPOVERDE S.R.L nel file "allegato 7-modello per offerta tecnica lotto 26" è presente la seguente dichiarazione : “*invio certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato “contestuale” alla consegna delle nuove sorgenti*”. La Commissione intende richiedere un chiarimento rispetto a tale dichiarazione posto che la stessa non è presente nella scheda tecnica ma solo nel file citato ai fini di confermare la sussistenza del requisito minimo richiesto, avvalendosi della facoltà prevista per la Commissione giudicatrice al par. 15 offerta tecnica del Disciplinare di gara concedendo almeno 7 giorni di tempo per ricevere la risposta.

Pertanto si sospende la valutazione tecnica relativamente al lotto 26 in discussione fino alla conclusione del subprocedimento di informativa che sarà attivata tramite pec sulla piattaforma Net4Market.

Per il lotto n. 27

Per quanto concerne il “*certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato*” la Commissione rileva che nella documentazione depositata da CAMPOVERDE S.R.L nel file "allegato 7-modello per offerta tecnica lotto 27" è presente la seguente dichiarazione : “*invio certificato di calibrazione rilasciato da un laboratorio accreditato “contestuale” alla consegna delle nuove sorgenti*”. La Commissione intende richiedere un chiarimento rispetto a tale dichiarazione posto che la stessa non è presente nella scheda tecnica ma solo nel file citato ai fini di confermare la sussistenza del requisito minimo richiesto, avvalendosi della facoltà prevista per la Commissione giudicatrice al par. 15 offerta tecnica del Disciplinare di gara concedendo almeno 7 giorni di tempo per ricevere la risposta.

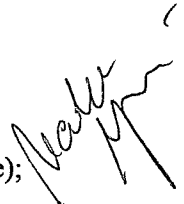
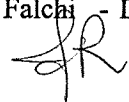
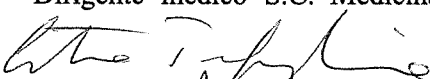
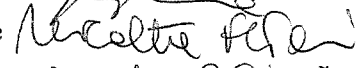
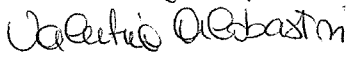


Inoltre la Commissione rileva che nella scheda tecnica viene graficamente riportato il volume della matrice di resina di 20 ml rispetto al quale si chiede conferma della corrispondenza alla “geometria vial da 20 ml” richiesta come requisito minimo da capitolato tecnico.

Pertanto si sospende la valutazione tecnica relativamente al lotto 27 in discussione fino alla conclusione del subprocedimento di informativa che sarà attivata tramite pec sulla piattaforma Net4Market.

Alle ore 17.00 la Commissione sospende i lavori di valutazione tecnica fino alla successiva seduta di gara da fissare per il prosieguo delle attività.

Il verbale viene letto e confermato nel suo contenuto pertanto viene sottoscritto come segue.

- Dott. Nicola Nigri – Dirigente Farmacista P.O. Foligno- Azienda USL Umbria 2 (Presidente); 
- Dott.ssa Roberta Falchi - Dirigente medico Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera di Terni (Membro); 
- Dott. Dott.ssa Cristina Tranfaglia - Dirigente medico S.C. Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera di Perugia (Membro). 
- Dott.ssa Nicoletta Filistauri - segretario verbalizzante 
- Dott.ssa Valentina Alabastri - collaboratore e testimone 
- Dott.ssa Giovanna Carotenuto- collaboratore e testimone 

ERITROCITI DENATURATI MARCATI CON (^{99m}Tc)

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Surrenali	0,013	0,018	0,027	0,038	0,063
Parete della vescica	0,00075	0,0011	0,0021	0,0038	0,0073
Superfici ossee	0,0031	0,0041	0,0061	0,0095	0,019
Mammella	0,0021	0,0021	0,0041	0,0068	0,010
Tratto GI					
Parete gastrica	0,019	0,021	0,030	0,040	0,058
Parete dell'intestino tenue	0,0037	0,0046	0,0077	0,013	0,022
Intestino crasso sup.	0,0040	0,0049	0,0085	0,014	0,023
Intestino crasso inf.	0,0017	0,0023	0,0043	0,0069	0,013
Cuore	0,0060	0,0073	0,011	0,016	0,026
Reni	0,018	0,022	0,032	0,046	0,070
Fegato	0,018	0,023	0,034	0,049	0,087
Polmoni	0,0057	0,0075	0,011	0,017	0,028
Ovaie	0,0014	0,0022	0,0039	0,0070	0,012
Pancreas	0,036	0,040	0,057	0,078	0,12
Midollo rosso	0,0043	0,0060	0,0084	0,011	0,017
Milza	0,56	0,78	1,2	1,8	3,2
Testicoli	0,00047	0,00059	0,0011	0,0017	0,0041
Tiroide	0,00063	0,0010	0,0018	0,0032	0,0066
Utero	0,0014	0,0018	0,0036	0,0059	0,011
Altri tessuti	0,0033	0,0041	0,0058	0,0087	0,015
Dose efficace* (mSv/MBq)	0,019	0,026	0,04	0,06	0,1

* Calcolo secondo ICRP 60

Per la scintigrafia della milza, la dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima raccomandata) di 70 MBq è di 1,3 mSv (per un adulto del peso di 70 kg), mentre la dose tipica di radiazioni per l'organo critico (milza) è di 39,2 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere mai aperti prima di aver disinfettato il tappo. La soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo con una siringa monodose dotata di schermatura di protezione idonea e ago sterile monouso o mediante un sistema di applicazione automatico autorizzato.

Se l'integrità del flaconcino fosse compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

Il liofilizzato di pirofosfato stannoso (sostanza non radioattiva) viene prima ricostituito con soluzione di cloruro di sodio isotonic. Technescan PYP è una soluzione incolore dopo la ricostituzione. La soluzione ricostituita viene quindi utilizzata per la marcatura degli eritrociti *in vivo*, *in vitro*, oppure *in vivo / in vitro* tramite vari metodi.

Marcatura degli eritrociti (RBC) *in vivo*

Scintigrafia di pool ematico:

- Per un paziente con peso corporeo di circa 70 kg: iniettare lentamente (in 10-20 secondi) 1/3 di tutto il contenuto di un flaconcino di Technescan PYP disciolto in 6 mL di soluzione di cloruro di sodio isotonic (2 ml per 70 kg). Il volume deve essere adattato ai diversi pesi corporei.

- Dopo circa 30 minuti iniettare 740-925 MBq di pertecnetato (^{99m}Tc) per via endovenosa.

Marcatura degli eritrociti (RBC) *in vitro*

- Prelevare dal paziente 6 ml di sangue in provette con ACD (acido citrato destrosio)
- Rimuovere il plasma mediante centrifugazione ed eseguire una fase di lavaggio con una soluzione isotonica di sodio cloruro
- Risospendere gli eritrociti in circa 10 ml di una soluzione isotonica di sodio cloruro
- Ricostituire un flaconcino di Technescan PYP con 6 ml di soluzione isotonica di sodio cloruro
- Aggiungere 0,3 ml ($105 \mu\text{g}$ di Sn^{2+}) di soluzione ricostituita alla sospensione di eritrociti
- Incubare per 30 minuti a temperatura ambiente
- Rimuovere l'eccesso di Sn^{2+} mediante centrifugazione e risospendere le cellule in 5 ml di soluzione isotonica di sodio cloruro.
- Ripetere questa fase di lavaggio
- Aggiungere 740-925 MBq di sodio pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$).
- Incubare per 30 minuti a temperatura ambiente
- Rimuovere mediante centrifugazione la parte di (^{99m}Tc) non legata
- Determinare la resa di marcatura che dovrà essere maggiore di 85% e re-iniettare gli eritrociti RBC marcati nel paziente

Marcatura degli eritrociti (RBC) *in vivo/in vitro*

- Technescan PYP viene ricostituito con 6 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio isotonico apirogeno. Un terzo del flaconcino viene somministrato al paziente.
- 30 minuti dopo, prelevare 6 ml di sangue dal paziente in provette con ACD. Aggiungere sodio pertecnetato (^{99m}Tc) e incubare per 30 minuti a temperatura ambiente.
- Rimuovere plasma e pertecnetato non legato mediante centrifugazione ed eseguire una fase di lavaggio con 5 ml di cloruro di sodio isotonico.
- Ripetere questa centrifugazione e la fase di lavaggio.
- Re-iniettare gli eritrociti (RBC) marcati nel paziente.

Metodo di marcatura degli RBC denaturati

- Marcatura *in vitro* degli eritrociti (vedi sopra) seguita da denaturazione ad esempio riscaldando gli eritrociti marcati a 49-50 C per 25 minuti.
- Reiniettare gli eritrociti marcati denaturati nel paziente.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Scintimun è una polvere sterile contenente 1 mg di besilesomab per ciascun flaconcino Scintimun.

I prelievi devono essere effettuati in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo con una siringa monouso dotata di schermatura protettiva adeguata e di un ago monouso sterile o usando un sistema di applicazione automatica autorizzato. Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

Istruzioni per la preparazione

Al fine di assicurare una marcatura della massima efficacia:

- la marcatura deve essere eseguita usando sodio (^{99m}Tc) pertecnetato appena eluito.
- gli eluati devono essere prelevati esclusivamente da un generatore di tecnezio (^{99m}Tc) che sia stato eluito entro le precedenti 24 ore (vale a dire con uno sviluppo interno inferiore alle 24 ore).
- il primo eluito prelevato da un generatore di tecnezio (^{99m}Tc) che non sia stato eluito nell'arco del fine settimana NON deve essere utilizzato.

Procedura:

1. Prelevare dal kit un flaconcino di solvente per Scintimun (capsula di alluminio modellata di colore giallo). Disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Mediante una siringa, introdurre attraverso il sigillo di gomma 5 mL di soluzione di sodio cloruro allo 0,9 %. Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Agitare dolcemente.
2. Una volta completata la dissoluzione, disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Con una siringa ipodermica trasferire 1 mL di questa soluzione in un flaconcino di Scintimun (capsula di alluminio modellata di colore verde). Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Roteare con molta cautela, il contenuto del flaconcino di Scintimun si dissolverà nell'arco di un minuto (NON agitare).
3. Dopo un minuto, controllare che il contenuto del flaconcino di Scintimun si sia disciolto completamente. Posizionare il flaconcino di Scintimun in un adeguato contenitore protettivo di piombo. Disinfettare il setto e lasciarlo asciugare. Mediante una siringa ipodermica, introdurre attraverso il sigillo di gomma 2-7 mL pertecnetato (^{99m}Tc) (l'eluato soddisfa i requisiti dell'attuale Farmacopea Europea). Senza rimuovere l'ago, estrarre un volume equivalente di aria al fine di evitare una pressione eccessiva all'interno del flaconcino. Roteare e con cautela al fine di miscelare tutta la soluzione (NON agitare). La radioattività deve essere compresa fra 400 e 1800 MBq a seconda del volume di pertecnetato (^{99m}Tc). Il volume totale del flaconcino di Scintimun equivale a 3 – 8 mL.
4. Compilare l'etichetta acclusa e attaccarla sulla soluzione marcata.
5. 10 minuti dopo l'aggiunta del pertecnetato (^{99m}Tc) la soluzione è pronta per essere iniettata.

Note relative alle istruzioni:

- Il solvente per Scintimun non deve MAI essere marcato prima e successivamente aggiunto a Scintimun.
- La soluzione marcata finale per l'iniezione deve essere protetta dall'ossigeno.

Dopo la ricostituzione con il solvente fornito e la marcatura con sodio pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile, la soluzione iniettabile di tecnezio (^{99m}Tc) besilesomab che ne deriva, limpida e incolore, ha un pH di 6,5-7,5.

Controllo qualità

La purezza radiochimica della preparazione marcata finale può essere testata adottando la seguente procedura:

[Handwritten signatures and initials]

Metodo

Cromatografia su strato sottile istantanea o cromatografia su carta

Materiali e reagenti

- Adsorbente: lastre (2,5 x 20 cm) per cromatografia su strato sottile rivestite di gel di silice (ITLC-SG) o per cromatografia su carta (RBM-1). Tracciare una linea di partenza a 2,5 cm dalla parte inferiore della lastre di carta.
- Solvente: metil etil chetone (MEK)
- Contenitori: contenitori idonei come vasche per cromatografia o flaconi Erlenmeyer da 1.000 mL.
- Varie: pinze, forbici, siringhe, idoneo apparecchio contatore.

Procedura

Non lasciar entrare aria nel flaconcino da testare e conservare tutti i flaconcini contenenti la soluzione radioattiva in contenitori di piombo.

1. Introdurre il solvente nella vasca per cromatografia fino a una profondità di circa 2 cm. Coprire la vasca e permettere che si equilibri per almeno 5 minuti.
2. Mediante una siringa e un ago, applicare una goccia (2 µL) della soluzione marcata sulla linea di partenza della lastre di carta per la ITLC-SG o RBM-1.
3. Introdurre immediatamente la lastre di carta per ITLC-SG o RBM-1 nella vasca per cromatografia usando una pinza per evitare la formazione di pertecnetato (^{99m}Tc) a causa della presenza di ossigeno. NON lasciar asciugare la goccia.
4. Quando il solvente avrà raggiunto la parte alta della lastre (circa 10 minuti), rimuovere ciascuna lastre con le pinze e lasciarla asciugare all'aria.
5. Tagliare la lastre in due parti separate al $R_f = 0,5$.
6. Contare separatamente ciascuna sezione della lastre e registrare i valori ottenuti (utilizzare un apparecchio di rilevazione adatto con un tempo di conteggio costante, una geometria e rumore di fondo noti).
7. Calcoli

La purezza radiochimica corrisponde alla percentuale di tecnezio (^{99m}Tc) legato e viene calcolata come segue dopo aver corretto i dati per il rumore di fondo:

$$\% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ legato} = 100 \% - \% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libero}$$

$$\text{Dove: } \% \text{ di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libero} = \frac{\text{Radioattività della lastre tagliata da } R_f 0.5 \text{ a } R_f 1.0}{\text{Radioattività totale della lastre}} \times 100$$

8. La purezza radiochimica (la percentuale di tecnezio (^{99m}Tc) legato)) deve essere maggiore o uguale al 95 %.
9. La soluzione deve essere ispezionata a occhio nudo prima dell'uso. Devono essere usate soltanto soluzioni limpide, prive di particelle visibili.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Dati di dosimetria interna

Stima delle dosi assorbite (calcolate secondo il metodo MIRD) in pazienti con funzione renale e escrezione urinaria normale.

organo	mGy/MBq	(rad/mCi)
Vescica (vuotata dopo 2 ore)	0.057	(0.21)
Vescica (vuotata dopo 4,8 ore)	0.127	(0.47)
Cistifellea	0.043	(0.16)
Reni	0.017	(0.062)
Fegato	0.005	(0.017)
Ovaie (a 2 h dallo svuotamento della vescica)	0.003	(0.012)
Ovaie (a 4,8 ore dallo svuotamento della vescica)	0.007	(0.024)
Testicoli (a 2 ore dallo svuotamento della vescica)	0.002	(0.07)
Testicoli (a 4,8 ore dallo svuotamento della vescica)	0.004	(0.015)
Midollo osseo (a 2 ore dallo svuotamento della vescica)	0.002	(0.007)
Midollo osseo (a 4,8 ore dallo svuotamento della vescica)	0.003	(0.011)
Corpo intero	0.001	(0.005)

Quando la vescica viene svuotata dopo due ore dalla somministrazione la dose equivalente effettiva è 0,011 mSv/MBq.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Istruzioni per la radiomarcatura

Per la marcatura si deve utilizzare un eluato con concentrazione più alta possibile in radioattività poiché la quantità di impurezze marcate che si formano è minima usando il minimo volume possibile di eluato.

Si devono utilizzare solo eluati ottenuti da un generatore di ^{99m}Tc , che siano stati eluiti nelle precedenti 24 ore.

Inoltre si devono utilizzare solo eluati ottenuti da un generatore di ^{99m}Tc che sia in uso da non più di una settimana.

Eluire l'attività desiderata in 5 ml di eluato dal generatore secondo la tecnica di eluizione frazionata (seguire le istruzioni per l'uso del singolo generatore).

Utilizzare al massimo 3 ml di eluato.

La quantità di ^{99m}Tc occorrente (massimo 2960 MBq, 80 mCi) deve essere portata ad un volume di 10 ml con una soluzione di cloruro di sodio 0,9%.

Aggiungere questa soluzione ad un flaconcino di Technescan MAG3.

Si deve utilizzare un ago sottile (20 G o più elevato) per garantire l'ermeticità della chiusura dopo perforazione.

Tale accorgimento previene un eventuale inquinamento esterno da acqua durante l'incubazione e il susseguente raffreddamento.

Scaldare immediatamente in riscaldatore a calore secco, precedentemente preriscaldato a 120 °C, o a bagnomaria bollente per 10 minuti.

Durante il riscaldamento il flaconcino deve rimanere in posizione verticale in modo da evitare che tracce di metallo provenienti dal tappo di gomma influenzino negativamente il procedimento di marcatura.

Raffreddare a temperatura ambiente in acqua fredda. La soluzione è così pronta per la somministrazione. Se necessario, è consentita la diluizione con soluzione salina allo 0,9%.

La preparazione marcata con ^{99m}Tc , avente una concentrazione di 2960 MBq, può essere utilizzata entro 8 ore a partire dalla fine dello step di riscaldamento

Caratteristiche fisiche della preparazione dopo marcatura:

soluzione acquosa sterile, da limpida a leggermente opalescente;

pH: 5,0 - 6,0.

Precauzioni da utilizzare durante la procedura di marcatura

Per verificare che durante la fase di riscaldamento e di raffreddamento non vi sia stata contaminazione del contenuto del flaconcino, si consiglia all' utilizzatore

di aggiungere un colorante adatto al bagno di riscaldamento e al bagno di raffreddamento (ad esempio blu di metilene ad ottenere una concentrazione dell' 1%, o fluoresceina di sodio ad ottenere una concentrazione di 0,1%). Il flaconcino con il prodotto radiomarcato dovrebbe essere

esaminato per la contaminazione (prendendo adeguate misure di protezione radiologica) prima dell'uso.

Istruzioni per il controllo di qualità

Utilizzare il seguente metodo:

Metodo HPLC:

La purezza radiochimica della sostanza marcata viene testata mediante cromatografia liquida a elevata prestazione (HPLC) usando un idoneo rilevatore di radioattività, su colonna da 25 cm RP18, con portata di 1,0 ml/minuto.

La fase mobile A è una miscela 93:7 di soluzione di fosfato (1,36 g di KH_2PO_4 , regolata con 0,1 M NaOH a pH 6) ed etanolo. La fase mobile B è una miscela 1:9 di acqua e metanolo.

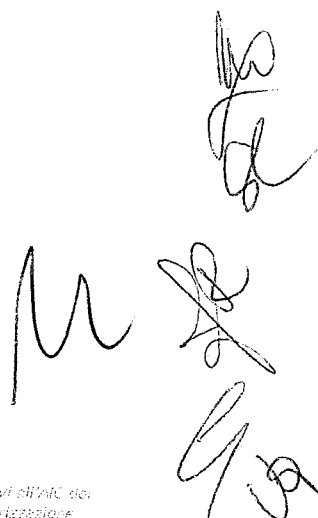
Usare un programma di eluizione con i seguenti parametri:

Tempo (minuti):	Portata (ml/minuto):	%A	%B
10	1	100	0
15	1	0	100

Il picco di tecnezio (^{99m}Tc)tiatide appare al termine del passaggio della fase mobile A. Il volume di iniezione è di 20 μl e la velocità totale di conteggio per canale non deve superare 30.000.

Requisiti:

	t=0	dopo 8 ore
Tiatide	$\geq 95,0\%$	$\geq 94,0\%$
Frazioni del fronte totali	$\leq$	$3,0\% \leq 3,0\%$
Frazione di metanolo	$\leq 4,0\%$	$\leq 4,0\%$

The block contains several handwritten signatures and initials in black ink. At the top right, there is a signature that appears to be 'M. G.' or similar. Below it, there are more initials, including a large 'M' and some less legible marks. At the bottom right, there is a signature that looks like 'G. G.' or 'G. G.' with a checkmark-like flourish.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni asettiche. I flaconcini non devono essere aperti. La soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monouso e impiegando uno schermo protettivo adeguato ed un ago sterile usa e getta o usando un sistema di applicazione automatizzato autorizzato.

Il prodotto non deve essere utilizzato se durante la sua preparazione risultasse compromessa l'integrità del flaconcino.

Metodo di preparazione

Preparazione per l'applicazione multidose

Aggiungere ad un flaconcino di Technescan HDP in condizioni di asepsi la quantità necessaria della soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) (fissile/non fissile) con un'attività massima di 20 GBq in un volume di 3-10 ml.

Agitare per 30 secondi per sciogliere il contenuto. La preparazione è quindi pronta per l'iniezione. Diluire preferibilmente con soluzione di sodio cloruro allo 0,9%.

In un singolo paziente si può iniettare al massimo 1 mg di HDP (1/3 di flaconcino)

Proprietà dopo la radiomarcatura

Dopo la radiomarcatura, la soluzione è incolore e da limpida a lievemente opalescente.

Controllo di qualità

Esaminare mediante TLC su lastre di fibra di vetro rivestite con gel di silice.

1. Sviluppare 5-10 μl in sodio acetato R al 13,6%. Il complesso di tecnezio ossidronato e lo ione pertecnetato migrano in prossimità del fronte del solvente, mentre il tecnezio idrolizzato e il tecnezio in forma colloidale restano nel punto di partenza.
2. Sviluppare 5-10 μl in metiletilchetone R. Lo ione pertecnetato migra verso il fronte del solvente, mentre il complesso di tecnezio ossidronato e il tecnezio in forma colloidale restano nel punto di partenza. Per i dettagli, consultare la Farmacopea Europea (Monografia 641).

Le impurezze singole e totali non possono superare il 5%.

Superficie ossea	0,0019	0,0024	0,0035	0,0053	0,0098
Mammelle	0,0019	0,0019	0,0033	0,0048	0,0078
Tratto gastrointestinale					
Parete dello stomaco	0,0017	0,0022	0,0035	0,0051	0,0089
Intestino tenue	0,0021	0,0026	0,0041	0,0063	0,011
Parete dell'intestino crasso superiore	0,0019	0,0024	0,0038	0,0061	0,01
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,0032	0,0042	0,0063	0,0088	0,015
Reni	0,0041	0,0051	0,0072	0,0011	0,019
Fegato	0,0019	0,0025	0,0037	0,0055	0,0097
Polmoni	0,017	0,026	0,036	0,054	0,1
Ovaie	0,0033	0,0041	0,0061	0,0089	0,015
Pancreas	0,0021	0,0026	0,004	0,0061	0,011
Midollo osseo rosso	0,0027	0,0034	0,0047	0,0062	0,0096
Milza	0,0019	0,0024	0,0036	0,0056	0,0099
Testicoli	0,0021	0,0031	0,0052	0,0079	0,015
Tiroide	0,00099	0,0017	0,0027	0,0044	0,0078
Utero	0,0059	0,0072	0,011	0,016	0,027
Altri tessuti	0,0018	0,0022	0,0032	0,0049	0,0086
Equivalente di dose efficace (mSv/MBq)	0,0061	0,0084	0,012	0,018	0,035

Per questo radiofarmaco l'equivalente di dose efficace risultante da un'inalazione (nebulizzatore) di 100 MBq è 0,7 mSv (per un individuo di 70 kg).

Le dosi di radiazione date all'uomo mediante somministrazione orale di (^{99m}Tc) DTPA sono le seguenti (D.J. GAMBINI, R. GRANIER: Manuel pratique de Médecine Nucléaire)

ORGANO	DOSE ASSORBITA PER UNITÀ DI ATTIVITÀ SOMMINISTRATA (mGy/MBq)
Stomaco	0,086
Intestino tenue	0,07
Midollo osseo rosso	0,0012
Ovaie	0,0035
Testicoli	0,0017
Equivalente di dose efficace (mSv/MBq)	0,025

Per questo prodotto l'equivalente di dose efficace risultante da una somministrazione orale di 20 MBq è 0,5 mSv (per un individuo di 70 kg).

12 ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Devono esser rispettate le precauzioni abituali sulla radioprotezione.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto e deve essere tenuto nella schermatura di protezione. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo usando una siringa monouso dotata di un'adeguata schermatura protettiva e un ago usa e getta sterile, oppure usando un sistema di dispensazione automatizzato.

Se l'integrità di questo flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere usato.

La soluzione di (^{99m}Tc)-DTPA ottenuta è una soluzione limpida e incolore, priva di particelle visibili con un pH che varia tra 4.0 e 5.0.

Prima dell'uso, devono essere controllati la limpidezza della soluzione dopo la preparazione, il pH, la radioattività e lo spettro gamma.

Aggiungere ad un flaconcino di Technescan DTPA kit per preparazione radiofarmaceutica la quantità richiesta di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) soluzione iniettabile, al massimo 11,1 GBq in un volume di 2-10 ml e miscelare finché il contenuto non sia disciolto. Dopo 15-30 minuti di incubazione a 15-25°C, il prodotto radiomarcato è pronto per la somministrazione al paziente, previa

Controllo di qualità

La qualità della radiomarcatura (purezza radiochimica) può essere controllata nel modo seguente.

Esaminare mediante TLC su lastre di vetro rivestite con gel di silice.

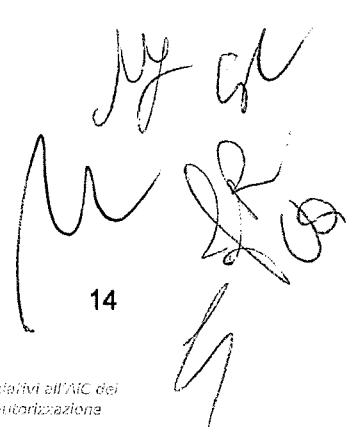
a) Sviluppare 5-10 μl in una soluzione m/V allo 0,9% di sodio cloruro R; il complesso di tecnezio- 99m pentetato e lo ione pertecnetato migrano vicino al fronte del solvente, le impurezze in forma colloidale restano all'origine.

b) Sviluppare 5-10 μl in metietilchetone R; lo ione pertecnetato migra vicino al fronte del solvente, il complesso di tecnezio pentetato e le impurezze in forma colloidale restano all'origine.

Per i particolari, consultare la monografia 0642 della Farmacopea Europea.

Caratteristiche del prodotto radiomarcato:

- soluzione acquosa limpida, incolore o leggermente gialla
- pH 4,0-5,0
- resa di marcatura $\geq 95\%$.



12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il contenuto del kit prima della preparazione non è radioattivo. Dopo l'aggiunta della soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc), Ph. Eur. deve essere assicurata un'adeguata schermatura della preparazione finale.

Nanotop marcato con tecnezio-99m deve essere usato entro sei (6) ore dalla marcatura.

Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

Questo prodotto non è destinato alla somministrazione regolare o continuata.

Metodo di preparazione

NANOTOP non contiene conservanti.

È necessario eseguire la preparazione in condizioni asettiche e prestare attenzione alla protezione dalle radiazioni.

La formazione delle nanoparticelle di albumina colloidale marcate con ^{99m}Tc dipende da un contenuto sufficiente di stagno nello stato ridotto. L'ossidazione può compromettere la qualità della preparazione. L'ingresso di aria deve essere strettamente evitato.

L'attività specifica delle nanoparticelle colloidali di albumina marcate con ^{99m}Tc deve essere la più elevata possibile, poiché solo l'1-2 % circa dell'attività si accumula nei linfonodi dopo somministrazione sottocutanea. Si raccomanda quindi di usare un eluato fresco ottenuto da un generatore eluito poco prima della marcatura. La marcatura deve essere effettuata con l'attività più elevata possibile poco tempo prima della somministrazione.

Per l'uso nei bambini, è possibile diluire il prodotto fino a 1:50 con sodio cloruro 0,9% soluzione iniettabile.

Marcatura / preparazione della sospensione iniettabile

1. Collocare il flaconcino all'interno di un idoneo contenitore di piombo.
2. Aggiungere al flaconcino da 185 a 5.550 MBq in 1-5 mL di soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) usando una siringa sterile.
Prelevare quindi lo stesso volume di azoto dal flaconcino usando la stessa siringa per compensare la pressione. Non usare un ago di presa d'aria.
3. Ruotare ripetutamente per dissolvere il liofilo; lasciare riposare 10 min a temperatura ambiente.
4. Agitare la sospensione iniettabile immediatamente prima di prelevare una dose dal flacone. Agitare la siringa diverse volte prima dell'iniezione.

Caratteristiche della sospensione pronta all'uso

Volume	1-5 mL
colore	trasparente, incolore

Handwritten signatures and initials:
 - Top right: "Up" and "di"
 - Middle right: "P. R. C."
 - Bottom right: "S."

particelle colloide radiomarcato valore di pH	più del 95% di dimensioni inferiori a 80 nm ≥ 95% da 7 a 8
---	--

Test di resa della marcatura

La purezza radiochimica della sospensione iniettabile pronta all'uso può essere controllata mediante cromatografia su strato sottile.

Metodo A:

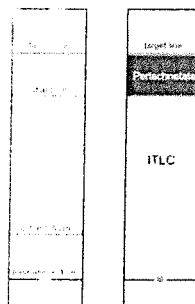
Piastra per TLC	KG 60
Solvente	Acetone
Lunghezza della corsa	10 - 15 cm
Tempo di sviluppo	15 - 20 minuti

Le nanoparticelle di albumina colloidale marcate con tecnezio-99m rimangono al punto di deposizione, il (^{99m}Tc)pertechnetato libero migra con il fronte del solvente.

La sospensione iniettabile pronta all'uso non deve contenere più del 5% di [^{99m}Tc]pertechnetato e deve essere usata entro 6 ore.

Metodo B (alternativo):

Piastra per TLC	ITLC-SA
Solvente	metiletilchetone (MEK)
Lunghezza della corsa	5 cm
Tempo di sviluppo	5 - 10 minuti



Le nanoparticelle di albumina colloidale marcate con ^{99m}Tc rimangono al punto di deposizione, il [^{99m}Tc]pertechnetato libero migra con il fronte del solvente.

La sospensione iniettabile non deve contenere più del 5% di [^{99m}Tc]pertechnetato e deve essere usata entro 6 ore.

Handwritten signature and initials.