

Radiofarmaci

Medico Nucleare

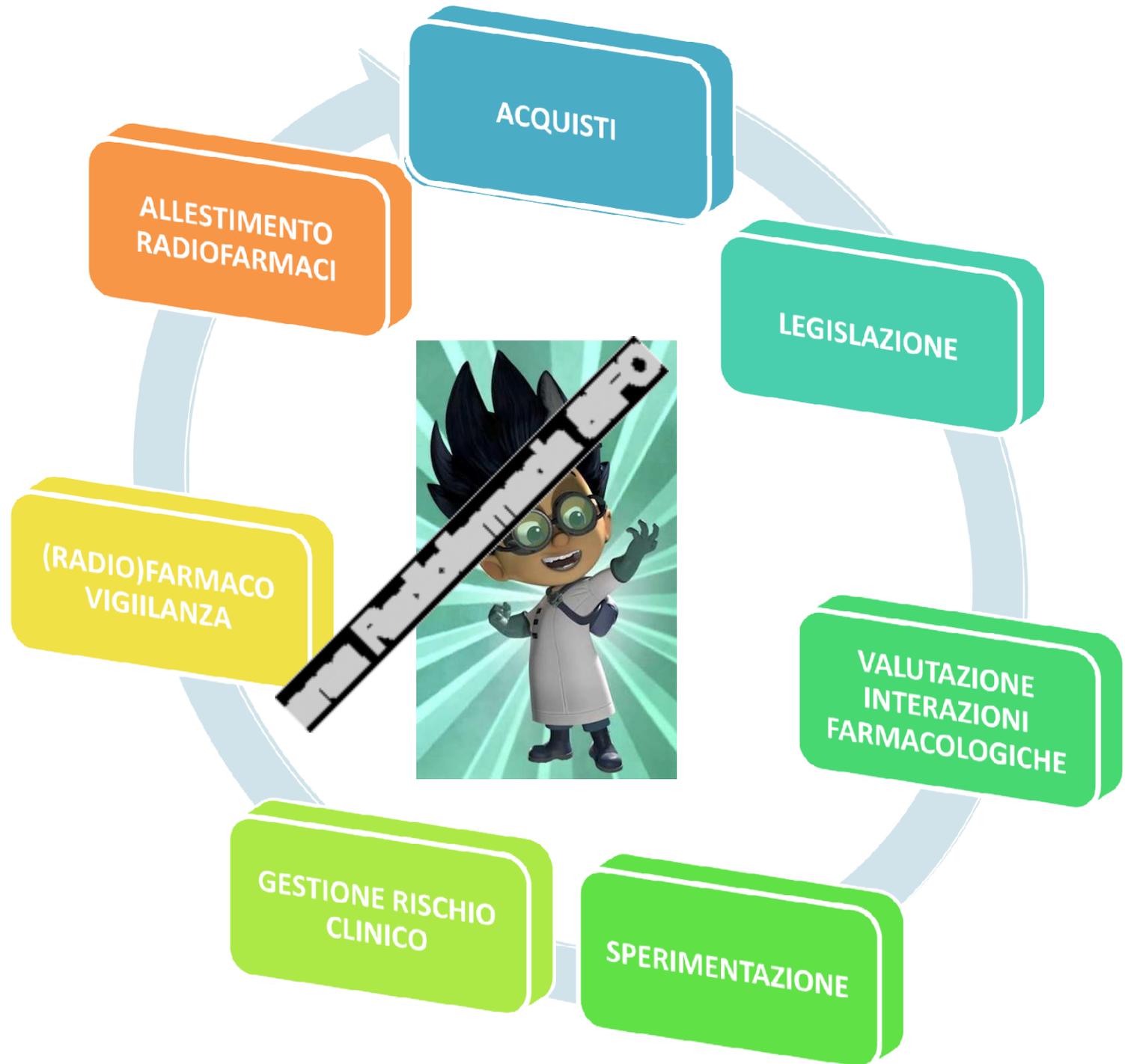
- La Medicina Nucleare: principi
- Radiofarmaci diagnostici con Tecnezio-99m
- Radiofarmaci diagnostici emettitori di positroni (PET)
- Radiofarmaci per la terapia radiometabolica e la nuova frontiera della teragnostica

Testi:

Fundamentals of Nuclear Pharmacy Autore: Saha, Gopal B.- -Springer

Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine Autori:
Kowalsky, Richard J., Steven W. Falen, - Amer Pharmacists Assn

RADIOFARMACISTA





ACQUISTI

RADIOFARMACISTA

STESURA CAPITOLATI
TECNICI

COMMISSIONI DI
GARA

GESTIONE LOGISTICA

FLUSSI INFORMATIVI

RADIOFARMACISTA



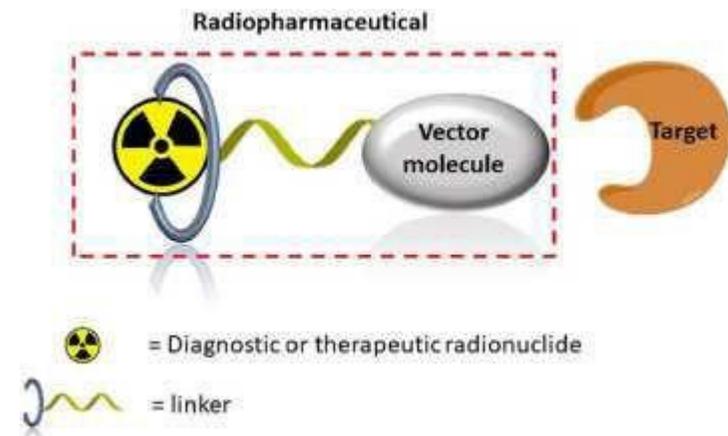
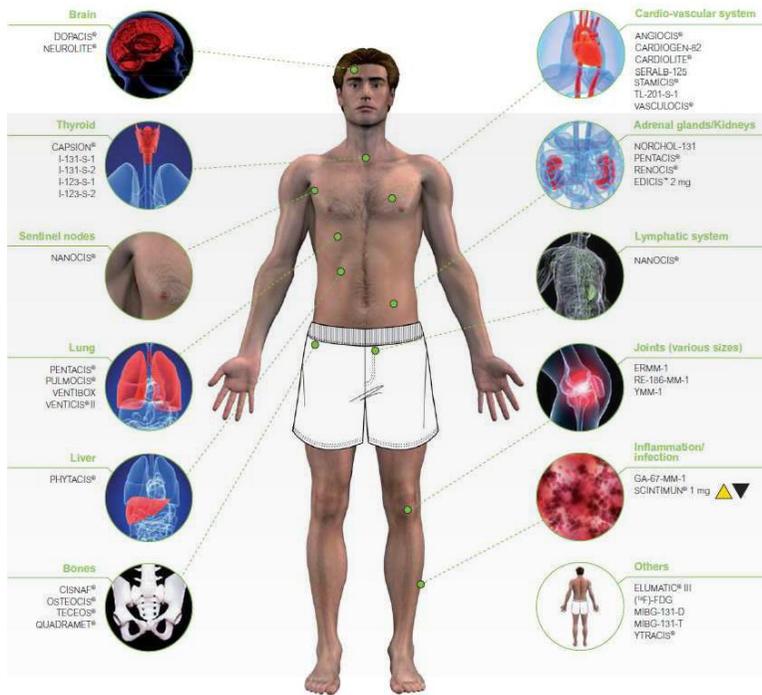
RADIOFARMACO: definizione

“Qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l’uso, include uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo medico”



D.L.vo 178/1991, D.L.vo 44/1997, D.L. 219/2006

RADIOFARMACISTA



TIPOLOGIA DI PREPARAZIONI RADIOFARMACEUTICHE

LEGISLAZIONE



PREPARAZIONI SEMPLICI

ALL'USO CON
AIC



PREPARAZIONI ESTEMPORANEE

- MARCATURA DI MATERIALE AUTOLOGO DEL PAZIENTE
- PREPARAZIONI MEDIANTE CICLOTRONE



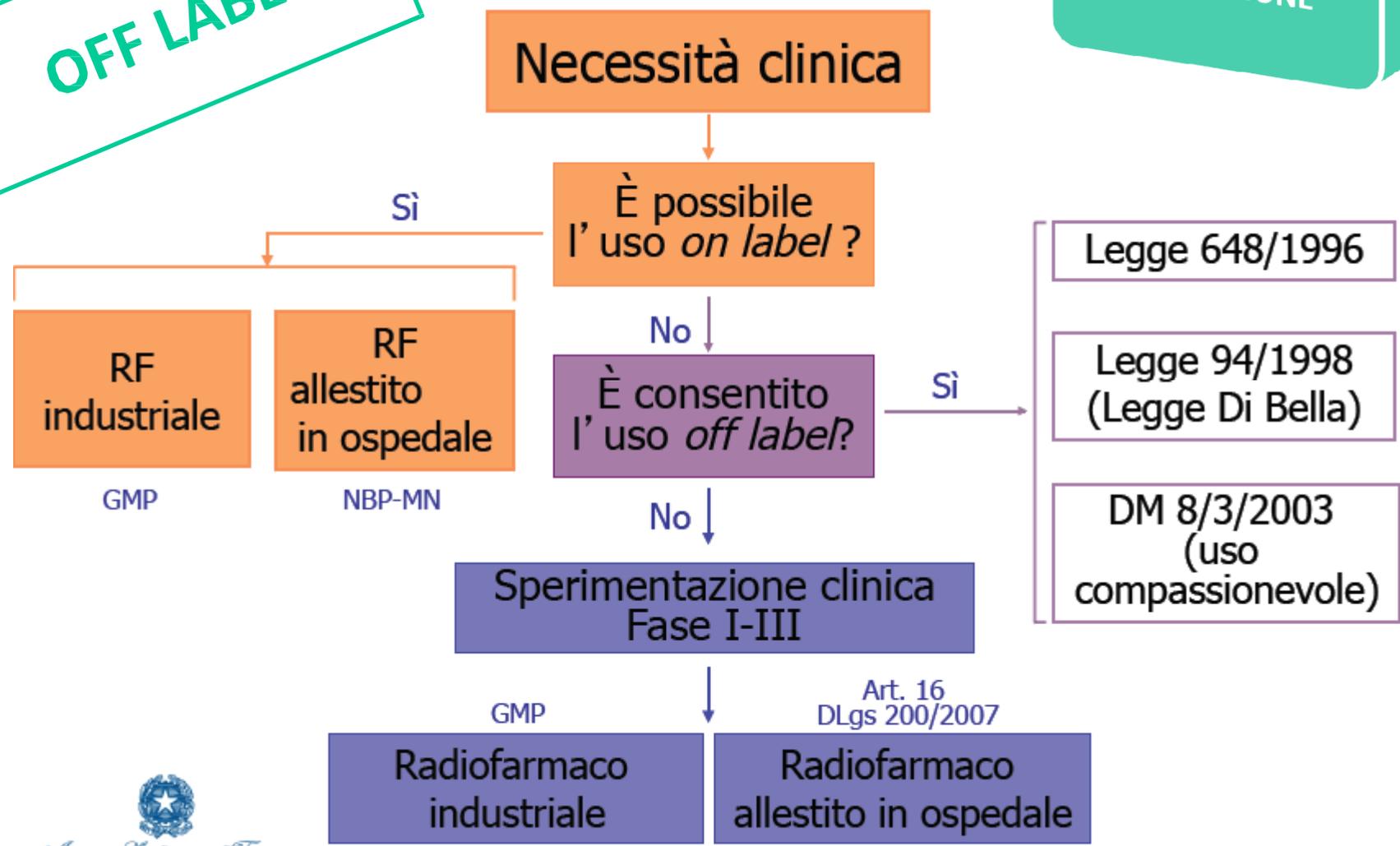
RADIOFARMACI PER TERAPIA

- di Sodio, $^{177}\text{Lutezio-DOTATE}$, $^{223}\text{Radio Dicloruro}$
- PREPARATI MEDIANTE KIT CON AIC ($^{90}\text{Y-Ibritumumab Tiuxetano}$)

RADIOFARMACISTA

OFF LABEL

LEGISLAZIONE



Publicazione schede di monitoraggio Registro LUTATHERA (01/04/2019)



Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio

01/04/2019

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.75 del 29/03/2019, a partire dal 30/03/2019 è possibile utilizzare, in **regime di rimborsabilità** SSN, il medicinale LUTATHERA per la seguente indicazione terapeutica:



Inoltre, si specifica che per l'indicazione sopra riportata è per i farmaci innovativi oncologici (Legge n. 232 dell'11 d

A tal riguardo, vista l'importanza della puntuale tracciatura l'accesso alle strutture sanitarie pubbliche al fondo dei fa referenti regionali di procedere all'abilitazione dei Centri sistema.

Ufficio Registri di Monitoraggio

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-lutathera-01042019>

RADIOFARMACISTA

Registri AIFA



E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	LUTATHERA (177Lu-oxodotretotide) -
O	Campo obbligatorio	GEP_NET
Lutathera è indicato in pazienti adulti per il trattamento di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.		



1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età
	≥18 aa

2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)									
O	Sede primitiva del GEP-NET	<table border="1"> <tr><td>stomaco</td></tr> <tr><td>duodeno</td></tr> <tr><td>ileo</td></tr> <tr><td>appendice</td></tr> <tr><td>colon-retto</td></tr> <tr><td>pancreas</td></tr> <tr><td>altro</td></tr> </table>	stomaco	duodeno	ileo	appendice	colon-retto	pancreas	altro
stomaco									
duodeno									
ileo									
appendice									
colon-retto									
pancreas									
altro									
	Se altro, specificare	testo libero							
O	Stato della malattia	<table border="1"> <tr><td>localmente avanzato inoperabile</td></tr> <tr><td>metastatico</td></tr> </table>	localmente avanzato inoperabile	metastatico					
localmente avanzato inoperabile									
metastatico									
	Se altro, specificare	testo libero							
O	Sedi metastatiche	<table border="1"> <tr><td>fegato</td></tr> <tr><td>ossa</td></tr> <tr><td>polmone</td></tr> <tr><td>altro</td></tr> </table>	fegato	ossa	polmone	altro			
fegato									
ossa									
polmone									
altro									
	Se altro, specificare altre sedi metastatiche	testo libero							
E	Grado di differenziazione	<table border="1"> <tr><td>G1 (ben differenziato)</td></tr> <tr><td>G2 (moderatamente differenziato)</td></tr> <tr><td>G3 (scarsamente differenziato)</td></tr> </table>	G1 (ben differenziato)	G2 (moderatamente differenziato)	G3 (scarsamente differenziato)				
G1 (ben differenziato)									
G2 (moderatamente differenziato)									
G3 (scarsamente differenziato)									
	Se altro, specificare	testo libero							
E	Indice di proliferazione Ki67	<table border="1"> <tr><td><3%</td></tr> <tr><td>3-20%</td></tr> <tr><td>>20%</td></tr> </table>	<3%	3-20%	>20%				
<3%									
3-20%									
>20%									
	Se altro, specificare	testo libero							
E	Punteggio di captazione del tumore all'imaging recettoriale della somatostatina (octreoscan e/o PET)	<table border="1"> <tr><td>0</td></tr> <tr><td>1</td></tr> <tr><td>2</td></tr> <tr><td>3</td></tr> <tr><td>4</td></tr> </table>	0	1	2	3	4		
0									
1									
2									
3									
4									
	Se altro, specificare	testo libero							

DATI DELLA MERCE:

Codice	Descrizione	Descrizione della merce
3006300000	- Preparazioni opacizzanti per esami radiografici; reattivi per diagnostica per essere impiegati sul paziente	FETFLUOROETHYLTYROSINE

Paese Provenienza: AUSTRIA
 Luogo di partenza: N.D.
 Data di partenza: 14/11/2019
 Paese di origine: AUSTRIA
 Data arrivo merce: 14/11/2019
 Tipologia mezzo di trasporto: ALTRO VEICOLO STRADALE
 Identificativo mezzo di trasporto: L 929 RB
 Descrizione tipo contenitore: FUSTI
 ...In numero di: 1
 Numero containers: 0

Data arrivo prevista: 14/11/2019

Quantità totale della merce: 0.05 KG
 Quantità totale della merce lorda: 15 KG
 Destinazione d'uso della merce: FARMACO (D.M. 11/02/1997)

Dati anagrafici MEDICO PRESCRITTORE:

Cognome: CHIERICHETTI
 Nome: FRANCA
 Provincia: TV
 Comune residenza: CASTELFRANCO VENETO
 Indirizzo: VIA BORGIO TREVISO
 Recapiti: 0461908132

Iscritto all'ordine dei medici della provincia di: TV
 N. Iscrizione ordine medici: 3688
 Codice regionale: N.D.

Utilizzo Merce: N.D.
 Tributo Certificato: 0.00 €
 Lotto/Informazioni logistiche merce: N.D.
 Luogo di custodia della merce: U.O.C. DI MEDICINA NUCLEARE TRENTO

PRODUTTORE-DITTA UE

Codice Fiscale: N.D.
 Partita IVA: 00664727
 Numero Rea: N.D.

Nome: N.D.
 Cognome/Denominazione: IASON GMBH / ARGOS ZYKLOTRON BETRIEBS GMBH
 Indirizzo/Sede: ST. VEITER STRASSE 47
 Comune: KLAGENFURT
 C.A.P.: N.D.
 Provincia: N.D.
 Nazioni: AUSTRIA

**Importazione
 (DM 2/97)**



USMAF-SASIN VENETO, FRIULI VENEZIA GIULIA, TRENTO ALTO ADIGE
 Unità Territoriale TRESTE

Protocollo 2019-USMAF-VEN-GME-P-TRB-76936
 con if. e richiesta n. 1573480428271
 Data Provvedimento 13/11/2019

TRESTE 13/11/2019

NULLA OSTA SANITARIO per l'importazione dei sottociti prodotti spediti dalla ditta:
 IASON GMBH / ARGOS ZYKLOTRON BETRIEBS GMBH - ST. VEITER STRASSE 47 - KLAGENFURT
 Paese di origine: AUSTRIA
 Provenienza da: AUSTRIA
 A mezzo: ALTRO VEICOLO STRADALE identificativo: L 929 RB
 e diretti alla ditta:

APSS TRENTO OSPEDALE S.CHARA MED.NUCLEARE - LARGO MEDAGLIE D'ORO, 9 - 38100 TRENTO (TN)

Merce	Codice Doganale	Descrizione della merce	Quantità
- Preparazioni opacizzanti per esami radiografici; reattivi per diagnostica per essere impiegati sul paziente	3006300000	FETFLUOROETHYLTYROSINE	0.05 KG

Presentazione: N°1 FUSTI
 Identificativi: N.D.
 Lotto/Informazioni logistiche merce: N.D.
 Utilizzo richiesto: FARMACO (D.M. 11/02/1997)

LA MERCE E' STATA SOTTOPOSTA A CONTROLLO:
 - DOCUMENTALE

Il peso e la presentazione della merce sono quelli dichiarati dal richiedente
 I suddetti prodotti sono scelti dai seguenti documenti:

Tipologia	Numero	Del	Ente Rilasciatore
RICHIESTA DEL MEDICO	14_11_2019	13/11/2019	U.O.C. DI MEDICINA NUCLEARE TRENTO

Osservazioni:
 Presentatore della domanda: APSS TRENTO OSPEDALE S.CHARA MED.NUCLEARE



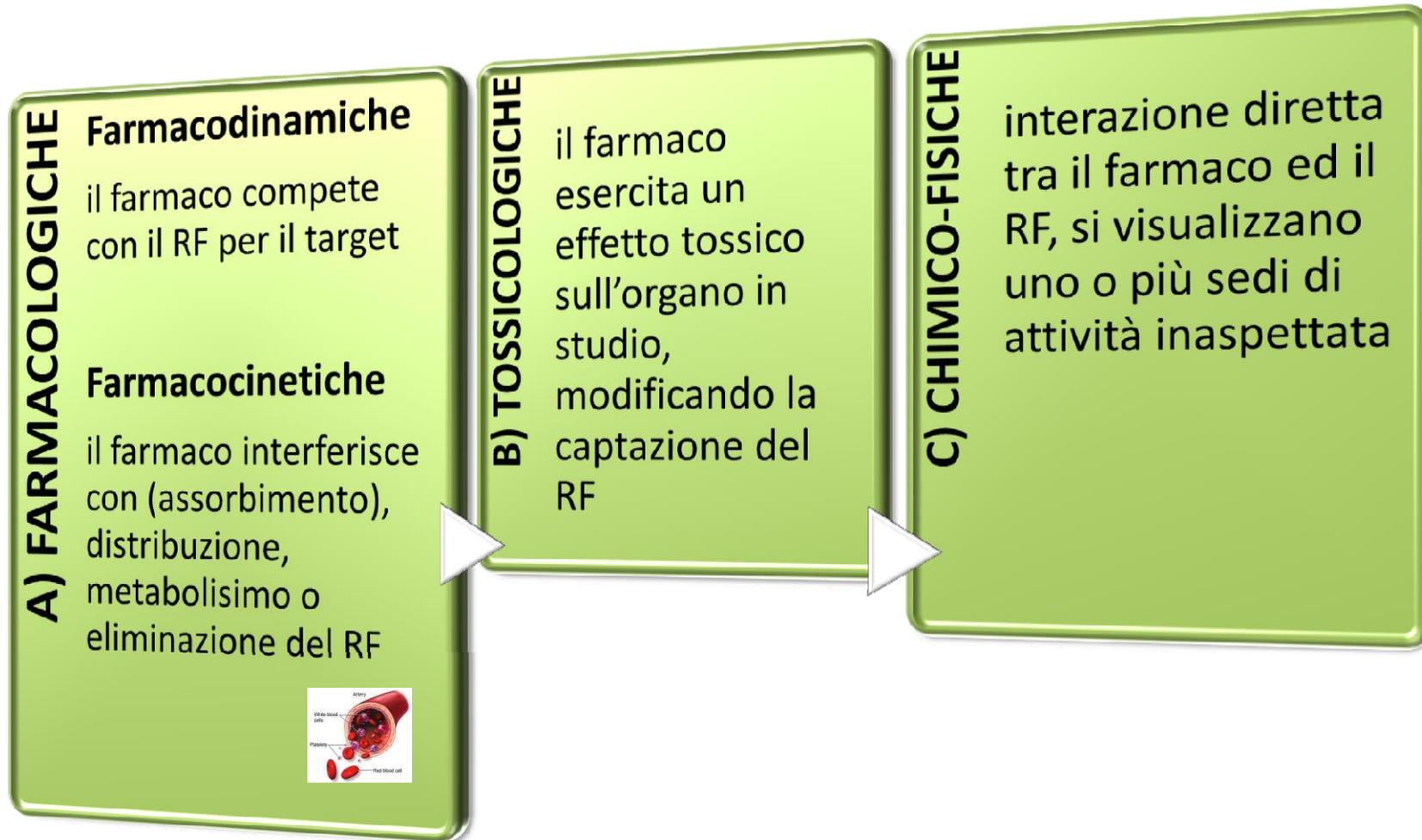
Medico di porto/autorporto:
 (firma e stampa)

RADIOFARMACISTA



CLASSIFICAZIONE DELLE INTERFERENZE

VALUTAZIONE
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE



Richiesta di scintigrafia cerebrale recettoriale con DaTSCAN

Interferenze farmacologiche: tutti i farmaci e sostanze che si legano ai trasportatori postsinaptici della dopamina o che agiscono sui recettori 5HT possono influenzare l'analisi visiva e semi-quantitativa dell'uptake recettoriale striatale di DaTSCAN e pertanto dovrebbero essere sospesi, per un tempo pari a 5 volte l'emivita biologica del farmaco, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente:

- amfetamina e amfetamino simili: mazindolo, fentermina, metilfenidato
- oxibutina
- Anticolinergici: benzotropina mesilato
- Agonisti adrenergici: fentermina, norepinefrina
- Oppioidi: fentanil
- Anestetici: ketamina, isoflurano, fenciclidina (PCP)
- Stimolanti del SNC: cocaina, efedrina, fentermina, modafinil
- Antidepressivi: amitriptilina, bupropione, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, radafaxina, venlafaxina
- SSRI (diminuita fissazione): citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, trimipramina

Farmaci che non interferiscono con la captazione del DaTSCAN e per i quali non è necessaria la sospensione:

- amantadina (MANTADAN)
- levodopa + inibitori della dopa decarbossilasi (LARODOPA, LEVOMET, MADOPAR, SINEMET, STALEVO)
- agonisti dopaminergici post-sinaptici (ropinirolo, pramipexolo – REQUIP, MIRAPEXIN)
- metoprololo (IGROTON, LOPRESOR, SELOKEN)
- pergolide
- primidone (MYSOLINE)
- propranololo (INDERAL)
- selegilina (EGIBREN, JUMEX, SELECOM, SELEDAT)
- triessifenidile (ARTANE)
- entacapone (COMTAN)
- cabergolina (ACTUALENE, CABASER, DOSTINEX)

VALUTAZIONE
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE

Azienda Provinciale



per i Servizi Sanitari



OSPEDALE DI TRENTO

U.O. Medicina Nucleare

Direttore dott.ssa Franca Chierichetti

ISTRUZIONI OPERATIVE ALL' ESECUZIONE

PET-TC esame CEREBRALE con 18F-DOPA (DIAGNOSI DI MORBO DI PARKINSON IDIOPATICO IN FASE INIZIALE)

RADIOFARMACO:	¹⁸ F-DOPA
CONTROINDICAZIONI:	<p>Controindicazioni Assolute</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza <p>Relative</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incapacità del paziente a collaborare • Non osservanza del digiuno (valutare se almeno 4 ore di digiuno) • N.B. RACCOMANDABILE UNA DIETA POVERA DI PROTEINE LA SERA PRIMA/IL GIORNO DELL'ESAME ED EVITARE ASSUNZIONE DI CAFFEINA LA MATTINA DELL'ESAME • IN CASO DI PAZIENTE GIÀ IN TERAPIA CON L-DOPA IL FARMACO VA SOSPESO 24 ORE PRIMA DELL'ESAME
PROCEDURE PRE – ESAME:	<p>Raccolta delle informazioni e anamnesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anagrafiche, peso e altezza, data dell'ultimo ciclo mestruale - lato della sintomatologia clinica - pregressi fatti vascolari - pregressi traumi cranici (con o senza pdc) - presenza di malattie associate quali diabete e ipertensione - terapie in atto con particolare attenzione al trattamento con L-DOPA che andrebbe sospeso 24 ore prima dell'esame

RADIOFARMACISTA



NEGLI STUDI CLINICI SPERIMENTALI:



- partecipa alla stesura del protocollo sperimentale da sottoporre al CE
- gestione documentale (drug accountability ...)
- partecipa alle visite di monitoraggio e agli audit
- per **radiofarmaci sperimentali sintetizzati** nella struttura: stesura IMPD (Investigational Medicinal Product)
- per **radiofarmaci sperimentali pronti all'uso**: gestione ordini, contabilità, smaltimento residui



RADIOFARMACISTA



Original article

Radiopharmaceutical maladministrations in New South Wales

Tam Yenson^a, George Larcos^{a,b} and Lee T. Collins^a



A retrospective observational study (1999-2003)

8-9 incidents per 100,000 NM procedures

84% involved ^{99m}Tc-based RPs

3 cases involving I-131



- [REDACTED]
- 14% incorrectly reading labels on the syringe
- [REDACTED]
- 9% incorrect choice of exam/therapy
- 4% incorrect timing of administration

In 95% of cases there were no adverse clinical outcomes.

One subject developed unintended hypothyroidism as a result of the maladministration of I-131.

NATIONAL PATIENT SAFETY GOALS THE FIVE RIGHTS OF MEDICATION ADMINISTRATION



Presidiare:

- acquisizione
- stoccaggio, conservazione e gestione dei magazzini
- prescrizione e valutazione dell'appropriatezza (principi di giustificazione e ottimizzazione)
- gestione di interferenze farmacologiche
- preparazione, controlli di qualità e frazionamento
- somministrazione
- timing e altri parametri specifici
- comunicazione del rischio derivante dall'uso clinico di radiazioni ionizzanti
- monitoraggio e smaltimento

RADIOFARMACISTA



Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals (ARRP): Particularly To Technetium Radiopharmaceuticals

Summary

Radiopharmaceuticals are radioactive compounds that are prepared by a radiopharmacist and used in Nuclear Medicine departments for diagnostic or therapeutic purposes of human diseases. They are generally used i.v. so they have to be sterile and apyrogenic like other parenteral drugs. Effecting in a correct way and localising in the desired tissue with a sufficient amount, physicians and Nuclear Medicine staff have to be aware of the adverse reactions to radiopharmaceuticals (ARRP) for the safety point of view. ARRP's are the clinical symptoms that are unexpected

reporting and monitoring forms are critical for informing the physicians and the authorities about the problems about that radiopharmaceutical like drug interactions, altered biodistribution, wrong injection site or route and the in vivo stability of that radiopharmaceutical and by this way wrong diagnosing the disease may be prevented. But there are some defects in fulfilling the adverse reaction reporting forms in Turkey like the other countries.



16 Adverse Reactions to and Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals

Adverse Reactions

An adverse reaction due to a radiopharmaceutical is an unusual experience associated with administration of the radiopharmaceutical. Adverse reactions include sensitivity reactions and many systemic and physiologic symptoms. The most common adverse reactions are nausea, dyspnea, bronchospasm, decreased blood pressure, itching, flushing, hives, chills, coughing, bradycardia, muscle cramps, and dizziness. Some adverse reactions appear later in time than others.

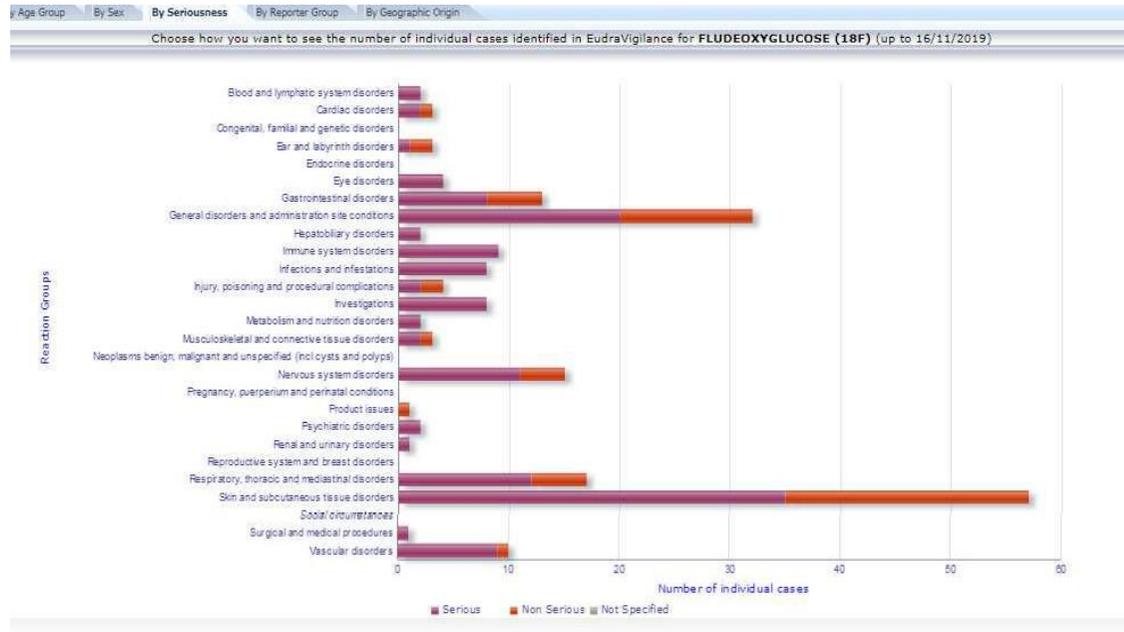
The Society of Nuclear Medicine in the United States collects from its members voluntary reports of adverse reactions due to radiopharmaceutical administration to humans. The Joint Committee on Radiopharmaceuticals of the European Nuclear Medicine Society collects reports on adverse reactions with radiopharmaceuticals in Europe. The overall incidence of

adverse reactions has decreased in recent years due to better formulation and manufacturing of radiopharmaceuticals.

Of the different radiopharmaceuticals in use in the United States, ^{99m}Tc -labeled albumin microsphere (although currently not commercially available) had the highest incidence of adverse reactions, with ^{99m}Tc -sulfur colloid next. There are also several reports of adverse reactions with ^{99m}Tc -MAA, ^{99m}Tc -MDP, and ^{99m}Tc -DISIDA. The number of adverse reactions is probably not accurate, because many nuclear medicine institutions do not consistently report them. With a good mechanism of reporting, perhaps a reliable assessment of the safety of a radiopharmaceutical could be made.

Most adverse reactions are mild in nature and require no or minimal treatment. Antihistamines are the mainstay for the treatment of severe anaphylaxis. Epinephrine is the agent of choice and is given subcutaneously or intramuscularly, whereas in severe conditions it is given intravenously. In the case of poor response to antihistamine, aminophylline may be given.

[¹⁸F]-FDG



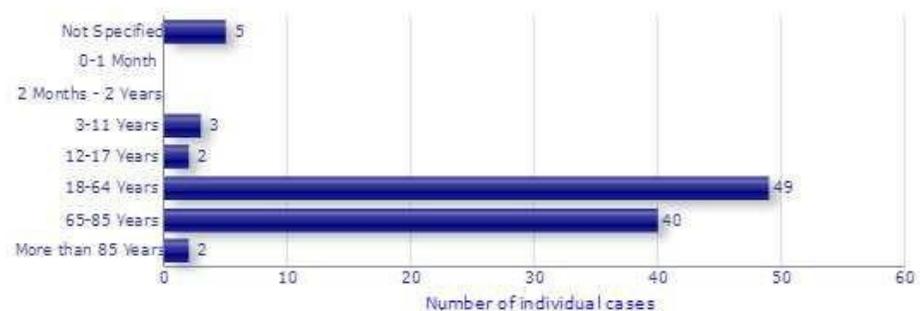
https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action:

Number of Individual Cases | Number of Individual Cases received over time | Number of Individual Cases by EEA countries | Number of Individual Cases By Reaction Groups | Number of Individual Cases for a selected Reaction

The number of individual cases identified in EudraVigilance for **FLUDEOXYGLUCOSE (18F)** is **101** (up to 16/11/2019)

Number of individual cases by Age Group

Age Group	Cases	%
Not Specified	5	5,0%
0-1 Month	0	
2 Months - 2 Years	0	
3-11 Years	3	3,0%
12-17 Years	2	2,0%
18-64 Years	49	48,5%
65-85 Years	40	39,6%
More than 85 Years	2	2,0%
Total	101	100,0%



RADIOFARMACISTA



PREPARAZIONI RADIOFARMACEUTICHE

ALLESTIMENTO
RADIOFARMACI

RADIOFARMACI PRONTI ALL'USO

- Radiofarmaci con Autorizzazione all'Immissione in Commercio AIC (D.Lsg 219/2006). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto RCP, Etichettatura, Foglio Illustrativo. Utilizzati alle indicazioni ed ai dosaggi analizzati negli studi clinici.

PREPARAZIONI SEMPLICI A MEZZO KIT

- **KIT:** ogni preparazione, per la quale sia stata rilasciata l'AIC, che deve essere *ricostituita* e/o combinata con dei radionuclidi nella preparazione radiofarmaceutica finale, generalmente prima del suo uso.
- **GENERATORE:** Sistema di produzione di un radionuclide che utilizza un radionuclide progenitore ad emivita relativamente lunga che decade ad un radionuclide discendente, generalmente 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.

PREPARAZIONI ESTEMPORANEE

- Preparazioni radiofarmaceutiche realizzate nel laboratorio di preparazione dei radiofarmaci in base ad una prescrizione medica od alle indicazioni di una Farmacopea (**formule magistrali o officinali**).

RADIOFARMACI PRONTI ALL'USO

- Radiofarmaci con AIC (D.Lsg 219/2006). RCP, Etichettatura, Foglio Illustrativo. Utilizzati alle indicazioni ed ai dosaggi analizzati negli studi clinici.

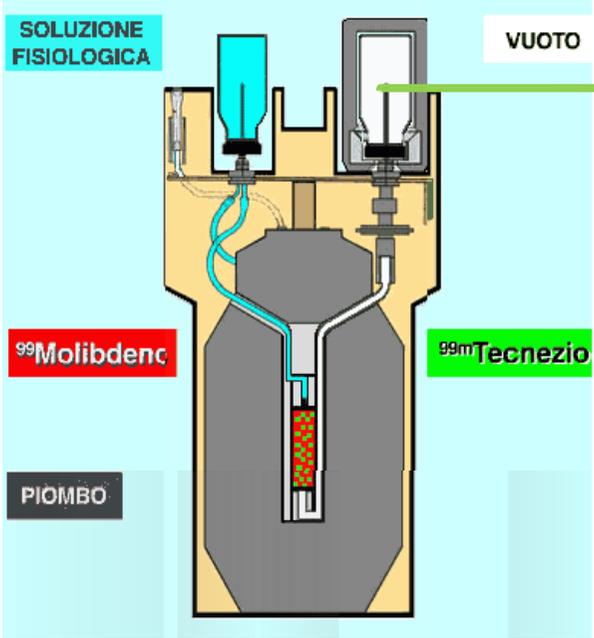


POS



PAZIENTE

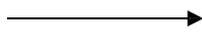
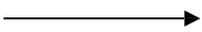
PREPARAZIONI SEMPLICI A MEZZO KIT



Kit "freddo"



Liofilizzato



PAZIENTE

^{99m}Tc-Sestamibi; ^{99m}Tc-DMSA; ^{99m}Tc-MAG3;
^{99m}Tc-HDP; ^{99m}Tc-LyoMAA; ^{99m}Tc-DTPA; ...

PREPARAZIONI ESTEMPORANEE

01/2013:2482
corrected 8.6

GALLIUM (⁶⁸Ga) EDOTREOTIDE
INJECTION

Gallii (⁶⁸Ga) edotreotidi solutio inieciabilis



Protons



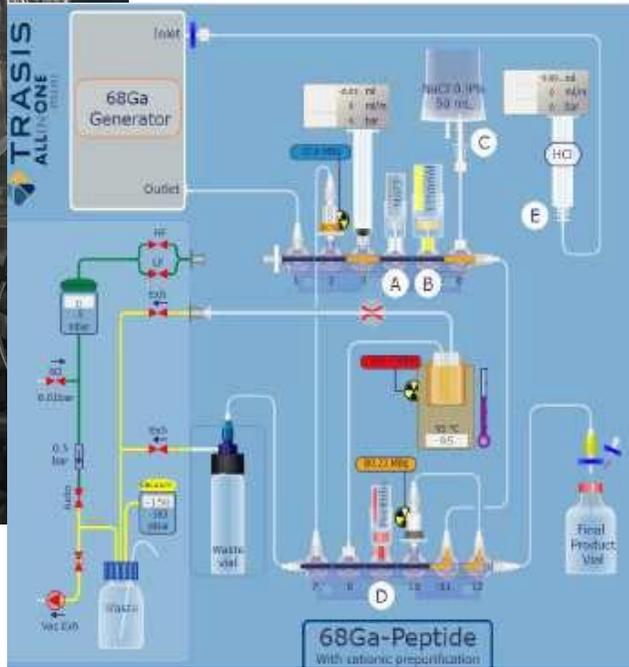
(p,xn)



1. Produzione radioisotopo



2. Produzione radiofarmaco



NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI PER MEDICINA NUCLEARE*

Suddivise in 14 punti ed un Allegato:

1. Considerazioni generali;
 2. Gestione della **qualità nelle preparazioni radiofarmaceutiche**
 3. Personale
 4. **Documentazione**
 5. **Laboratorio ed attrezzature**
 6. **Materie prime**
 7. **Operazioni di preparazione**
 8. **Controllo di qualità del preparato**
 9. Confezionamento ed etichettatura
 10. Stabilità del preparato
 11. **Aspetti microbiologici** dei preparati radiofarmaceutici
 12. Contratti esterni
 13. Sistemi computerizzati
 14. Glossario
- Allegato A

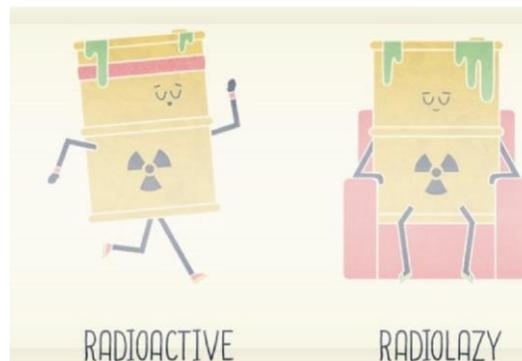
(RADIO)FARMACO

MOLTE ANALOGIE CON PREPARAZIONI GALENICHE “TRADIZIONALI”!! QUALCHE PECULIARITÀ...



RADIOFARMACISTA

- Oltre al concetto di “stabilità” **emivita** di un radioisotopo
- Oltre i CQ ... **deroga**: alcuni radiofarmaci possono essere rilasciati per uso clinico prima del completamento di tutti i test (es test microbiologici)
- I CQ come parte integrante del processo di **ottimizzazione**
- Ogni immagine di Medicina Nucleare è un CQ in vivo di un RF!!
- Principi di **radioprotezione** per il lavoratore e per la popolazione
- Gestione dei **rifiuti** radioattivi



La personalizzazione della dose: il Radiofarmacista e l'OTTIMIZZAZIONE

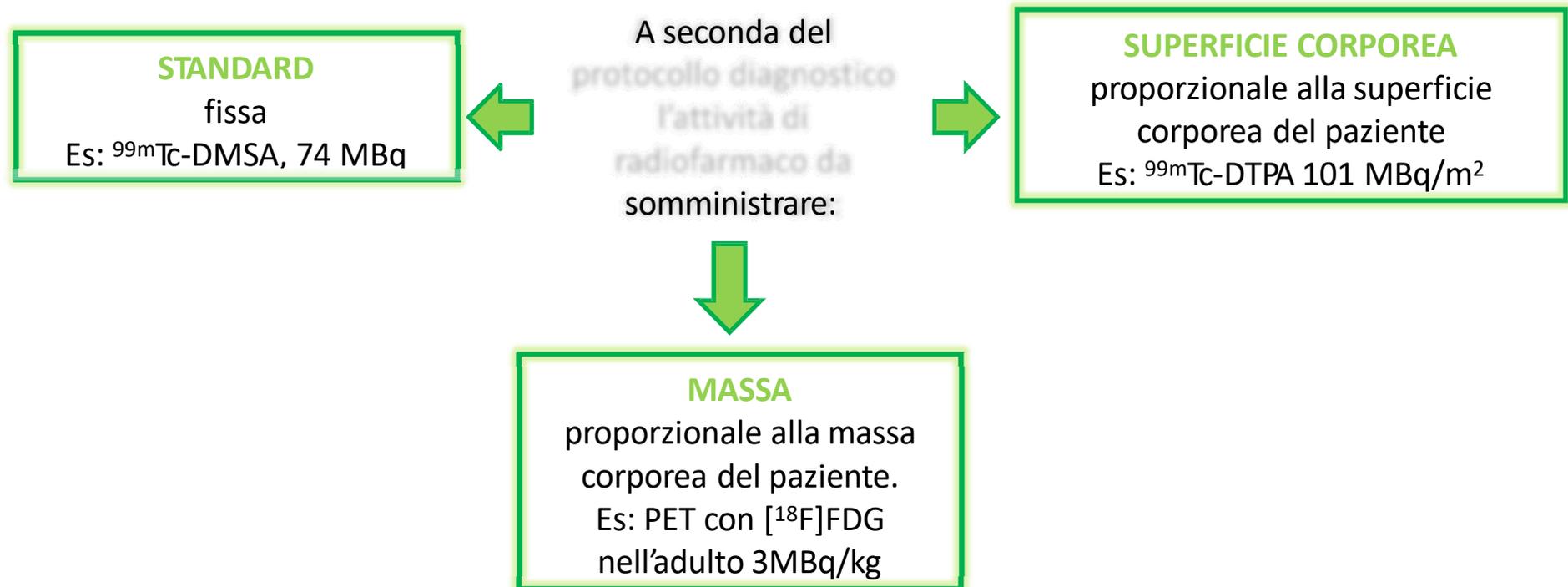


Livelli Diagnostici di Riferimento (LDR). Livelli di dose nelle pratiche radiodiagnostiche mediche o nelle pratiche di radiologia interventistica o, nel caso dei radiofarmaci, i livelli di attività, per esami tipici per gruppi di pazienti di corporatura standard o fantocci standard per tipi di attrezzatura ampiamente definiti.



“Tutte le dosi dovute a esposizioni mediche per scopi radiologici di cui all'articolo 1, comma 2, ad eccezione delle procedure radioterapeutiche, devono essere mantenute al **livello più basso ragionevolmente ottenibile e compatibile** con il raggiungimento dell'informazione diagnostica richiesta, tenendo conto di fattori economici e sociali (D.Lgs 187/00).”

OTTIMIZZAZIONE DELLA DOSE: PERSONALIZZAZIONE DELL'ATTIVITÀ DA SOMMINISTRARE



NELL'ADULTO



TERAGNOSTICA

*Theranostics means the increasingly
close interlocking
of Diagnosis and Therapy
=personalized medicine and predictive
medicine*



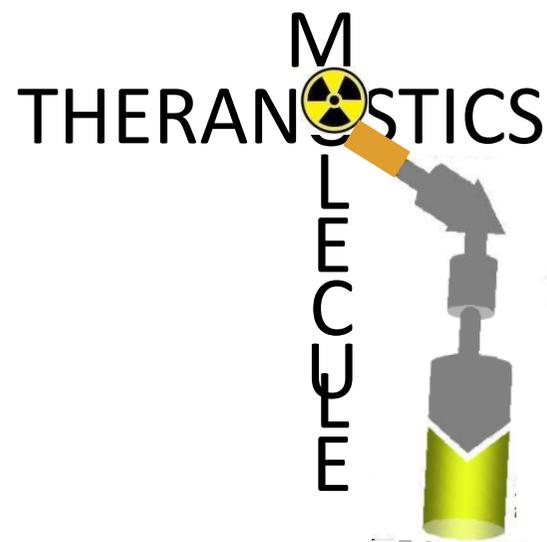
for diagnosis

for therapy

WANTED

matched pairs

of therapeutic &PET nuclide





RADIOFARMACISTA

MEDICO NUCLEARE

RADIOTERAPISTA

RADIOCHIMICO

TSRM

FISICO MEDICO

TSLB

BIOLOGO

ONCOLOGO

IP

OSS