

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD

16126 Orden SND/939/2022, de 29 de septiembre, por la que se aprueban las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos especiales dentro de los medicamentos de uso humano, que presentan dos características diferenciales: su carácter radiactivo y la exigencia, en la mayoría de los casos, de ser sometidos a un proceso de preparación antes de su administración, lo que ha motivado su regulación específica dentro de la legislación general que regula los medicamentos de uso humano.

El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, establece que no será exigida la autorización y registro por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la preparación extemporánea de un medicamento radiofármaco siempre que se realice en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia. El artículo 2.26 del mencionado real decreto define la preparación extemporánea de un radiofármaco como la preparación en el momento de su uso de un radiofármaco listo para su uso a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador de radionucleido. Esta preparación solo podrá realizarse bajo petición mediante prescripción médica y si se cumplen las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

Mediante la disposición derogatoria única del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, se deroga el Real Decreto 479/1993, de 2 de abril, por el que se regulan los medicamentos radiofármacos de uso humano, regulación de los medicamentos radiofármacos de uso humano hasta ese momento y, con ello, su anexo II, en el que se especificaban las normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos.

Por otra parte, el artículo 48 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, señala que la preparación extemporánea de radiofármacos, la preparación de muestras autólogas donde participen radionucleidos, así como la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso no requieren la autorización prevista en su apartado 2, siempre que se realice en unidades de radiofarmacia autorizadas, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello.

Asimismo, debido al riesgo que puede suponer para los pacientes la preparación extemporánea de radiofármacos, es necesario que las autoridades sanitarias competentes lleven a cabo las inspecciones que garanticen que dichas operaciones se están llevando a cabo en instalaciones adecuadas, con los controles de calidad necesarios, por personal debidamente cualificado y con la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia. Las unidades de radiofarmacia deberán disponer de un sistema de garantía de calidad.

Aunque actualmente existen varias guías publicadas al respecto, ninguna tiene carácter normativo, sino que son meras recomendaciones, lo que hace necesario elaborar una regulación específica que establezca dichas normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos, en desarrollo de lo dispuesto en el artículo 2 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, con la finalidad de asegurar su uso con las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia.

La presente orden se dicta sin perjuicio de los requisitos establecidos en la legislación específica sobre instalaciones nucleares y radiactivas, criterios de calidad en medicina nuclear y protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, previstos en el Real Decreto 1841/1997, de 5 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en medicina nuclear, el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas, aprobado por el Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, aprobado por el Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, y el Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas.

Esta orden se ajusta a los principios de buena regulación a los que se refiere el artículo 129 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, en particular a los principios de necesidad, eficacia, proporcionalidad, seguridad jurídica, transparencia y eficiencia. Así, esta orden persigue un interés general al establecer las medidas necesarias para regular específicamente la preparación extemporánea de radiofármacos. En concreto, se trata de las medidas imprescindibles para disciplinar debidamente este ámbito, pues no existen otras medidas menos restrictivas de derechos para ello, sin que conlleve un incremento de las cargas administrativas. Asimismo, durante su tramitación se ha favorecido la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma.

En la tramitación de esta orden se han realizado los trámites de consulta pública y de audiencia e información públicas a los que se refiere el artículo 26 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno. Asimismo, han sido consultadas las comunidades autónomas y las ciudades de Ceuta y Melilla. Del mismo modo, se han recibido las aportaciones de las entidades titulares de intereses legítimos afectados por la norma y, señaladamente, del Consejo de Seguridad Nuclear.

Esta orden se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Asimismo, esta orden se aprueba en uso de la habilitación atribuida al Ministerio de Sanidad por la disposición final tercera del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

En su virtud, de acuerdo con el Consejo de Estado, dispongo:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto.*

Esta orden tiene por objeto establecer las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos en las unidades de radiofarmacia, con la finalidad de asegurar su uso con las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia, en desarrollo de lo dispuesto en el artículo 2.26 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Artículo 2. *Ámbito de aplicación.*

Las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos se aplicarán a los siguientes tipos de preparaciones:

a) La preparación extemporánea de un medicamento radiofármaco, entendida como la preparación de un radiofármaco en el momento de su uso, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos,

radionucleidos precursores y equipos debidamente autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

b) La preparación en el momento de su uso de muestras autólogas en la que participen radionucleidos, en una unidad de radiofarmacia autorizada, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores, radiofármacos fabricados industrialmente y equipos debidamente autorizados, así como con arreglo a las instrucciones del fabricante.

Artículo 3. *Exenciones del ámbito de aplicación.*

No será de aplicación lo establecido en esta orden para la extracción de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso, incluida la dilución, que debe realizarse conforme a lo establecido en la ficha técnica autorizada.

Artículo 4. *Definiciones.*

A los efectos de esta orden se entenderá por:

a) Equipo reactivo: Cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

b) Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

c) Precursor: Todo radionucleido producido industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

d) Preparación extemporánea de radiofármacos: Preparación en el momento de su uso de un radiofármaco listo para su uso a partir del marcaje radioisotópico de un equipo o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador de radionucleido. Esta preparación solo podrá realizarse bajo petición, mediante prescripción médica y si se cumplen las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

e) Procedimiento abierto: Aquel en el que un ingrediente o un producto semi-acabado está en contacto con el ambiente en algún momento del proceso de preparación de un radiofármaco.

f) Procedimiento cerrado: Un proceso en el que un producto farmacéutico estéril se prepara mediante transferencia de ingredientes o soluciones estériles a un envase cerrado previamente esterilizado, bien directamente o a través de un dispositivo de transferencia estéril, sin exponer la solución al medio ambiente. La elución de un generador a un vial sellado y la extracción del contenido a una jeringa a través del septum se clasifica como un procedimiento cerrado de preparación.

g) Radiofármaco: Cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

h) Sistema automatizado: Conjunto de componentes de software y hardware que facilitan la preparación, el control, la trazabilidad y la seguridad del proceso de preparación.

i) Unidad de radiofarmacia: Instalación autorizada para la adquisición, recepción, almacenamiento, preparación, control de calidad, dispensación y suministro de radiofármacos, bajo la supervisión y control de un facultativo especialista en radiofarmacia, para su aplicación en un centro o institución legalmente facultados para ello. Están consideradas como instalaciones radiactivas de segunda categoría, de acuerdo con lo establecido en el artículo 34 del Reglamento sobre Instalaciones Nucleares y Radiactivas, aprobado por el Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre.

j) Validación: Obtención de pruebas de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto.

k) Preparación y procesamiento aséptico: Manejo de productos, envases y/o dispositivos estériles en un ambiente controlado, en el que el suministro de aire, los materiales y el personal están regulados para evitar la contaminación microbiana, pirogénica y de partículas.

l) Zona limpia: Zona cuyo ambiente está controlado de forma determinada respecto a la contaminación microbiológica y por partículas, y que está construida y se utiliza de forma que queda reducida la introducción, producción y retención de contaminantes en dicha zona.

m) Gestión de riesgos para la calidad: Un proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos que afectan a la calidad del medicamento.

n) Sistema de calidad: Concepto muy amplio que engloba todo aquello que, de forma individual o colectiva, puede afectar a la calidad de un producto. Representa el conjunto de medidas adoptadas con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

ñ) Cualificación: Operación por la que se comprueba que un equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. El término validación se amplía a veces para incluir el concepto de cualificación.

o) Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medición material, y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

p) Contaminación cruzada: Contaminación de un material de partida o de un producto con otro material o producto.

q) Cuarentena: Situación de los materiales de partida o de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

r) Material de partida: Toda sustancia o material utilizado en la preparación extemporánea de un radiofármaco, con exclusión de los materiales de acondicionamiento. En particular, los equipos reactivos, radionucleidos precursores y generadores de radionucleido se consideran materiales de partida.

s) Material de acondicionamiento: Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.

t) Simulación de proceso aséptico (*Media Fill*): Una simulación de la formulación aséptica completa y del proceso de preparación extemporánea para determinar la capacidad del proceso para asegurar la esterilidad del producto.

u) Extracción de dosis individuales de radiofármacos: Retirada de una cantidad o porción adecuada como dosis individualizada con la actividad y el volumen requeridos para la administración a cada paciente a partir de viales con radiofármacos listos para su uso siguiendo las instrucciones del fabricante.

CAPÍTULO II

Personal de las unidades de radiofarmacia

Artículo 5. *Requisitos de personal.*

1. La unidad de radiofarmacia contará con el personal suficiente para la actividad desarrollada y con la formación necesaria, en preparación y control de radiofármacos, así como en protección radiológica, para llevar a cabo las actividades de forma adecuada y evitar errores.

2. El responsable de la unidad de radiofarmacia será un facultativo especialista en radiofarmacia. Este responsable tendrá las siguientes funciones:

- a) Asegurar que la adquisición, conservación, preparación, control de calidad, documentación, dispensación y suministro de los radiofármacos se realiza de acuerdo con la legislación vigente.
- b) Establecer las instrucciones específicas de preparación y control de los radiofármacos.
- c) Comprobar el correcto mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.
- d) Garantizar la calidad de los radiofármacos preparados y conservar el resultado de los controles, verificaciones e investigaciones realizados por defectos de calidad.

3. Será obligatoria la presencia de un facultativo especialista en radiofarmacia durante el horario de funcionamiento de dicha unidad de radiofarmacia. La unidad de radiofarmacia contará además con el personal técnico necesario que ejercerá sus funciones bajo la supervisión del facultativo responsable.

4. En las zonas de preparación extemporánea solo deben estar presentes las personas necesarias para llevar a cabo la preparación.

5. El acceso a las áreas de preparación estará restringido al personal autorizado. Todo el personal seguirá las normas de acceso descritas en los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo.

6. Todo el personal facultativo y técnico que utilice el material radiactivo dispondrá de una licencia de supervisor u operador de instalación radiactiva concedida por el Consejo de Seguridad Nuclear. Así mismo, siempre ha de haber, al menos, un supervisor con licencia que dirija la instalación radiactiva y las actividades de los operadores. El Consejo de Seguridad Nuclear podrá exceptuar de la obligatoriedad de obtener licencia a las personas que dirijan o manipulen materiales y equipos productores de radiaciones ionizantes en aquellas instalaciones que, a su juicio, no ofrezcan riesgo significativo.

7. La unidad de radiofarmacia dispondrá de un organigrama actualizado, en el que se refleje todo el personal implicado. Las responsabilidades y funciones de todo el personal estarán debidamente detalladas y documentadas. El personal tendrá conocimiento de las tareas que le han sido encomendadas. Se establecerá, asimismo, un régimen de suplencias del responsable de la unidad de radiofarmacia y del resto del personal implicado en la preparación y control de los radiofármacos. El suplente del responsable de la unidad de radiofarmacia será un facultativo especialista en radiofarmacia.

Artículo 6. *Formación del personal.*

1. Todo el personal seguirá un programa de formación inicial y continuada, adecuado para garantizar el grado de conocimiento y habilidades necesarios para llevar a cabo su actividad. Esta formación hará referencia a la correcta preparación de radiofármacos, la higiene y a los elementos básicos de microbiología. El especialista en radiofarmacia promoverá y actualizará la formación y adiestramiento del personal que intervenga en las operaciones de preparación y control.

2. El personal de limpieza y mantenimiento que trabaje en una unidad de radiofarmacia recibirá formación específica sobre este tipo de productos. Se proporcionará a este personal información detallada sobre la protección contra las radiaciones y sobre los elementos básicos de higiene y microbiología.

3. Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación, se prestará especial atención a su formación y se supervisará su acceso y actividad en la unidad de radiofarmacia.

Artículo 7. *Higiene del personal.*

1. Con la finalidad de conseguir altos niveles de higiene personal, existirán instrucciones detalladas para que el personal que realice la preparación extemporánea de productos estériles comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes. Toda persona afectada por una enfermedad infecciosa o que presente heridas abiertas en la superficie corporal lo comunicará al responsable de la unidad de radiofarmacia. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido, serán decididas por el responsable de la unidad de radiofarmacia o la persona competente designada a tal efecto por el responsable de la unidad de radiofarmacia.

2. Estará prohibido comer, beber o fumar en las áreas de preparación. En las zonas limpias no se llevarán relojes de pulsera, maquillaje, ni joyas.

Artículo 8. *Vestimenta.*

1. La vestimenta será adecuada al grado de la zona de trabajo, en función del tipo de preparación extemporánea, de forma que se proteja al producto de la contaminación. A continuación, se describe la vestimenta necesaria para cada grado:

a) Grado D: Quedará cubierto el cabello y, en su caso, la barba y el bigote. Se llevará un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Se tomarán medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.

b) Grado C: Quedará cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Se llevará un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no liberará prácticamente ninguna fibra, ni partícula.

c) Grado A/B: Deberá llevarse un traje de una o dos piezas de uso exclusivo, recogido en las muñecas y en los tobillos, con cuello alto. El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con un cubrecabezas que se introducirá en el cuello del traje; se utilizarán una mascarilla y gafas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no liberará prácticamente ninguna fibra ni partícula y deberá retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

2. La vestimenta externa a la unidad de radiofarmacia no se introducirá en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B dispondrá de vestimenta protectora limpia y estéril, esterilizada o desinfectada de forma adecuada, en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las mascarillas y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo al salir de la zona de preparación. En el caso de la preparación de radiofármacos con muestras autólogas se cambiarán los guantes tras cada marcaje.

3. El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento aprobado por la unidad de radiofarmacia para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes. El tratamiento de la vestimenta no deteriorará las fibras, ni aumentará el riesgo de liberación de partículas.

CAPÍTULO III

Locales y equipos

Artículo 9. *Instalaciones.*

1. Los radiofármacos se prepararán en instalaciones dedicadas exclusivamente a esta actividad, que cumplan con la especificación de instalación radiactiva según la autorización concedida por el Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico o el ejecutivo competente en instalaciones radiactivas de la comunidad autónoma correspondiente.

2. Los locales y equipos estarán ubicados, diseñados y construidos considerando lo establecido en sus respectivas autorizaciones y en la normativa sobre protección radiológica.

3. Las instalaciones se adecuarán a las operaciones que se vayan a realizar, permitiendo su funcionamiento, mantenimiento, limpieza y desinfección, evitando errores y contaminaciones cruzadas, de manera que se proteja la calidad de los productos o materiales y se asegure un bajo nivel de partículas y contaminación microbiana.

4. Asimismo, se garantizará la protección del personal y del área frente a los efectos de la radiación.

5. En las instalaciones estarán emplazados equipos apropiados para la detección y monitorización del personal frente a la exposición a la radiación, así como sistemas y métodos de descontaminación, tanto para el personal, como para el material.

6. Se tomarán medidas de precaución para evitar la entrada de insectos u otros animales a la unidad de radiofarmacia.

Artículo 10. *Zonas de la unidad de radiofarmacia.*

Las unidades de radiofarmacia dispondrán, como mínimo, de las siguientes zonas:

a) Recepción. Aquella zona en la que se realiza el control de la entrada de materiales y productos a la unidad de radiofarmacia.

b) Almacenamiento. Las zonas de almacenamiento cumplirán los siguientes requisitos:

1.º Tendrán la suficiente capacidad como para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos.

2.º El almacenamiento de materiales se realizará respetando las condiciones necesarias para la correcta conservación de los mismos. Se llevará a cabo la monitorización en continuo de las condiciones de conservación en las distintas zonas de almacenamiento.

3.º Los materiales radiactivos se almacenarán en los contenedores blindados proporcionados por el fabricante y se colocarán dentro de la gammateca para garantizar una adecuada protección radiológica.

4.º Se definirán zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos en cuarentena, rechazados, retirados o que tengan que ser devueltos al proveedor. Estas zonas estarán claramente identificadas.

c) Vestuarios para personal y esclusas de materiales. El acceso del personal a las áreas de preparación se realizará a través de los vestuarios, que estarán diseñados como esclusas. El acceso estará restringido al personal autorizado. Las áreas de distinto nivel de limpieza estarán separadas por esclusas, con el fin de controlar la circulación de aire entre ellas. Dispondrán de esclusas, «Sterile Access System» (SAS), preferiblemente ventilados, con sistema de impulsión y retorno de aire ultrafiltrado, para el paso de materiales entre zonas de distinta clasificación.

d) Preparación. La zona de preparación extemporánea de radiofármacos estará separada del resto y será una zona confinada que permita la manipulación segura y

minimice los riesgos. Esta zona será una zona limpia mantendrá un nivel de limpieza adecuado y estará dotada de aire filtrado a través de filtros de eficacia apropiada.

e) Control de calidad. Si no es posible disponer de una sala dedicada para realizar las actividades de control de calidad, éstas podrán llevarse a cabo en la sala de preparación, siempre que se encuentre debidamente identificada y se adopten las medidas necesarias para evitar errores y contaminaciones. En caso de estar en una sala separada, el paso de materiales se realizará a través de una esclusa de materiales.

f) Almacén de residuos radiactivos. La zona de almacenamiento de residuos radiactivos se diseñará dotándola de las medidas necesarias de radioprotección. Las dimensiones del almacén serán las adecuadas para el volumen y tipología de residuos que se generen. Esta zona dispondrá de cerradura con llave y estará debidamente señalizada.

g) Zonas auxiliares. Se dispondrá de una zona de gestión administrativa y archivo de documentación. Las zonas de descanso, de gestión administrativa y archivo estarán separadas de las zonas de preparación. Los aseos, vestuarios y lavabos serán de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los aseos no estarán en comunicación directa con las zonas de preparación o almacenamiento. Los aseos de pacientes deberán ser de uso exclusivo.

Artículo 11. *Requisitos específicos de la zona de preparación.*

1. La superficie del área de preparación será suficiente para permitir un flujo de trabajo lógico y una adecuada separación de las distintas zonas, en función de las operaciones llevadas a cabo, de tal modo que se minimice el riesgo de confusión entre medicamentos o sus componentes, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso.

2. Para contener las partículas radiactivas, la preparación de radiofármacos se realizará bajo presión negativa, manteniendo una presión de aire menor en los equipos donde se exponen los productos que en las zonas circundantes, protegiendo de la contaminación al trabajador y al ambiente. A fin de proteger el producto de la contaminación ambiental, se emplearán tecnologías de barrera o esclusas.

3. Se tendrá en consideración la ubicación y la utilización de los sumideros por su potencial de causar contaminación microbiana. Los sumideros y los fregaderos no podrán estar dentro de las salas de preparación de radiofármacos, a no ser que esté justificado. Los sumideros y los fregaderos deberán ser controlados y desinfectados de forma regular

4. En las zonas de trabajo donde se realice la preparación de radiofármacos, se seguirán principios y directrices equivalentes a los establecidos en el anexo 1 de la *PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments* de la «*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*» (PIC/S) o sus revisiones posteriores, en cuanto a la clasificación, cualificación y monitorización ambiental de estas zonas. Se efectuará una cualificación de las instalaciones en las condiciones habituales de funcionamiento.

5. En caso de llevarse a cabo en las mismas instalaciones actividades de investigación y desarrollo, diferentes de la preparación rutinaria de radiofármacos, se adoptarán las medidas necesarias para evitar que el personal y las tareas de investigación afecten a las operaciones de preparación de radiofármacos.

6. Siempre que sea posible, los productos se prepararán utilizando métodos cerrados de preparación, tales como la transferencia de un recipiente estéril sellado a otro. Si se utilizan equipos abiertos o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán las precauciones necesarias con el fin de minimizar el riesgo de contaminación.

7. Las cabinas de flujo laminar horizontal no serán adecuadas para la preparación de radiofármacos; en su lugar, se utilizarán cabinas con un flujo de aire canalizado verticalmente desde la cabina y nunca hacia la persona que está trabajando.

8. No se recirculará el aire extraído de las salas en las que se manipulen productos radiactivos, a no ser que esté justificado. Se diseñarán las salidas de aire de forma que se minimice la posible contaminación ambiental por radiación. Cuando se utilice un aislador para la preparación de radiofármacos, el aire del aislador no será recirculado, a no ser que esté justificado

9. La preparación, manipulación y fraccionamiento de gases radiactivos se realizará siguiendo las instrucciones del fabricante de los equipos empleados en estos procedimientos y en áreas acondicionadas para tal fin, con objeto de garantizar la protección radiológica de todo el personal.

10. Cuando se trabaje con aisladores, los materiales serán transferidos a la estación de trabajo a través de esclusas de transferencia interconectadas.

11. Los materiales de partida y de acondicionamiento se almacenarán fuera de las áreas o salas donde están ubicadas las cabinas de flujo laminar o aisladores de preparación extemporánea de radiofármacos. Se evitará la presencia de materiales que desprendan partículas dentro de la zona limpia, tales como papel, cartón o madera.

12. Todos los materiales de partida y demás componentes, tales como utensilios, sueros, jeringas, viales y agujas que se utilicen en la preparación, serán estériles y apirógenos y en la medida de lo posible de un solo uso.

13. Existirá un protocolo de limpieza y desinfección de todo el material, incluidos los equipos de protección radiológica, que vaya a ser transferido al interior de la sala de preparación y de las cabinas de flujo laminar o aisladores.

14. Los requisitos que deben cumplir las instalaciones variarán en función de los siguientes tipos de las preparaciones radiofarmacéuticas llevados a cabo:

a) Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores autorizados.

1.º Los generadores se colocarán en una zona o estación de trabajo, preferentemente de grado A, adyacente a la estación de trabajo de preparación, para minimizar cualquier posible contaminación durante la elución y la transferencia a la estación de trabajo de preparación.

2.º Siempre que se trate de un procedimiento cerrado, el marcaje se realizará en cabina de flujo laminar de grado A con entorno mínimo de grado C o en aislador de grado A con entorno mínimo de grado D.

3.º Si durante la preparación el radiofármaco se expone al ambiente, el marcaje debe realizarse en grado A con entorno de grado B. En caso de que la administración sea inmediata podrá permitirse un entorno de grado C, tras la realización de una evaluación de riesgos. Este tipo de preparación también podrá llevarse a cabo en aislador de grado A con entorno mínimo de grado D.

b) Preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas.

1.º La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas se realizará en cabina de seguridad biológica, como mínimo clase II tipo B, situada en un entorno de grado B. En caso de que la administración sea inmediata podrá permitirse un entorno de grado C, tras la realización de una evaluación de riesgos. Este tipo de preparación también podrá llevarse a cabo en aislador de grado A con entorno mínimo de grado D. Estos equipos estarán destinados exclusivamente al marcaje de muestras autólogas.

2.º La cabina o aislador para el marcaje estará situada preferentemente en una sala aparte. En el caso de que esté en la misma sala donde se preparan otros radiofármacos, se deberá evaluar y documentar mediante un análisis de riesgos la compatibilidad de ambas actividades. En caso de incompatibilidad, deberá existir una separación temporal de las actividades realizadas en la misma sala.

3.º Los materiales y componentes estériles y apirógenos utilizados en la preparación solo se abrirán dentro de la zona de grado A de preparación.

4.º En el área de preparación extemporánea de muestras autólogas no se podrá manipular, ni almacenar, ningún tipo de material biológico, a excepción del necesario para efectuar dicha preparación.

Artículo 12. *Equipos.*

1. Los equipos estarán situados en un emplazamiento correcto y serán conservados y mantenidos en condiciones de uso y limpieza adecuadas.

2. Los equipos estarán contruidos de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni adsorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos.

3. Los equipos de medición, pesada y control se calibrarán periódicamente según esté establecido en el programa de calidad de la unidad de radiofarmacia, así como tras su reparación u operaciones de mantenimiento y se comprobarán a intervalos definidos, según métodos apropiados. Estas actuaciones quedarán reflejadas en el libro de cada equipo junto con los certificados emitidos y en las etiquetas de los equipos.

4. Los equipos utilizados en la preparación extemporánea y en control de calidad estarán debidamente cualificados y recualificados a intervalos previamente establecidos. Estas pruebas de cualificación estarán debidamente documentadas.

5. Las instrucciones de funcionamiento y de mantenimiento estarán descritas en un procedimiento, teniendo en cuenta las instrucciones del fabricante, y estarán siempre disponibles junto al equipo.

6. Los equipos se rotularán según su estado de uso y limpieza.

7. Los equipos defectuosos que no se vayan a utilizar se retirarán de las zonas de preparación y control de calidad en el plazo más breve posible y quedarán rotulados claramente como tales mientras se procede a su retirada.

8. La inspección visual de los guantes para aisladores y de las mangas de manipulación se realizará antes de su uso.

9. Se realizarán pruebas de fugas en aisladores a intervalos definidos.

10. En caso de llevar a cabo actividades de pesada y muestreo, estas se realizarán en zonas suficientemente separadas de las de preparación, de manera que se evite la contaminación cruzada.

11. Se dispondrá de monitores de radiación y contaminación fijos y portátiles adecuados en sensibilidad y respuesta en energía a los radionucleidos empleados en cada instalación para realizar el control y la vigilancia de la radiación y contaminación. El número de equipos disponibles y su ubicación estarán en relación con el riesgo radiológico de la instalación.

12. Se dispondrá de al menos un activímetro con las oportunas certificaciones de verificación, así como de fuentes de calibración.

13. Se dispondrá de equipos de radioprotección individual para el personal.

14. Se dispondrá de equipos de control de calidad adecuados, según las preparaciones radiofarmacéuticas llevadas a cabo en la unidad de radiofarmacia.

15. Las operaciones de uso, limpieza, desinfección, mantenimiento y cualificación de los equipos principales se registrarán en orden cronológico en el correspondiente cuaderno de equipo.

Artículo 13. *Limpieza y desinfección.*

1. Todas las zonas de la unidad de radiofarmacia estarán ordenadas, limpias y bien iluminadas. La unidad de radiofarmacia se limpiará con regularidad según procedimientos aprobados.

2. Los materiales de limpieza serán de uso exclusivo y se almacenarán de tal modo que se minimice la contaminación microbiológica. En las zonas de grado A/B, las mopas se desecharán o se reesterilizarán después de cada sesión de limpieza y se utilizarán paños estériles que no liberen partículas.

3. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas se desinfectarán a fondo con arreglo a un programa fijado por escrito, asegurando la rotación de distintos tipos de desinfectantes.

4. La eficacia de la limpieza y desinfección se demostrará de forma periódica, mediante un muestreo microbiológico de las superficies tras las operaciones de limpieza y desinfección, con el fin de detectar la aparición de cepas resistentes, en su caso.

5. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deberán someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana transcurrido un periodo de tiempo establecido desde su apertura. Las diluciones se mantendrán en recipientes previamente limpiados y se conservarán solo durante un periodo definido.

6. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B serán estériles antes de su utilización.

7. Se utilizarán agentes de limpieza y desinfección específicos frente a virus para descontaminar las zonas donde se manipulan productos sanguíneos. Se utilizarán periódicamente productos esporicidas, con el fin de reducir la contaminación por microorganismos formadores de esporas.

8. Los registros de limpieza y desinfección incluirán el nombre y número de lote del agente utilizado, así como la fecha, hora y firma de las personas implicadas en esas operaciones.

9. Después de efectuar las correspondientes tareas de mantenimiento, los locales y equipos se limpiarán y descontaminarán adecuadamente.

CAPÍTULO IV

Sistemas automatizados

Artículo 14. *Tipos de sistemas automatizados.*

En una unidad de radiofarmacia podrán encontrarse, entre otros, los siguientes sistemas automatizados:

- a) Sistemas de información para la documentación de la preparación, registro, etiquetado y dispensación de preparaciones extemporáneas.
- b) Sistemas de información para la trazabilidad de registros y documentación de materiales y medicamentos de partida, registros de pesada en balanzas certificadas, análisis de controles de calidad, entre otros.
- c) Programas informáticos, tales como, bases de datos y hojas de cálculo.
- d) Sistemas de control de temperaturas, presiones y humedad.
- e) Sistema de información que da soporte a un equipo utilizado en la preparación.

Artículo 15. *Requisitos generales.*

1. Cuando un sistema automatizado reemplace una operación manual no supondrá un detrimento para la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad. La gestión de riesgos deberá aplicarse durante el ciclo de vida del sistema informatizado teniendo en cuenta la seguridad del paciente, la integridad de datos y la calidad del producto.

2. Todo sistema automatizado estará validado. Esta validación será registrada y documentada. El responsable de la unidad de radiofarmacia aprobará dicha validación.

3. Existirá un manual de usuario de los sistemas automatizados.

4. El acceso a los sistemas automatizados estará establecido en un procedimiento por escrito. Se incorporarán controles físicos o lógicos para restringir el acceso a los sistemas informatizados. Solo las personas autorizadas tendrán acceso. La creación, cambio y la cancelación de una autorización de acceso deberá registrarse.

5. Los sistemas de gestión de datos y de documentos se diseñarán para permitir la trazabilidad de los datos y los usuarios. Quedará registrado cualquier cambio realizado

en los datos, así como la identidad de los usuarios que entran, cambian o confirman datos, incluidas la fecha y la hora. Asimismo, quedará documentado el motivo del cambio de datos.

6. Se asegurarán los datos almacenados en sistemas automatizados frente a daños, tanto por medios físicos como electrónicos, y se garantizará el acceso a los datos durante el periodo de conservación establecido.

7. En relación al almacenamiento de datos, se comprobará la integridad de los datos y garantizará su accesibilidad, legibilidad, contemporaneidad y veracidad.

8. La formación del personal que ha de utilizar el sistema estará garantizada y documentada bajo la supervisión del responsable de la unidad de radiofarmacia.

9. En el caso de cualquier modificación del sistema, una persona competente evaluará el impacto sobre la calidad de los productos ocasionado por los cambios sobre sistemas validados. Se analizarán los posibles riesgos que conlleva el cambio propuesto. Antes de implantar un cambio se evaluará si es necesario revalidar el sistema.

10. Se realizarán regularmente copias de seguridad de todos los datos relevantes. Se comprobará la integridad y la exactitud de las copias de seguridad de datos y la capacidad de recuperación de los mismos durante la validación, así como a intervalos definidos.

11. Los sistemas informatizados que intercambian datos electrónicamente con otros sistemas incluirán comprobaciones intrínsecas adecuadas de la entrada y el procesado correcto y seguro de los datos.

CAPÍTULO V

Documentación y archivo

Artículo 16. *Principios.*

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad. Las unidades de radiofarmacia que lleven a cabo la preparación extemporánea de radiofármacos deben disponer de todos los documentos y registros necesarios para garantizar la trazabilidad del proceso de preparación del radiofármaco y el cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

El sistema de calidad de una unidad de radiofarmacia debe disponer de un proceso sistemático de gestión de riesgos para la calidad, que fundamente la toma de decisiones en aspectos concretos.

Artículo 17. *Requisitos generales.*

1. El manual de calidad es el documento base que compendia los puntos principales del sistema de garantía de calidad, incluyendo todas las actividades, responsabilidades y procedimientos relativos a la preparación y control de calidad de las distintas preparaciones extemporáneas de radiofármacos realizadas. En el manual de calidad se establecerán los recursos humanos y materiales necesarios para llevar a cabo los procesos definidos.

2. La documentación que integra el sistema de garantía de calidad podrá estar en soporte papel o soporte electrónico validado.

3. Los documentos estarán redactados de forma clara y legible, figurando expresamente el título, la naturaleza y el objetivo de los mismos.

4. Los documentos serán aprobados, fechados y firmados por el responsable de la unidad de radiofarmacia. Asimismo, se revisarán periódicamente y mantendrán actualizados.

5. La documentación que integra el sistema de garantía de calidad estará constituida por el manual de calidad, los procedimientos generales y específicos de preparación de cada radiofármaco, las instrucciones, las especificaciones, los

parámetros de control y los registros de proceso, de acondicionamiento y de control de calidad.

6. La modificación de cualquier dato escrito se fechará y firmará por persona autorizada y no impedirá la lectura del dato inicial. Se aplicarán medidas equivalentes a los datos que constituyen los registros electrónicos. Cualquier modificación que se efectúe en documentos en formato electrónico deberá permitir la trazabilidad de los datos y existirá un control de acceso.

7. Los registros y prescripciones médicas se archivarán en la unidad de radiofarmacia por un periodo no inferior a tres años. La documentación obsoleta se conservará por un período no inferior a cinco años contados desde la finalización de su vigencia.

Artículo 18. *Manual de calidad.*

El manual de calidad incluirá la política de calidad y los objetivos de la unidad de radiofarmacia, y constará, al menos, de los siguientes apartados:

- a) Funciones y actividades de la unidad de radiofarmacia.
- b) Dependencia orgánica y funcional.
- c) Vinculación con centros y/o servicios sanitarios.
- d) Personal: Responsabilidades y funciones.
- e) Locales con planos de las instalaciones y equipos.
- f) Listado de preparaciones radiofarmacéuticas. Tipos de radiofármacos que elaboran.
- g) Control de calidad de las distintas preparaciones.
- h) Dispensación/suministro de preparaciones radiofarmacéuticas.
- i) Problemas de calidad y retirada de productos.
- j) Auditorías internas.

Artículo 19. *Procedimientos.*

Las unidades de radiofarmacia que lleven a cabo la preparación extemporánea de radiofármacos dispondrán, al menos, de procedimientos normalizados de trabajo relativos a:

- a) Elaboración, archivo y distribución de los procedimientos normalizados de trabajo.
- b) Formación de personal.
- c) Higiene y vestimenta del personal.
- d) Calibración, verificación y mantenimiento de equipos.
- e) Limpieza y desinfección de salas, cabinas y equipos.
- f) Cualificación y monitorización de salas y cabinas.
- g) Cualificación de equipos.
- h) Validación de procesos.
- i) Adquisición, recepción y almacenamiento de radiofármacos.
- j) Adquisición, recepción y almacenamiento de materiales y reactivos empleados en la preparación de radiofármacos.
- k) Preparación de radiofármacos.
- l) Utilización y elución de generadores.
- m) Control de calidad de radiofármacos.
- n) Dispensación de radiofármacos.
- ñ) Distribución y transporte de radiofármacos, en su caso.
- o) Gestión de residuos radiactivos.
- p) Actuaciones en caso de desviaciones, no conformidades y acciones correctivas y preventivas.
- q) Control de cambios y revalidación.
- r) Reclamaciones.
- s) Devoluciones, productos rechazados y retiradas.
- t) Auditorías internas.

Artículo 20. Especificaciones.

Las unidades de radiofarmacia deberán disponer, cuando sea aplicable, al menos, de las siguientes especificaciones:

- a) Materiales de partida.
- b) Materiales de acondicionamiento.
- c) Producto terminado.

Artículo 21. Controles y parámetros de calidad.

1. Se dispondrá de documentación que acredite los controles de calidad realizados en cada tipo de preparación radiofarmacéutica, a fin de asegurar que cada radiofármaco cumple con las especificaciones establecidas y reúne la calidad requerida para su administración.

2. Los controles a realizar a cada tipo de preparación radiofarmacéutica se describen en el capítulo VII.

Artículo 22. Registros.

Se mantendrán registros de todas las operaciones realizadas, por un periodo no inferior a tres años, a disposición de las autoridades sanitarias competentes y, en lo referente al funcionamiento de la instalación radiactiva de radiofarmacia, también del Consejo de Seguridad Nuclear, e incluirán, al menos, las siguientes operaciones:

- a) Formación de personal.
- b) Prescripciones médicas.
- c) Calibración, verificación y mantenimiento de equipos.
- d) Limpieza y desinfección de salas, cabinas y equipos.
- e) Cualificación y monitorización de salas y cabinas.
- f) Adquisición y control a la recepción de materiales de partida.
- g) Recepción de radiofármacos.
- h) Guía de preparación de cada radiofármaco.
- i) Control de calidad.
- j) Dispensación y distribución.
- k) Desviaciones, no conformidades y acciones correctivas y preventivas.
- l) Control de temperatura de neveras y ambiente.
- m) Control de cambios y revalidaciones.
- n) Reclamaciones.
- ñ) Retiradas.
- o) Auditorías internas.

CAPÍTULO VI**Preparación de radiofármacos****Artículo 23. Principios generales de la preparación de radiofármacos.**

1. La preparación extemporánea de radiofármacos se realizará conforme a los procedimientos normalizados de trabajo específicos de cada tipo de radiofármaco. Cada preparación extemporánea de un radiofármaco se recogerá en una guía de preparación o un sistema informatizado validado que permita toda la trazabilidad del proceso.

2. En la guía de preparación se registrarán todas las etapas del proceso de preparación, acondicionamiento y control de calidad, así como todos los componentes utilizados y el personal implicado, con el fin verificar el cumplimiento de las especificaciones aprobadas y mantener la trazabilidad de todo el proceso. La guía de

preparación de cada radiofármaco será aprobada por el responsable de la unidad de radiofarmacia.

3. Deberá asegurarse que se cumple lo establecido en la normativa relativa a protección radiológica durante todas las etapas de la preparación extemporánea de radiofármacos.

4. Durante la preparación se seguirán técnicas de preparación asépticas que garanticen la esterilidad del producto y siempre que sea posible se utilizarán procedimientos cerrados.

5. Se monitorizarán las zonas de trabajo, tanto aire como superficies, para garantizar su calidad ambiental, conforme a lo establecido en el artículo 11.4.

6. Se planificará el trabajo de forma que se minimicen las contaminaciones cruzadas. En los procedimientos de la unidad de radiofarmacia se definirán las medidas a adoptar para evitar dicha contaminación.

7. Cada proceso estará convenientemente validado teniendo en cuenta los riesgos derivados del mismo y conforme a la política de calidad de la unidad de radiofarmacia.

8. El proceso de preparación aséptica estará validado según una prueba de simulación del proceso aséptico utilizando un medio nutritivo.

9. Las condiciones en las que se llevarán a cabo estas preparaciones se detallan en el capítulo III.

10. En todo momento, los radiofármacos estarán identificados de forma que se permita mantener su identidad, trazabilidad y uso adecuado. Para ello, se utilizará una etiqueta que podrá ser la proporcionada por el fabricante, en cuyo caso, será cumplimentada con los datos requeridos, u otra etiqueta elaborada por la unidad de radiofarmacia. Toda la información necesaria será legible.

Todos los radiofármacos preparados se identificarán con el símbolo internacional de radiactividad, el nombre del radiofármaco, código interno, vía de administración, actividad a fecha y hora de calibración prevista para la administración, volumen, fecha y hora de preparación, fecha y hora de caducidad, condiciones de conservación, instrucciones especiales, y nombre y dirección de la unidad de radiofarmacia encargada de su preparación, en el caso de que se envíe a un servicio sanitario.

Estos requisitos podrán ajustarse en función del tipo de preparado y su destino.

11. Los residuos generados en cada preparación se tratarán y evacuarán en función de su naturaleza, teniendo en cuenta la normativa legal en cada caso y conforme a los procedimientos normalizados de trabajo.

Artículo 24. *Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores.*

1. La preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores autorizados, se realizará conforme a las condiciones autorizadas y especificadas en la ficha técnica de cada radiofármaco. Cualquier desviación respecto a las instrucciones autorizadas se documentará y aprobará por el responsable de la unidad de radiofarmacia.

2. Los equipos reactivos, en la mayoría de los casos, consisten en un vial de liofilizado con los componentes necesarios para que se lleve a cabo la preparación tras la inyección dentro del vial del precursor radiofarmacéutico. En otros casos, el equipo reactivo consta de varios viales o accesorios para realizar la preparación.

3. Antes de su uso, el equipo reactivo se inspeccionará visualmente y se verificará su identidad mediante el etiquetado autorizado y los documentos de información proporcionados por el proveedor.

4. Los radionucleidos precursores, en la mayoría de los casos, son soluciones inyectables, por lo que antes de su uso se inspeccionarán visualmente, siguiendo las normas de protección radiológica, para verificar que la solución es límpida y no contiene partículas visibles. Asimismo, se verificará la identidad del precursor mediante el etiquetado autorizado y los documentos de información del proveedor.

5. Las extracciones del vial del precursor radiofarmacéutico se realizarán de forma aséptica, con material estéril y de un solo uso. Tras la extracción del volumen deseado, la actividad se medirá en un activímetro debidamente calibrado y se usará inmediatamente para el marcaje radiactivo.

6. En el caso de los generadores de radionucleidos se seguirán las instrucciones particulares proporcionadas por los fabricantes de cada generador y se utilizarán los accesorios suministrados con el mismo.

7. Antes de su uso se comprobará que el generador está correctamente instalado y en las condiciones de uso especificadas por el fabricante para realizar la elución según las instrucciones recogidas en la ficha técnica autorizada.

8. El vial de elución se etiquetará al menos con el radionucleido, el número de lote, código interno o sistema que permita mantener su trazabilidad, el símbolo de la radiactividad, actividad, volumen, fecha y hora de elución.

9. Una vez realizada la elución, se procederá a medir la actividad del eluido en un activímetro y se realizarán los controles de calidad especificados en la ficha técnica de los generadores. El eluido se utilizará para el marcaje radiactivo lo antes posible.

Artículo 25. *Preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas.*

1. La preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas se realizará según especifica la ficha técnica del radiofármaco utilizado para el marcaje.

2. El procedimiento de preparación de radiofármacos a partir de muestras autólogas se considera un procedimiento abierto y, por consiguiente, se garantizarán condiciones asépticas durante el mismo. La técnica de marcaje estará validada e incluirá en dicha validación el control de la morfología, la viabilidad y la función celular.

3. No podrá realizarse más de un marcaje al mismo tiempo en una misma cabina o aislador.

4. La centrifuga utilizada asegurará la contención en caso de derrame o rotura, utilizando cubetas cerradas.

5. Todo el material que entre en contacto con el producto será de un solo uso. La preparación consecutiva de muestras de distintos pacientes incluirá, tras cada preparación, la limpieza y desinfección de los utensilios y el equipo, tales como la cabina de seguridad biológica o aislador, superficies de trabajo, centrifuga, bateas y demás utensilios que aseguren la destrucción de los patógenos y virus que pudieran estar presentes en la muestra del paciente.

6. Será esencial la correcta identificación de todo envase en el que se coloque un derivado sanguíneo de un paciente para evitar el riesgo de contaminación cruzada.

7. En el área de preparación extemporánea de muestras autólogas no se podrá manejar, ni almacenar ningún tipo de material biológico, a excepción del necesario para realizar dicha preparación.

8. Se comprobará y documentará que las especificaciones de los reactivos, materiales o soluciones utilizadas en el marcaje, cumplan los estándares de calidad requeridos en su caso. No se podrán utilizar aquellos materiales y reactivos que estén identificados como sólo para uso en investigación y desarrollo. Sólo se utilizarán materiales y reactivos destinados a uso humano.

9. Se tomarán todas las precauciones necesarias para la adecuada protección de los componentes sanguíneos y reactivos respecto del ambiente, así como del operario respecto de la radiactividad y del posible material infeccioso en la muestra del paciente.

10. Se valorará la posibilidad de utilizar procedimientos cerrados, siempre que sea posible.

CAPÍTULO VII

Control de calidad

Artículo 26. *Principios generales de control de calidad.*

1. El control de calidad de las preparaciones radiofarmacéuticas tendrá como objetivo determinar si el radiofármaco que se va a administrar cumple con las especificaciones establecidas y reúne la calidad requerida para su administración.

2. A los radiofármacos preparados a partir de precursores radiofarmacéuticos, generadores, equipos reactivos autorizados y a los preparados a partir de muestras autólogas, se les realizará el control de calidad según se detalla en la ficha técnica autorizada y, en su caso, conforme a la monografía de la Farmacopea Europea. Estos controles deben estar recogidos en los procedimientos normalizados de trabajo específicos de cada radiofármaco.

3. Todos los equipos estarán cualificados y los métodos analíticos estarán validados. Cuando los métodos analíticos estén descritos en la Farmacopea Europea, estos se implementarán una vez verificada la idoneidad de los mismos en las condiciones reales de uso, no siendo necesaria la validación del método analítico en estos casos.

4. Siempre que sea posible, el control de calidad será realizado por una persona distinta a la que efectúa la preparación de los radiofármacos.

5. Antes de la dispensación del radiofármaco, se registrarán todos los datos primarios relativos al control de calidad. El especialista en radiofarmacia aprobará los resultados obtenidos conforme a las especificaciones autorizadas.

6. Existirá un procedimiento para el tratamiento y en su caso, la retirada de productos no conformes y un registro de incidencias que debe mantenerse actualizado. Tales incidencias serán investigadas y se tomarán medidas para prevenirlas en un futuro.

Artículo 27. *Control de calidad de radiofármacos preparados a partir de generadores, precursores y equipos reactivos.*

1. Generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

a) Se realizarán, al menos, los siguientes controles de calidad:

1.º Rendimiento de la elución y ausencia de partículas en cada elución,

2.º Determinación de la pureza radionucleídica o concentración de molibdeno (^{99}Mo), pH, y concentración de aluminio (Al^{3+}), al menos en la primera elución o cuando se modifiquen las condiciones de uso del generador.

b) El pH y la concentración de aluminio también se verificarán cuando se vaya a realizar un marcaje en el que estos parámetros se consideren críticos.

c) Para verificar la ausencia de partículas se realizará una inspección visual de cada eluido con las medidas de protección radiológicas adecuadas.

2. Generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

a) Se comprobará que la solución eluída es límpida y se determinará el rendimiento de elución en cada elución.

b) Se determinará el pH y contenido de ^{68}Ge al menos en la primera elución o cuando cambien las condiciones de uso del generador.

3. Otros generadores. En caso de utilizar otro tipo de generadores autorizados se llevarán a cabo los controles de calidad señalados en su ficha técnica.

4. Radionucleidos precursores.
 - a) Se les realizará la inspección visual, siguiendo las normas de protección radiológica y la medición de radiactividad utilizada antes de realizar el marcaje radiactivo.
 - b) Tras el marcaje radiactivo se determinará la pureza radioquímica de cada preparación obtenida.
5. Radiofármacos preparados a partir de equipos reactivos. Se realizarán, al menos, los siguientes controles de calidad:
 - a) Pureza radioquímica, medida de la radiactividad y ausencia de partículas extrañas en todas las preparaciones realizadas.
 - b) Número y tamaño de partícula, en caso de que aplique, con la frecuencia que se señale en los procedimientos normalizados de trabajo específicos.
 - c) En función del volumen de actividad y del resultado de un análisis de riesgos, se realizará periódicamente un control de esterilidad de la preparación final, según la frecuencia y tamaño de muestra especificado en el sistema de calidad.

Artículo 28. *Control de calidad de radiofármacos preparados a partir de muestras autólogas.*

1. Se realizarán como mínimo los siguientes controles en cada preparación:
 - a) Control de la pureza radioquímica del radiofármaco utilizado según la ficha técnica autorizada.
 - b) Radiactividad o concentración radiactiva del radiofármaco precursor que vaya a utilizarse en el marcaje autólogo.
 - c) Cálculo del rendimiento de marcaje según la ficha técnica del radiofármaco utilizado o conforme a los procedimientos de trabajo específicos.
2. El control de la morfología y de la función celular se realizarán, al menos, cuando se optimicen y validen las técnicas de marcaje. Como mínimo, se realizarán los controles que demuestren la inalterabilidad de la morfología y la función de los elementos celulares:
 - a) Eritrocitos: Tamaño y forma.
 - b) Leucocitos: Quimiotactismo y viabilidad celular.
 - c) Plaquetas: Agregabilidad.

CAPÍTULO VIII

Dispensación y suministro

Artículo 29. *Dispensación.*

1. Existirá una descripción precisa y detallada de todo el procedimiento de dispensación, incluidas las responsabilidades del personal implicado.
2. El responsable de la unidad de radiofarmacia u otro facultativo especialista en radiofarmacia de la unidad de radiofarmacia comprobará la conformidad de la preparación de los radiofármacos, de forma previa a su dispensación.
3. Se registrará la aprobación de la preparación de forma previa a su dispensación. Este registro incluirá la verificación de que esta se ha preparado de acuerdo con los principios de las buenas prácticas de preparación descritas en esta Orden y que la preparación cumple las especificaciones de control de calidad. En esta verificación se tendrán en cuenta las condiciones y registros de preparación, los controles analíticos llevados a cabo, así como los datos generados durante el control de las instalaciones.
4. En el caso de radionucleidos con un corto periodo de semidesintegración, los radiofármacos podrían ser dispensados y administrados antes de que todos los análisis

pertinentes de control de calidad se hayan completado y se disponga de sus resultados, siempre que se haga bajo condiciones controladas y con base en la evaluación de la documentación de la preparación. Si algunos resultados no estuvieran disponibles antes de la administración del radiofármaco, la aprobación de la preparación se hará de forma condicionada antes de su utilización y, una vez que se obtengan los resultados de todos los controles analíticos, se aprobará la preparación finalmente.

5. Antes de la aprobación de la preparación se verificará que cualquier desviación que haya podido ocurrir durante la preparación y control de calidad del producto ha sido documentada y justificada.

6. Se establecerá un procedimiento que describa las medidas a adoptar en el caso de que, una vez dispensado el radiofármaco, los resultados obtenidos en los controles estén fuera de especificaciones. La investigación realizada, las conclusiones obtenidas, así como la adopción de medidas correctoras y preventivas quedarán documentadas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Cuando se haya administrado el radiofármaco, se informará al personal clínico responsable.

Artículo 30. *Suministro.*

1. En el caso de radiofármacos procedentes de otra instalación, la administración del radiofármaco en la instalación receptora, que ha de disponer de autorización como instalación radiactiva, no podrá realizarse hasta que se haya recibido la aprobación documentada de la unidad de radiofarmacia de origen.

2. Cuando las unidades de radiofarmacia suministren radiofármacos a servicios sanitarios, se tomarán las precauciones necesarias de acondicionamiento y transporte, de acuerdo a la legislación vigente en materia de medicamentos, de material radiactivo y, cuando proceda, de material biológico, para asegurar la integridad y calidad de las preparaciones hasta su administración.

3. En caso de suministro, existirá un procedimiento al que se alude en el artículo 19, en el que quedarán reflejadas las condiciones de transporte, así como la responsabilidad de su cumplimiento. En el caso de requerir condiciones especiales de conservación de las preparaciones, éstas estarán validadas y deberá garantizarse su cumplimiento durante el transporte.

4. Existirá un acuerdo técnico con la empresa encargada del transporte, donde se determinen las responsabilidades.

5. El transporte de materiales radiactivos estará sujeto a la inspección por parte del Consejo de Seguridad Nuclear, que será el organismo encargado de verificar que se cumplen los requisitos establecidos en la autorización.

6. La formación de los conductores estará documentada y contemplará los aspectos específicos del transporte de los medicamentos radiofármacos, la seguridad de los conductores, así como las características de los servicios sanitarios a donde se dirigen.

7. Para evitar errores, dentro del vehículo de transporte se separarán los recipientes plomados pendientes de reparto, de los recipientes plomados que se devuelven a la unidad de radiofarmacia tras la administración de las dosis.

8. Se adherirán etiquetas de identificación de los bultos que contengan materiales radiactivos, y que den información sobre las condiciones para su manipulación, almacenamiento y transporte, así como para garantizar la protección radiológica del personal.

CAPÍTULO IX

Defectos de calidad y retirada de preparaciones extemporáneasArtículo 31. *Defectos de calidad.*

1. Las preparaciones extemporáneas con defectos de calidad serán objeto de una investigación con arreglo a los procedimientos aprobados a los que se alude en el artículo 19. Se establecerá un sistema para retirar, en caso necesario, de manera rápida y eficaz las preparaciones extemporáneas defectuosas.

2. En el procedimiento se describirá el modo de recepción y de gestión de los incidentes relacionados con defectos de calidad de las preparaciones extemporáneas de radiofármacos preparadas en la unidad de radiofarmacia.

3. Se adoptarán las acciones necesarias con el fin de evitar que los problemas ocurridos vuelvan a producirse. Se documentará por escrito el defecto ocurrido, sus causas, los análisis realizados, las medidas adoptadas, el seguimiento de las mismas y las conclusiones finales. Existirá un registro general en el que se recojan todos los defectos de calidad detectados o notificados a la unidad de radiofarmacia con una referencia cruzada al proceso de preparación.

4. Existirá un registro para cada defecto de calidad, que incluya como mínimo el nombre del radiofármaco preparado, la actividad, el volumen, el número de lote o referencia de la preparación, la persona y el centro o servicio que notifica el problema, la fecha de recepción y la naturaleza del mismo.

5. Durante la investigación de los defectos de calidad, se comprobará que se han seguido adecuadamente las instrucciones de preparación, se han realizado los controles de calidad requeridos, los resultados han sido aprobados por un especialista en radiofarmacia o si el defecto puede estar relacionado con los materiales o los radiofármacos utilizados en la preparación. Se revisará que las condiciones de conservación y transporte, en su caso, han sido adecuadas.

6. Se identificarán todos los radiofármacos que puedan estar afectados por el mismo incidente y se suspenderá su entrega al servicio sanitario correspondiente, hasta que el problema haya sido completamente investigado.

7. Cuando sea necesario, se proporcionará lo antes posible información al facultativo clínico responsable para determinar el impacto en el paciente.

8. Los defectos de calidad detectados asociados a los medicamentos comercializados utilizados en la preparación extemporánea se notificarán a la autoridad sanitaria competente. En caso de riesgo grave para la salud, se informará inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 32. *Retiradas.*

1. Existirá un procedimiento, al que se alude en el artículo 19, específico de retiradas. Los productos retirados se identificarán como tales y permanecerán almacenados en una zona separada e identificada de tal modo que se garantice que no pueden ser dispensados por error. Se elaborará un informe final de la retirada, que incluya un balance entre las unidades dispensadas y las recuperadas. Este informe se conservará al menos durante tres años.

2. Las preparaciones extemporáneas de radiofármacos devueltos por una reclamación o retirada no podrán ser reprocesadas y serán tratadas como un residuo radiactivo.

Artículo 33. *Notificación de reacciones adversas.*

Las sospechas de reacciones adversas en pacientes que puedan estar relacionadas con la administración de radiofármacos, se notificarán a las autoridades sanitarias competentes en materia de farmacovigilancia de medicamentos.

CAPÍTULO X

Auditorías internas

Artículo 34. *Revisión de actividades de la unidad.*

1. Se realizarán auditorías internas para comprobar la aplicación y el cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos.

2. Se establecerá un programa de auditorías regulares que tenga en cuenta el tipo de operaciones realizadas y que incluya una planificación anual de auditorías internas con los registros y pruebas que demuestren que se han adoptado las pertinentes medidas correctoras.

3. Estas auditorías internas se realizarán de manera independiente y detallada por personal competente designado al efecto.

4. Se registrarán todas las auditorías y en el informe correspondiente figurarán las observaciones realizadas, debiendo facilitarse copia del mismo a la dirección, así como a otro personal que haya sido designado en su sistema de calidad. En caso de detectarse irregularidades o deficiencias se determinarán las causas y las medidas correctivas y preventivas a realizar y se llevará a cabo un seguimiento de las mismas.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Esta orden se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Entrada en vigor.*

La presente orden entrará en vigor al año de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 29 de septiembre de 2022.–La Ministra de Sanidad, Carolina Darias San Sebastián.