

### **ANEKS 3 WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH**

#### **Reguła**

Wytwarzanie radiofarmaceutyków powinno być prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla Produktów Leczniczych Część I i II. Niniejszy aneks odnosi się w szczególności do określonych praktyk, które mogą być specyficzne dla radiofarmaceutyków.

#### *Uwaga i.*

Niniejsze wytyczne nie obejmują przygotowywania radiofarmaceutyków w pracowniach radiofarmaceutycznych (szpitalnych czy aptecznych) przy użyciu generatorów i zestawów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub licencję narodową, chyba że wymaga tego prawo narodowe.

#### *Uwaga ii.*

Zgodnie z przepisami ochrony radiacyjnej należy zapewnić aby każde zastosowanie medyczne było prowadzone pod nadzorem lekarskim. W przypadku zastosowania diagnostyki lub terapii z wykorzystaniem medycyny nuklearnej powinien być obecny ekspert–lekarz medycyny.

#### *Uwaga iii.*

Niniejszy aneks ma zastosowanie również w przypadku radiofarmaceutyków używanych do badań klinicznych.

#### *Uwaga iv.*

Transport radiofarmaceutyków regulują przepisy Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej i wymagania ochrony radiacyjnej.

#### *Uwaga v.*

Uznaje się, iż istnieją inne niż opisane w tym aneksie dopuszczalne metody prowadzące do spełnienia wymagań Zapewnienia Jakości. Metody te powinny zostać zwalidowane i zapewnić poziom Zapewnienia Jakości co najmniej równorzędny do poziomu wprowadzonego tym aneksem.

#### **Wprowadzenie**

1. Wytwarzanie i późniejsze dalsze postępowanie z radiofarmaceutykami jest potencjalnie niebezpieczne. Poziom ryzyka zależy w szczególności od typu promieniowania, energii promieniowania i okresu połowicznego rozpadu radioaktywnych izotopów. Należy zwrócić szczególną uwagę na zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem krzyżowym, przechowywanie substancji radionuklidowych i usuwanie odpadów.

2. Niektóre radiofarmaceutyki, z powodu krótkiego okresu trwałości zawartych w nich radionuklidów, mogą być zwalniane przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. W takim przypadku, bardzo ważny jest szczegółowy opis całości procedury zwalniania łącznie z odpowiedzialnością zaangażowanego personelu oraz stała ocena skuteczności systemu zapewnienia jakości.

3. Niniejsze wytyczne mają zastosowanie w procedurach wytwarzania używanych przez wytwórców przemysłowych, Instytutów /Centrów Nuklearnych oraz Centrów PET przy produkcji i kontroli jakości następujących typów produktów:

- Radiofarmaceutyków
- Radiofarmaceutyków Emisji Pozytonowej (PET).
- Radioaktywnych prekursorów dla radiofarmaceutyków
- Generatorów Radionuklidowych

<b>Typ wytwarzania</b>	<b>Nie GMP*</b>	<b>GMP część II i I (progresywny) włącznie z odpowiednimi aneksami</b>			
Radiofarmaceutyki/ Radiofarmaceutyki PET/ Prekursory radioaktywne	<i>produkcja w Reaktorach/cyklotronach</i>	<i>synteza chemiczna</i>	<i>etapy oczyszczania</i>	<i>Przetwarzanie, formowanie i dozowanie</i>	<i>jałowość lub końcowa sterylizacja</i>
Generatory radionuklidowe	<i>produkcja w Reaktorach/cyklotronach</i>	<i>Przetwarzanie</i>			

\* *Materiał tarczowy oraz układ przenoszenia (transportu) materiału tarczowego z cyklotronu do modułu syntezy (instalacji syntezy, urządzenia do syntezy) może być uważany za pierwszy etap wytwarzania substancji czynnej.*

4. Wytwórca radiofarmaceutyków powinien opisać i uzasadnić etapy wytwarzania substancji aktywnych oraz gotowego produktu leczniczego zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania (część I i II) mającymi zastosowanie w specyficznych etapach wytwarzania/ procesu.

5. Przygotowanie radiofarmaceutyków wymaga zastosowania przepisów ochrony radiacyjnej.

6. Radiofarmaceutyki do podawania pozajelitowego powinny spełniać wymagania sterylności dla produktów podawanych pozajelitowo, a tam gdzie to konieczne należy zapewnić aseptyczne warunki pracy takie jak podczas wytwarzaniu produktów sterylnych (aneks 1).

7. Specyfikacje i procedury badań kontroli jakości dla najpowszechniej używanych radiofarmaceutyków określone są w Farmakopei Europejskiej lub w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

#### **Badania kliniczne**

8. Radiofarmaceutyki przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze powinny dodatkowo być wytwarzane zgodnie z wytycznymi zawartymi w aneksie 13.

#### **Zapewnienie jakości**

9. Zapewnienie jakości ma szczególne znaczenie podczas wytwarzania radiofarmaceutyków, z uwagi na ich specjalny charakter, małą ilość i niekiedy konieczność podania przed zakończeniem wszystkich badań.

10. Tak jak w przypadku wszystkich farmaceutyków, produkt musi być starannie chroniony przed skażeniem i zanieczyszczeniem krzyżowym. Dodatkowo, zarówno środowisko jak i pracownicy muszą podlegać ochronie przed promieniowaniem. Oznacza to, że rola skutecznego systemu zapewnienia jakości ma najwyższą wagę.

11. Jest bardzo ważne aby dane otrzymywane w wyniku monitorowania urządzeń i procesu były dokładnie zapisywane i oceniane jako część procesu zwalniania.

12. Przy wytwarzania radiofarmaceutyków powinny być stosowane zasady kwalifikacji i walidacji, a do określenia ich zakresu należy zastosować zarządzanie ryzykiem, należy dotrzymać zarówno zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania jak i Ochrony radiacyjnej.

### **Personel**

13. Wszystkie operacje wytwórcze powinny być przeprowadzane pod kontrolą personelu posiadającego dodatkowe kompetencje w zakresie ochrony radiacyjnej. Personel zaangażowany w produkcję, kontrolę analityczną i zwalnianie radiofarmaceutyków powinien być właściwie przeszkolony w zakresie specyficznych aspektów systemu zarządzania jakością radiofarmceutyków. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć całkowitą odpowiedzialność za zwolnienie produktów.

14. Wszyscy pracownicy, w tym osoby zajmujący się sprzątnięciem i konserwacją, zatrudnieni w obszarach gdzie wytwarzane są produkty promieniotwórcze powinni przejść odpowiednie dodatkowe szkolenia.

15. Tam gdzie pomieszczenia i urządzenia produkcyjne są używane również przez instytucje badawcze - personel naukowy musi być odpowiednio przeszkolony z zakresu przepisów GMP a Zapewnienie Jakości musi zweryfikować i zatwierdzić przeprowadzanie badań naukowych tak aby zapewnić, że nie stanowią one żadnego zagrożenia dla wytwarzania radiofarmaceutyków.

### **Pomieszczenia i wyposażenie**

#### *Ogólnie*

16. Produkty promieniotwórcze powinny być wytwarzane w obszarach kontrolowanych (środowiskowo i promieniotwórczo). Wszystkie etapy wytwarzania powinny odbywać się w izolowanych urządzeniach przeznaczonych do radiofarmaceutyków.

17. Należy ustanowić i wdrożyć środki w celu przeciwdziałania zanieczyszczeniom krzyżowym przez personel, materiały, radionuklidy itd. Zamknięte lub wydzielone wyposażenie powinno być używane, tam gdzie to właściwe. W momencie gdy używane jest otwarte wyposażenie lub gdy jest ono otwierane, należy powziąć wszelkie środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń. Ocena ryzyka powinna wykazywać że zaproponowany poziom czystości środowiska jest odpowiedni do typu wytwarzanego produktu.

18. Dostęp do obszaru wytwarzania powinien odbywać się poprzez przebieralnie i powinien być dozwolony tylko dla upoważnionego personelu.

19. Stanowiska pracy i ich środowisko powinny być monitorowane pod kątem promieniowania, zanieczyszczenia cząstkami mechanicznymi oraz jakości mikrobiologicznej, według zasad ustalonych podczas przeprowadzania kwalifikacji (PQ).

20. Powinny istnieć programy konserwacji, kalibracji i kwalifikacji zapewniające, że wszystkie urządzenia oraz wyposażenie użyte w procesie wytwarzania radiofarmaceutyków są odpowiednie i kwalifikowane. Czynności te powinny być przeprowadzane przez kompetentny personel a rejestry i zapisy powinny być przechowywane.

21. Powinny być powzięte środki ostrożności w celu zapobieżenia radioaktywnemu zanieczyszczeniu wewnątrz urządzeń. Właściwa kontrola powinna mieć miejsce aby wykrywać jakiegokolwiek radioaktywne zanieczyszczenie, zarówno bezpośrednio używając detektorów promieniowania bądź pośrednio przez technikę wymazową.

22. Urządzenia powinny być tak skonstruowane żeby powierzchnię które mają kontakt z produktem nie wchodziły z nim w reakcje, nie zanieczyszczały go, lub go nie absorbowały zmieniając jakość radiofarmaceutyku.

23. Należy unikać recyrkulacji powietrza usuwanego z obszaru gdzie prowadzi się operacje z produktami radioaktywnymi, chyba że jest ona uzasadniona. Wywiewy powietrza powinny być zaprojektowane w taki sposób aby zminimalizować zanieczyszczenie środowiska przez cząstki radioaktywne i gazy. Powinny być podjęte należyte środki w celu ochrony obszaru kontrolowanego przed zanieczyszczeniem cząstkami mechanicznymi i przed kontaminacją mikrobiologiczną.

24. W celu ograniczenia cząstek radioaktywnych, może okazać się konieczne aby ciśnienie powietrza było niższe tam gdzie produkty są ekspozowane, w stosunku do obszarów otaczających. Produkt powinien być chroniony w sposób ciągły przed zanieczyszczeniami środowiska. Można to osiągnąć np. poprzez zastosowanie bariery technologicznej lub śluz powietrznych, działającej jak zbiornik ciśnieniowy.

#### *Produkcja sterylna*

25. Sterylne radiofarmaceutyki mogą być bądź wytwarzane aseptycznie lub z zastosowaniem sterylizacji końcowej. Obszary powinny być utrzymywane w stopniu czystości odpowiednim do typu przeprowadzanych czynności. Podczas wytwarzania produktów sterylnych, strefy pracy gdzie produkty lub pojemniki mogą mieć bezpośredni kontakt ze środowiskiem, wymagania czystości powinny być zgodne z wymaganiami opisanymi w Aneksie 1.

26. Podczas wytwarzania radiofarmaceutyków można zastosować analizę ryzyka w celu ustalenia odpowiednich różnic ciśnienia, kierunku przepływu powietrza i jakości powietrza.

27. W przypadku użycia zamkniętych i zautomatyzowanych systemów (syntezy chemicznej, oczyszczania, filtracji sterylnej na linii) odpowiednie będzie otoczenie o klasie C (zwykle komora izotopowa). Komory izotopowe gdy są zamknięte, powinny spełniać wymagania wysokiego stopnia czystości powietrza, z filtrowanym powietrzem zasilającym. Czynności aseptyczne muszą być wykonywane w obszarze klasy A.

28. Przed rozpoczęciem wytwarzania, montaż sterylnych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych (rurek, sterylnych filtrów i sterylnie zamykanych i uszczelnianych fiolek) musi zostać przeprowadzony w warunkach sterylnych.

#### **Dokumentacja**

29. Wszystkie dokumenty dotyczące wytwarzania radiofarmaceutyków powinny być przygotowane, zweryfikowane zatwierdzone i rozdyskrebowane zgodnie z pisemnymi procedurami.

30. Powinny być ustanowione i udokumentowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, etykiet, materiałów opakowaniowych, krytycznych produktów pośrednich i gotowych radiofarmaceutyków. Powinny także istnieć specyfikacje dla innych istotnych elementów używanych w procesie wytwarzania, takich jak pomoce procesowe, uszczelki, sterylne zestawy filtrujące, które mogą mieć krytyczny wpływ na jakość.

31. Powinny być ustanowione kryteria akceptacji dla radiofarmaceutyków włącznie z kryteriami dla specyfikacji zwolnieniowej oraz specyfikacji w okresie ważności (przykłady: tożsamość chemiczna izotopu, koncentracja radioaktywna, czystość i aktywność właściwa).

32. Zapisy dotyczące użycia podstawowych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji powinny zawierać, gdy jest to konieczne, nazwę produktu i numer serii, , oraz datę, godzinę i podpis osoby wykonującej te czynności.

33. Zapisy powinny być przechowywane przynajmniej przez 3 lata, chyba że przepisy krajowe stanowią inaczej.

## **Produkcja**

34. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych lub pomieszania, należy unikać wytwarzania różnych produktów radioaktywnych w tym samym obszarze pracy (komora izotopowa, obszar LAF ) w tym samym czasie.

35. Szczególnej uwadze należy poddać walidację włączając w to walidacje systemów skomputeryzowanych, które powinny być przeprowadzane zgodnie z aneksem 11. Nowe procesy wytwarzania powinny być walidowane prospektywnie.

36. Parametry krytyczne powinny zostać zidentyfikowane przed lub w trakcie walidacji, a zakres konieczny do działań odtwórczych powinien zostać zdefiniowany.

37. Testy integralności filtrów powinny być przeprowadzane dla produktów napełnianych sterylnie, biorąc pod uwagę konieczność ochrony radiacyjnej i zachowanie sterylności filtrów.

38. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie, akceptuje się, że większość etapów etykietowania pojemników bezpośrednich jest wykonywana przed wytwarzaniem. Sterylne, puste, zamknięte fiołki mogą być częściowo etykietowane przed napełnianiem, przy zapewnieniu, że procedura ta nie wpływa ujemnie na sterylność lub nie uniemożliwi kontroli wizualnej pełnych fiołek.

## **Kontrola jakości**

39. Niektóre radiofarmaceutyki muszą być rozdystrybuowane i użyte na podstawie oceny dokumentacji serii przed zakończeniem wszystkich badań chemicznych i mikrobiologicznych. Zwolnienie produktów radiofarmaceutycznych może być przeprowadzane w dwóch lub więcej etapach, przed i po pełnych badaniach analitycznych:

a) Ocena przez wyznaczoną osobę zapisów dotyczących wytwarzania serii, które powinna obejmować warunki produkcji i badania analityczne przeprowadzone w możliwie jak największym zakresie, przed zezwoleniem na transport radiofarmaceutyków o statusie kwarantanny do działu klinicznego.

b) Ocena ostatecznych danych analitycznych zapewniająca, że wszystkie odchylenia od normalnej procedury są udokumentowane, wyjaśnione i zatwierdzone musi być wykonana przed formalną certyfikacją serii przez Osobę Wykwalifikowaną. Gdy niektóre wyniki badań są niedostępne przed użyciem produktu, Osoba Wykwalifikowana powinna warunkowo certyfikować produkt przed użyciem, a ostateczna certyfikacja produktu powinna być wykonana po uzyskaniu wszystkich wyników badań.

40. Większość radiofarmceutyków jest przeznaczona do użytku w krótkim czasie dlatego okres ich ważności, musi być jasno ustalony biorąc pod uwagę ich trwałość.

41. Radiofarmaceutyki mające radionuklidy o długim okresie połowicznego rozpadu powinny być badane aby wykazać, że odpowiadają stosownym kryteriom akceptacji przed zwolnieniem i certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną.

42. Przed przeprowadzeniem badań próbki mogą być przechowywane aby umożliwić odpowiedni rozkład radioaktywny. Wszystkie badania włącznie z badaniami sterylności powinny być przeprowadzone tak szybko jak to tylko możliwe.

43. Powinny istnieć i być stosowane pisemne procedury dotyczące szczegółowej oceny produkcji i danych analitycznych przed zwolnieniem serii.

44. Produkt, który nie spełnia kryteriów akceptacji powinien zostać odrzucony. Jeżeli materiał jest przetwarzany, należy przestrzegać wcześniej ustalonych procedur, a gotowy produkt powinien spełniać kryteria akceptacji przed zwolnieniem. Zwrócone produkty nie mogą być przetwarzane i muszą być przechowywane jako odpady radioaktywne.

45. Powinna istnieć procedura opisująca środki jakie podejmuje Osoba Wykwalifikowana w przypadku uzyskania niewłaściwych wyników badań (poza specyfikacją) po wysłaniu produktu ale przed upływem terminu ważności. Należy badać takie zdarzenia aby w przyszłości móc podejmować właściwe działania naprawcze i zapobiegające. Proces ten musi być dokumentowany.

46. W razie konieczności należy przekazać informacje osobie odpowiedzialnej za nadzór nad stosowaniem radiofarmaceutyku. Aby móc to wykonać powinien zostać wdrożony system identyfikacji odbiorców.

47. Powinien istnieć system weryfikacji jakości materiałów wyjściowych. Zatwierdzenie dostawcy powinno zawierać ocenę, która zapewni we właściwy sposób, że materiały wyjściowe są zgodne ze specyfikacjami. Materiały wyjściowe, materiały opakowaniowe i krytyczne materiały pomocnicze powinny być nabywane od zatwierdzonych dostawców.

### **Próby referencyjne i archiwalne**

48. Dla radiofarmaceutyków, próby w odpowiedniej ilości, dla każdej serii produktu luzem powinny być przechowywane przez co najmniej sześć miesięcy po terminie ważności gotowego produktu leczniczego chyba że w ramach zarządzania ryzykiem ustanowiono inny czas.

49. Próby materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalnik, gazy i woda używana w procesie wytwarzania powinny być przechowywane co najmniej 2 lata po zwolnieniu produktu. Okres ten może być skrócony jeżeli stabilność tych materiałów wskazana w odpowiednich specyfikacjach jest krótsza.

50. Inne warunki mogą być zdefiniowane przez porozumienie z organem kompetentnym, dla pobierania i przechowywania prób materiałów wyjściowych oraz produktów wytwarzanych indywidualnie lub w małych ilościach lub gdy ich składowanie może stanowić specjalne problemy.

### **Dystrybucja**

51. Dla radiofarmaceutyków dopuszczalna jest dystrybucja gotowego produktu w warunkach kontrolowanych, zanim dostępne są odpowiednie wyniki badań, pod warunkiem że produkt nie zostanie zastosowany przez odbierający go zakład aż do momentu uzyskania satysfakcjonujących wyników badań i ich oceny przez wyznaczoną osobę.