

ANEXA 3

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICINALE RADIOFARMACEUTICE

Principiu

Fabricația produselor medicinale radiofarmaceutice trebuie realizată în conformitate cu principiile Bunei Practici de Fabricație, Părțile I și II. Prezenta anexă face referire în mod special la unele practici care pot fi specifice produselor medicinale radiofarmaceutice.

Nota i. Prepararea produselor medicinale radiofarmaceutice în radiofarmacii (spitale sau anumite farmacii), utilizând generatoare și kituri cu autorizație de comercializare, nu face obiectul prezentului ghid, cu excepția situațiilor în care sunt cerințe naționale.

Nota ii. Conform reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor, trebuie să se asigure că orice expunere medicală este sub responsabilitatea clinică a medicului. În medicina nucleară pentru diagnostic și tratament trebuie să fie disponibil un expert în fizică medicală.

Nota iii. Prezenta anexă este de asemenea aplicabilă și produselor radiofarmaceutice utilizate în studii clinice.

Nota iv. Transportul produselor radiofarmaceutice și cerințele privind protecția împotriva radiațiilor sunt reglementate de Asociația Internațională pentru Energie Atomică (IAEA).

Nota v. Este recunoscut faptul că există metode acceptabile, altele decât cele descrise în prezenta anexă, care sunt capabile să îndeplinească principiile de asigurarea calității. Alte metode trebuie validate și trebuie să furnizeze un nivel de asigurare a calității cel puțin echivalent cu cel prezentat în această anexă.

Introducere

1. Fabricația și manipularea produselor medicinale radiofarmaceutice sunt potențial periculoase. Nivelul riscului depinde în mod special de tipurile de radiații emise și de timpii de înjumătățire ai izotopilor radioactivi. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării încrucișate, reținerii contaminanților radionuclizi și îndepărtării deșeurilor.

2. Datorită timpului lor de înjumătățire scurt, unele produse radiofarmaceutice sunt eliberate înainte de terminarea anumitor teste de control al calității. În acest caz, sunt esențiale descrierea detaliată a întregii proceduri de eliberare, incluzând responsabilitățile personalului implicat și evaluarea continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității.

3. Prezentul ghid se aplică procedurilor de fabricație utilizate de fabricanții industriali, Centrele/Institutes Nucleare și centrele PET pentru producția și controlul calității următoarelor tipuri de produse:

- Radiofarmaceutice
- Radiofarmaceutice cu Emisie Pozitronică (PET)
- Precursori radioactivi pentru producția de radiofarmaceutice
- Generatori de radionuclizi

<i>Tipul de fabricație</i>	<i>Ne-GMP*</i>	<i>GMP partea II & I incluzând anexele relevante</i>			
Radiofarmaceutice Radiofarmaceutice PET Precursori radioactivi	<i>Producție reactor/ ciclotron</i>	<i>Sinteză chimică</i>	<i>Etape de purificare</i>	<i>Procesare, formulare și distribuire</i>	<i>Preparare aseptică sau sterilizare finală</i>
Generatori de radionuclizi	<i>Producție reactor/ ciclotron</i>	<i>Procesare</i>			

**Sistemul țintă și de transfer de la ciclotron la echipamentul de sinteză poate fi considerată ca prima etapă în fabricația substanței active.*

4. Fabricantul produsului radiofarmaceutic final trebuie să descrie și să justifice etapele fabricației de substanță activă și ale produsului finit și regulile GMP (partea I sau II) care se aplică pentru procesul/etapele de fabricație specifice.

5. Prepararea produselor radiofarmaceutice implică respectarea reglementărilor privind protecția împotriva radiațiilor.

6. Produsele radiofarmaceutice pentru administrare parenterală trebuie să se conformeze cerințelor privind sterilitatea produselor medicinale parenterale și, unde este relevant, condițiilor aseptice de lucru pentru fabricația de produse sterile, care sunt prevăzute de Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 1.

7. Specificațiile și procedurile de testare ale controlului calității pentru cele mai utilizate produse medicinale radiofarmaceutice sunt prevăzute în Farmacopeea Europeană sau în autorizația de comercializare.

Studii clinice

8. Produsele radiofarmaceutice care se intenționează a fi utilizate în studii clinice ca produse medicinale pentru investigație clinică trebuie să fie fabricate și în acord cu principiile din Ghidul de bună practică de fabricație, Anexa 13.

Asigurarea calității

9. Asigurarea calității este de o importanță și mai mare în fabricația produselor radiofarmaceutice, aceasta datorându-se caracteristicilor lor particulare, volumelor mici și, în anumite circumstanțe, necesității administrării produsului înainte ca testarea să fie completă.

10. Ca în cazul tuturor produselor medicinale, acestea trebuie protejate împotriva contaminării și contaminării încrucișate. Mediul și operatorii trebuie de asemenea protejați împotriva radiațiilor. Aceasta înseamnă că rolul unui sistem de asigurarea calității eficient este de cea mai mare importanță.

11. Este important ca datele obținute prin monitorizarea spațiilor și proceselor să fie riguros înregistrate și evaluate ca parte a procesului de eliberare.

12. Principiile calificării și validării trebuie aplicate fabricației de produse radiofarmaceutice și conceptul de management al riscului în domeniul calității trebuie să fie folosit pentru determinarea gradului de calificare/validare focalizat atât asupra buneii practici de fabricație cât și asupra protecției împotriva radiațiilor.

Personal

13. Toate operațiile de fabricație trebuie efectuate de personal care are competențe suplimentare în protecția împotriva radiațiilor. Personalul implicat în producție, control analitic și eliberarea produselor radiofarmaceutice trebuie să fie instruit adecvat în aspecte de management al calității specifice acestui tip de produse. Persoana calificată trebuie să dețină întreaga responsabilitate privind eliberarea produselor.

14. Întregul personal (inclusiv cel implicat în curățenie și întreținere), angajat în zonele unde sunt fabricate produse radioactive trebuie să primească o instruire suplimentară, adaptată acestei clase de produse.

15. Atunci când facilitățile de producție sunt comune cu instituții de cercetare, personalul implicat în cercetare trebuie instruit adecvat cu privire la reglementările GMP iar Asigurarea Calității trebuie să revizuiască și să aprobe activitățile de cercetare pentru a se asigura că acestea nu pun nicio problemă fabricației produselor radiofarmaceutice.

Spații și echipamente

Generalități

16. Produsele radioactive trebuie să fie fabricate și controlate în zone controlate (din punct de vedere al mediului și al radioactivității). Toate etapele de fabricație trebuie să se desfășoare în facilități închise dedicate pentru produse medicinale radiofarmaceutice.

17. Trebuie stabilite și implementate măsuri pentru a preveni contaminarea încrucișată provenită de la personal, materiale, radionuclizi etc. Când este necesar, trebuie utilizate echipamente închise. Atunci când se utilizează un echipament deschis sau dacă echipamentul se deschide, trebuie luate precauții pentru a micșora riscul de contaminare. Evaluarea riscului trebuie să demonstreze că nivelul propus de curățenie al mediului este adecvat tipului de produs care se fabrică.

18. Accesul în zonele de fabricație trebuie să se facă printr-o zonă de echipare iar accesul trebuie restricționat la personalul autorizat.

19. Stațiile de lucru și mediul lor înconjurător trebuie monitorizate în ceea ce privește radioactivitatea, numărul de particule și calitatea microbiologică așa cum s-a stabilit în timpul calificării performanței (CP).

20. Programele de întreținere preventivă, calibrare și calificare trebuie realizate astfel încât să se asigure că toate facilitățile și echipamentele utilizate în fabricația produselor radiofarmaceutice sunt corespunzătoare și calificate. Aceste activități trebuie efectuate de personal competent și trebuie păstrate înregistrări și registre.

21. Trebuie luate precauții pentru a se evita contaminarea radioactivă în cadrul facilităților. Trebuie stabilite controale adecvate pentru a se detecta orice contaminare radioactivă fie direct prin utilizarea unor detectori de radiații fie indirect prin intermediul unui test de rutină folosind prelevarea cu tampoane.

22. Echipamentele trebuie astfel contruite încât suprafețele care vin în contact cu produsul să nu fie reactive, aditive sau absorbante, astfel încât să nu altereze calitatea produsului radiofarmaceutic.

23. Trebuie evitată recircularea aerului extras din zonele în care sunt manipulate produse radioactive, cu excepția situațiilor justificate. Gurile de ieșire a aerului trebuie astfel proiectate pentru a micșora contaminarea mediului cu particule și gaze radioactive și trebuie luate măsuri adecvate pentru a proteja zonele controlate de contaminare cu particule și contaminare microbiologică.

24. În scopul reținerii particulelor radioactive poate fi necesar ca presiunea aerului să fie mai joasă acolo unde sunt expuse produsele, față de zonele înconjurătoare. Totuși, este chiar mai necesar să se protejeze produsul față de contaminarea înconjurătoare. Acest lucru poate fi realizat de exemplu utilizând tehnologia barierei sau sasuri care funcționează prin depresurizare.

Fabricația de sterile

25. Produsele radiofarmaceutice sterile se împart în două categorii : cele fabricate pe cale aseptică și cele sterilizate final. Facilitatea trebuie să aibă un nivel de curățenie a mediului adecvat tipului de operații efectuate. În cazul produselor sterile, zona de lucru unde produsele sau recipientele pot fi expuse trebuie să corespundă cerințelor de mediu descrise în Anexa referitoare la produse sterile.

26. Pentru fabricația produselor radiofarmaceutice, se poate realiza o evaluare a riscului pentru a determina diferențele de presiune necesare, direcția fluxului de aer și calitatea aerului.

27. În cazul utilizării unor sisteme închise automate (sinteză chimică, purificare, filtrare sterilizantă) este adecvat un mediu de clasă C (în mod obișnuit „celule fierbinți”). Celulele fierbinți trebuie să aibă un grad ridicat de curățenie a aerului, cu alimentare de aer filtrat atunci când sunt închise. Activitățile aseptice trebuie efectuate într-o zonă de clasă A.

28. Înainte de începerea fabricației, asamblarea echipamentului sterilizat și a consumabilelor (tuburi, filtre sterilizante flacoane sterilizate și închise) trebuie efectuat în condiții aseptice.

Documentație

29. Toate documentele referitoare la fabricația produselor radiofarmaceutice trebuie pregătite, verificate, aprobate și distribuite conform procedurilor scrise.

30. Trebuie stabilite și documentate specificații pentru materii prime, materiale de etichetare și ambalare, intermediari critici și radiofarmaceutice finite. De asemenea, trebuie să existe specificații pentru orice articole critice utilizate în procesul de fabricație, cum ar fi adjuvanții de proces, garniturile, kiturile de filtrare sterilizantă care ar putea avea un impact critic asupra calității.

31. Trebuie stabilite criterii de acceptare pentru produsele medicinale radiofarmaceutice, incluzând criterii pentru eliberare și specificații la sfârșitul perioadei de valabilitate (exemple: identitate chimică a izotopului, concentrație radioactivă, puritate și activitate specifică).

32. Înregistrările privind utilizarea echipamentului major, curățare, sanitizare sau sterilizare și întreținere trebuie să indice numele produsului și numărul seriei, unde este cazul, în plus față de dată și timp și semnăturile persoanelor implicate în activitate.

33. Înregistrările trebuie păstrate cel puțin 3 ani, cu excepția situațiilor în care legislația națională prevede altă perioadă.

Fabricația

34. Trebuie evitată fabricația diferitelor produse radioactive în aceeași zonă de lucru (de ex. celule fierbinți, unități LAF) în același timp, în scopul reducerii la minim a riscului contaminării încrucișate radioactive sau a amestecării.

35. Trebuie acordată o atenție specială validării, inclusiv validării sistemelor computerizate care trebuie efectuată în acord cu anexa 11. Procesele de fabricație noi trebuie validate prospectiv.

36. Înainte sau în timpul validării trebuie în mod normal identificați parametrii critici și trebuie definite limitele necesare pentru reproductibilitatea operației.

37. Având în vedere necesitatea protecției împotriva radiațiilor și păstrării sterilității filtrului, pentru produsele divizate pe cale aseptică, trebuie efectuată testarea integrității membranei filtrului.

38. Din cauza expunerii la radiații este acceptabil ca cea mai mare parte a etichetării recipientului direct să fie făcută înainte de fabricație. Flacoanele sterile goale închise pot fi etichetate cu informații parțiale înainte de umplere cu condiția ca această operație să nu compromită sterilitatea sau să prevină controlul vizual al flaconului umplut.

Controlul calității

39. Este necesar ca unele produse radiofarmaceutice să fie distribuite sau utilizate pe baza unei evaluări a documentației seriei și înainte ca toate testele chimice și microbiologice să fie finalizate.

Eliberarea produselor radiofarmaceutice poate fi efectuată în două sau mai multe etape, înainte și după testarea analitică completă, în baza:

- a) evaluării de către o persoană desemnată a înregistrărilor procesării seriei, care trebuie să acopere condițiile de producție și testarea analitică efectuată până la acel punct, înainte ca transportul produsului radiofarmaceutic în carantină să fie permis către departamentul clinic.

b) evaluării datelor analitice finale, care asigură că toate deviațiile de la procedurile normale sunt documentate, justificate și eliberate corespunzător înainte de certificarea de către Persoana Calificată (PC).

Atunci când rezultatele testărilor nu sunt disponibile înainte de utilizarea produsului, PC trebuie să certifice condiționat produsul înainte de a fi utilizat și trebuie să certifice final produsul după ce se obțin toate rezultatele testărilor.

40. Majoritatea produselor radiofarmaceutice se utilizează într-o perioadă scurtă de timp iar perioada de valabilitate referitoare la radioactivitate trebuie clar precizată.

41. Produsele radiofarmaceutice cu radionuclizi cu perioadă de înjumătățire lungă trebuie testate pentru a dovedi că îndeplinesc criteriile de acceptare relevante înainte de eliberarea și certificarea seriei de către PC.

42. Înainte ca testarea să fie efectuată, probele pot fi depozitate pentru a permite dezintegrarea radioactivității. Toate testele, inclusiv testul de sterilitate trebuie efectuate cât de repede posibil.

43. Trebuie stabilită o procedură scrisă care detaliază evaluarea datelor de fabricație și analitice care trebuie luate în considerare înainte ca seria să fie expediată.

44. Produsele care nu îndeplinesc criteriile de acceptare trebuie respinse. Dacă materialul este reprocesat, trebuie urmate proceduri pre-stabilite iar produsul finit va trebui să îndeplinească criteriile de acceptare înainte de eliberare. Produsele returnate nu trebuie reprocesate ci trebuie depozitate ca deșeuri radioactive.

45. O procedură trebuie să descrie măsurile pe care PC trebuie să le ia dacă după expediție și înainte de expirare se obțin rezultate nesatisfăcătoare ale testărilor (în afara specificației). Astfel de evenimente trebuie investigate pentru a include acțiunile corective și preventive relevante care trebuie luate pentru a preîntâmpina evenimente viitoare. Acest proces trebuie documentat.

46. Dacă este necesar, trebuie furnizate informații persoanelor responsabile cu partea clinică. Pentru a facilita acest lucru, trebuie implementat pentru produsele radiofarmaceutice un sistem de trasabilitate.

47. Trebuie să existe un sistem de verificare a calității materiilor prime. Aprobarea furnizorilor trebuie să includă o evaluare care să asigure suficientă siguranță că materialul îndeplinește în mod consistent specificațiile. Materiile prime, materialele de ambalare și substanțele ajutătoare critice pentru proces trebuie să fie achiziționate de la furnizori aprobați.

Probe de referință și contraprobe

48. Pentru produsele radiofarmaceutice, trebuie păstrate suficiente probe din fiecare serie de produs vrac, cel puțin șase luni de la data de expirare a produsului finit, cu excepția situațiilor justificate, evaluând riscul.

49. Probe din materiile prime, altele decât solvenți, gaze și apă trebuie păstrate cel puțin doi ani după eliberarea produsului. Această perioadă poate fi scurtată dacă perioada stabilității materialului așa cum este indicată de specificațiile relevante este mai scurtă.

50. Alte condiții pot fi definite printr-un acord cu autoritatea competentă pentru prelevarea și păstrarea materiilor prime și produselor fabricate individual sau în cantități mici sau atunci când depozitarea lor poate ridica probleme speciale.

Distribuția

51. Distribuția produsului finit în condiții controlate, înainte ca toate rezultatele testelor să fie disponibile, este acceptabilă pentru produsele radiofarmaceutice, cu condiția ca produsul să nu fie administrat de instituția care îl primește până când rezultatele corespunzătoare ale testării nu au fost primite și evaluate de o persoană desemnată.

Glosar

Preparare: manipularea și etichetarea kiturilor cu radionuclid extras din generatoare sau precursori radioactivi într-un spital. Kiturile, generatoarele sau precursorii trebuie să aibă o autorizație de comercializare.

Fabricație: producția, controlul calității, eliberarea și livrarea produselor radiofarmaceutice plecând de la substanța activă și materiile prime.

Celule fierbinți: puncte de lucru protejate pentru fabricația și manipularea materialelor radioactive. Celulele fierbinți nu sunt în mod necesar proiectate ca un izolator.

Persoană calificată: PC așa cum este ea descrisă în Ord. ANSVSA 187/2008, cu modificările și completările ulterioare. Responsabilitățile PC sunt prevăzute în anexa 16.