

Aneks 3

PROIZVODNJA RADIOFARMACEUTSKIH LJEKOVA

Princip

Proizvodnja radiofarmaceutika treba da se obavlja u skladu sa principima datim u Prvom i Drugom dijelu Smjernica Dobre proizvođačke prakse. Ovaj aneks se posebno odnosi na neke principe koji su specifični za radiofarmaceutike.

Napomena i. Ovaj aneks se ne odnosi na pripremu radiofarmaceutika koja se, u bolnicama ili apotekama, vrši upotrebom generatora ili kitova za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet ili odobrenje nacionalnog nadležnog organa, osim ako to nije zahtijev nacionalnih propisa.

Napomena ii. Prema propisima za zaštitu od jonizujućih zračenja potrebno je obezbijediti da svako medicinsko izlaganje jonizujućem zračenju bude pod kliničkom odgovornošću ljekara - specijaliste nuklearne medicine. Medicinsko izlaganje u dijagnostičkoj i terapijskoj nuklearnoj medicini obavlja se uz obavezno učešće stručnjaka iz oblasti fizike primjenjene u medicini.

Napomena iii. Ovaj aneks se odnosi i na radiofarmaceutike namijenjene za kliničko ispitivanje.

Napomena iv. Transport radiofarmaceutika je regulisan važećim propisima za zaštitu od jonizujućeg zračenja.

Napomena v. Osim metoda koje su opisane u ovom aneksu, poznato je da postoje i druge prihvatljive metode pomoću kojih je moguće dostizanje principa obezbjeđenja kvaliteta. Te druge metode treba da budu validirane i da omogućavaju dostizanje nivoa obezbjeđenja kvaliteta koji je bar ekvivalentan nivou koji je propisan ovim aneksom.

Uvod

1. Proizvodnja i rukovanje radiofarmaceuticima je potencijalno opasno. Nivo rizika naročito zavisi od aktivnosti izvora jonizujućeg zračenja, vrste i energije emitovanog zračenja i vremena poluraspada radioizotopa. Posebna pažnja mora da se obrati na sprečavanje unakrsne kontaminacije, zadržavanje radionuklidnih kontaminanata i odlaganje otpada.

2. Neki radiofarmaceutici se, zbog kratkog vremena poluraspada njihovih radionuklida, stavljaju u promet i prije završetka nekih od propisanih ispitivanja kontrole kvaliteta. U tom slučaju je veoma važno da cjelokupna procedura puštanja radiofarmaceutika u promet bude precizno i veoma detaljno opisana, uključujući i odgovornosti osoblja koje je uključeno u ovu proceduru. Pri tome je veoma važna i kontinuirana procjena efektivnosti sistema obezbjeđenja kvaliteta.

3. Ovaj aneks se primjenjuje na industrijsku proizvodnju radiofarmaceutika, kao i na proizvodnju i kontrolu kvaliteta u nuklearnim centrima/institutima i *PET* centrima, i to sljedećih proizvoda:

- radiofarmaceutskih lijekova,
- radiofarmaceutskih lijekova za pozitronsku emisiju tomografiju (*PET*),
- radioaktivnih prekursora za proizvodnju radiofarmaceutika,
- radionuklidnih generatora.

Vrsta proizvodnje	Bez GMP*zahtjeva	I & II dio GMP i odgovarajući aneksi			
Radiofarmaceutski lijekovi PET- radiofarmaceutski lijekovi Radioaktivni prekursori	Proizvodnja u reaktoru/ciklotronu	Hemijska sinteza	Prečišćavanje	Izrada, formulacija i dijeljenje/raspodjela	Aseptičan postupak ili završna, odnosno terminalna sterilizacija
Radionuklidni generatori	Proizvodnja u reaktoru/ciklotronu	Proizvodnja			

* *Meta i prenosni sistem od ciklotrona do mjesta sinteze radiofarmaceutika može se smatrati kao prvi korak proizvodnje aktivne supstance*

4. Proizvođač radiofarmaceutika treba da opiše i potvrdi koje faze proizvodnje aktivne supstance i radiofarmaceutskog lijeka su usaglašene sa kojim zahtjevima Smjernice Dobre proizvođačke prakse (Prvog i Drugog dijela).
5. Priprema radiofarmaceutika podrazumijeva usaglašenost sa propisima za zaštitu od zračenja.
6. Radiofarmaceutici koji se primjenjuju parenteralno treba da odgovaraju zahtjevima sterilnosti za parenteralne lijekove i, kada je to relevantno, uslovima aseptičnog postupka proizvodnje sterilnih lijekova, kako je opisano u Aneksu 1 Smjernice Dobre proizvođačke prakse.
7. Specifikacije i procedure kontrole kvaliteta koje se primjenjuju za radiofarmaceutike date su u Evropskoj farmakopeji ili u dozvoli za stavljanje lijeka u promet.

Klinička ispitivanja

8. Proizvodnja radiofarmaceutika namijenjenih za klinička ispitivanja treba da bude u skladu sa Aneksom 13 Smjernice Dobre proizvođačke prakse.

Obezbjeđenje kvaliteta

9. Obezbjeđenje kvaliteta je posebno značajno u slučaju proizvodnje radiofarmaceutika zbog njihovih specifičnih karakteristika, malih količina i činjenice da ih u nekim slučajevima treba primjeniti i prije završetka nekih ispitivanja Kontrole kvaliteta.
10. Kao i drugi lijekovi, radiofarmaceutici moraju da se zaštite od kontaminacije i unakrsne kontaminacije. Međutim, moraju da se sprovedu propisane mjere zaštite od jonizujućih zračenja radi zaštite života i zdravlja profesionalno izloženih lica kao i zaštite životne sredine od štetnog dejstva jonizujućih zračenja. Iz navedenog se može zaključiti da je uloga efektivnog sistema obezbjeđenja kvaliteta od presudnog značaja.

11. Važno je da se podaci dobijeni tokom monitoringa proizvodnih prostorija i procesa obavezno zapisuju i procijenjuju u okviru procedure puštanja serije lijeka u promet.

12. Principi kvalifikacije i validacije treba da se primjenjuju na proizvodnju radiofarmaceutika, a pristup procjene rizika koji se koristi za određivanje obima kvalifikacije/validacije, treba da obuhvati i Dobru proizvođačku praksu i zaštitu od jonizujućeg zračenja.

Osoblje

13. Za obavljanje svih operacija proizvodnje odgovorno je osoblje koje je dodatno kompetentno i za zaštitu od jonizujućeg zračenja. Osoblje uključeno u procese proizvodnje, kontrole kvaliteta i puštanja serije radiofarmaceutika u promet treba da ima i odgovarajuću obuku za aspekte sistema upravljanja kvalitetom koji su specifični za radiofarmaceutike. *QP* treba da ima sveukupnu odgovornost za puštanje serije radiofarmaceutika u promet.

14. Svi zaposleni (uključujući i zaposlene zadužene za čišćenje i održavanje) u prostorima u kojima se proizvode radioaktivni proizvodi treba da prođu dodatnu obuku specifičnu za ovu vrstu proizvoda.

15. U slučaju kada se proizvodne prostorije koriste i za obavljanje istraživačke djelatnosti, osoblje koje obavlja istraživačku djelatnost mora da bude obučeno u pogledu zahtjeva dobre proizvođačke prakse, a Obezbjedenje kvaliteta mora da pregleda i odobri istraživačke aktivnosti kako bi obezbijedilo da one ne predstavljaju nikakav rizik za proizvodnju radiofarmaceutika.

Prostorije i oprema

Opšte

16. Radioaktivni proizvodi treba da se proizvode u prostoru koji je kontrolisan (u pogledu ambijentalnih uslova i radioaktivnosti). Svi proizvodni koraci treba da se obavljaju u izolovanom pogonu namijenjenom za proizvodnju radiofarmaceutika.

17. Treba da se definišu i implementiraju mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije od strane osoblja, materijala, radionuklida i dr. Kad god je to moguće treba da se koriste zatvoreni sistemi ili izolovana oprema. Kada se koristi otvorena oprema ili kada se oprema otvara, treba da se preduzmu mjere opreza radi minimizacije rizika od kontaminacije. U cilju dokazivanja da klasa čistoće prostora odgovara vrsti radiofarmaceutika koji se proizvodi, treba da se izvrši procjena rizika.

18. Pristup proizvodnim prostorijama treba da se ograniči na ovlašćeno osoblje i da se obezbijedi ulazak kroz prostorije za presvlačenje.

19. Za radna mjesta i njihovo okruženje treba da se obezbijedi monitoring radioaktivnosti, monitoring čestica i mikrobiološke čistoće, kako je to utvrđeno tokom kvalifikacije performansi (*PQ*).

20. Program preventivnog održavanja, kalibracije i kvalifikacije treba da se sprovodi tako da su cjelokupan proizvodni prostor i oprema koji se koriste za proizvodnju radiofarmaceutika, odgovarajući i kvalifikovani. Ove aktivnosti treba da obavlja kvalifikovano osoblje i da vodi zapise i dnevnik rada opreme.

21. Potrebno je da se preduzimaju mjere za sprečavanje radioaktivne kontaminacije u okviru pogona. Treba da se uspostave adekvatne kontrole za detekciju i najmanje radioaktivne kontaminacije, bilo direktno pomoću detektora radijacije, ili indirektno tehnikom briseva.

22. Djelovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom ne treba da budu reaktivni, aditivni ili absorptivni do granice koja može da utiče na kvalitet proizvoda.

23. Treba da se izbjegava recirkulacija vazduha koji se odvodi iz prostora u kojima se rukuje sa radioaktivnim proizvodima, osim ako je to opravdano. Odvodi za vazduh treba da budu projektovani tako da se izbjegne moguća kontaminacija prostora radioaktivnim česticama i gasovima, kao i da se preduzmu odgovarajuće mjere za zaštitu kontrolisanog prostora od čestične i mikrobiološke kontaminacije.

24. U cilju zadržavanja radioaktivnih čestica, može biti neophodno da vazdušni pritisak u prostorijama u kojima su radiofarmaceutski proizvodi smješteni bude niži nego u prostorima u okruženju. Međutim, važan zahtjev je i da se proizvodi zaštite od kontaminacije iz okruženja. Ovo može da se postigne, na primjer, upotrebom tehnologije propusnika, koji služe kao vazdušne barijere.

Sterilna proizvodnja

25. Sterilni radiofarmaceutici se proizvode ili aseptičnim postupkom ili postupkom završne, odnosno terminalne sterilizacije. U zavisnosti od vrste sterilne proizvodnje, u proizvodnim prostorima treba da se održava odgovarajuća klasa čistoće vazduha. Proizvodni prostori za sterilne radiofarmaceutike, u kojima se lijekovi ili pakovni materijal mogu naći izloženi uticaju okruženja, treba da odgovaraju klasifikaciji prostora, propisanoj u Aneksu 1 Smjernice (Proizvodnja sterilnih medicinskih proizvoda).

26. Potrebno je izvršiti procjenu rizika da bi se odredila razlika pritisaka, model protoka vazduha i čistoća vazduha koji su odgovarajući za proizvodnju radiofarmaceutika.

27. Kada se koriste zatvoreni i automatizovani sistemi (hemijska sinteza, prečišćavanje, "on-line" sterilna filtracija), odgovarajući je prostor klase C ("vruća ćelija"). Vruće ćelije treba da zadovoljavaju visok stepen čistoće vazduha, sa filtracijom vazduha koji se ubacuje u zatvorene vruće ćelije. Aseptični postupci proizvodnje moraju da se obavljaju u prostoru klase A.

28. Prije početka procesa proizvodnje, sklapanje sterilisanih djelova opreme i pribora (povezivanje crijeva, sterilisanih filtera i sterilnih zatvorenih i zapečaćenih bočica u zatvoren sistem) mora da se obavlja pod aseptičnim uslovima.

Dokumentacija

29. Sva dokumentacija u vezi sa proizvodnjom radiofarmaceutika treba da bude pripremljena, pregledana, odobrena i izdata u skladu sa pisanim procedurama.

30. Treba da se uspostave i dokumentuju specifikacije za polazne supstance, materijale za pakovanje, štampani pakovni materijal, kritične međuproizvode i gotove proizvode. Takođe, treba da postoje i specifikacije za sve druge kritične materijale koji se koriste u procesu proizvodnje, kao što su pomoćni pribor za proizvodnju, zaptivci, sterilni kompleti za filtraciju, koji mogu da imaju kritičan uticaj na kvalitet.

31. Treba da se uspostave kriterijumi prihvatljivosti za gotove proizvode, uključujući kriterijume u specifikaciji za puštanje serije u promet i kriterijume u specifikaciji u toku roka upotrebe (npr: radionuklidna čistoća, radiohemijska čistoća, radioaktivna koncentracija, hemijska čistoća i specifična aktivnost).

32. Zapisi o upotrebi, čišćenju, sanitizaciji, sterilizaciji i održavanju glavne opreme, treba, kada je to od značaja, da sadrže podatke o nazivu radiofarmaceutika i broju serije, kao i datum i vrijeme obavljanja aktivnosti i potpise izvršilaca koji su uključeni u ove aktivnosti.

33. Zapisi treba da se čuvaju najmanje tri godine, osim ako drugačije nije propisano.

Proizvodnja

34. Proizvodnja različitih radioaktivnih proizvoda ne treba da se obavlja istovremeno ili uzastopno u istom prostoru (npr. vruće ćelije, laminarne komore) kako bi se minimizirao rizik od radioaktivne unakrsne kontaminacije ili zamjene.

35. Posebna pažnja treba da se obrati na validacije, uključujući i validaciju kompjuterizovanih sistema koja treba da se sprovodi prema zahtjevima Aneksa 11 Smjernice Dobre proizvođačke prakse. Za nove proizvodne procese treba da se uradi prospektivna validacija.

36. Kritični parametri po pravilu treba da se utvrde prije ili tokom validacije, kao i da se definiše opseg tih parametara neophodan za ponovljivost operacija.

37. Test integriteta membranskih filtera treba da se vrši kod aseptičnog postupka punjenja proizvoda, vodeći računa o potrebnoj zaštiti od jonizujućeg zračenja i održavanju sterilnosti filtera.

38. Zbog zaštite od izlaganja jonizujućem zračenju, prihvatljivo je da se veći dio kontaktne ambalaže obilježava prije početka proizvodnog procesa. Sterilne prazne zatvorene bočice mogu djelimično da se obilježe prije procesa punjenja tako da ovaj postupak ne ugrožava sterilnost, niti otežava vizuelnu kontrolu napunjenih bočica.

Kontrola kvaliteta

39. Neki radiofarmaceutici mogu da budu isporučeni i upotrijebljeni na bazi procjene dokumentacije prije završetka nekih od hemijskih i mikrobioloških ispitivanja kvaliteta. Puštanje u promet serije radiofarmaceutika može da se izvrši u dvije ili više faza, prije ili poslije završetka kompletnih ispitivanja:

- a) Odgovorna osoba, na osnovu procjene dokumentacije o proizvodnji serije radiofarmaceutika kojom su obuhvaćeni uslovi proizvodnje i ispitivanja koja su do tada završena, dozvoljava distribuciju radiofarmaceutika u statusu karantina do nuklearno-medicinskih centara;
- b) Kvalifikovano lice (*QP*), prije izdavanja sertifikata za puštanje serije lijeka u promet, procijenjuje konačne rezultate ispitivanja, pod uslovom da su sva odstupanja dokumentovana, opravdana i propisno odobrena. U slučaju kada rezultati nekih ispitivanja nijesu dostupni prije primjene proizvoda, kvalifikovano lice (*QP*) može

uslovno da pusti u promet seriju radiofarmaceutika, a kada se kompletiraju rezultati svih ispitivanja, izdaje konačno zvanično pisano odobrenje/sertifikat za puštanje serije lijeka.

40. Većina radiofarmaceutika se upotrebljava u kratkom vremenskom periodu. Zbog kratkog vremena poluraspada, rok upotrebe mora da se jasno naznači.

41. Radiofarmaceutici koji sadrže radionuklide sa dugim vremenom poluraspada, treba da se ispituju kako bi se dokazalo da zadovoljavaju sve kriterijume prihvatljivosti prije puštanja serije u promet od strane kvalifikovanog lica (*QP*).

42. Prije započinjanja nekih ispitivanja uzorci mogu da se čuvaju kako bi se omogućio dovoljan broj radioaktivnih raspada. Sva ispitivanja, uključujući i test sterilnosti treba da se izvrše što prije.

43. Treba da postoji pisana standardna operativna procedura (*SOP*) kojom se propisuju svi podaci o proizvodnji i ispitivanju kvaliteta, koji treba da se razmotre prije nego što se serija lijeka isporuči.

44. Proizvodi koji ne ispunjavaju zahtjeve kvaliteta treba da se odbiju. Ako se materijal ponovo koristi (reprocesira), to treba da se radi u skladu sa prethodno odobrenom procedurom, a gotov proizvod treba da ispunji kriterijume prihvatljivosti prije puštanja u promet. Proizvodi vraćeni iz prometa ne smiju da se ponovo koriste i moraju da se odlažu kao radioaktivan otpad.

45. Takođe, treba da postoji procedura koja propisuje mjere koje treba da preduzme kvalifikovano lice za puštanje serije lijeka u promet (*QP*) u slučaju dobijanja nezadovoljavajućih rezultata ispitivanja (rezultata van specifikacije - *OOS*) nakon isporuke lijeka a prije isteka roka njegove upotrebe. U ovakvim slučajevima treba da se sprovede istraga i da se preduzmu odgovarajuće korektivne i preventivne kako bi se spriječilo ponavljanje ovakvih slučajeva u budućnosti. Ovaj postupak mora da se dokumentuje.

46. Ako je potrebno, informacije se dostavljaju odgovornom zdravstvenom radniku. Da bi se to olakšalo, neophodno je da se implementira sistem sljedljivosti za radiofarmaceutike.

47. Treba da se uspostavi sistem za provjeru kvaliteta polaznog materijala. Odobravanje dobavljača treba da obuhvati procjenu koja obezbjeđuje odgovarajuće dokaze da materijal dosljedno ispunjava zahtjeve specifikacije. Polazni i pakovni materijali, kao i kritični materijali koji se koriste u procesu proizvodnje treba da se nabavljaju od odobrenih dobavljača.

Referentni i rezervni uzorci

48. Ako nije drugačije opravdano na osnovu upravljanja rizikom, treba da se čuva dovoljna količina uzoraka svake serije radiofarmaceutika, i to najmanje šest mjeseci nakon isteka roka upotrebe lijeka.

49. Uzorci polaznih materijala, osim rastvarača, gasova i vode koji se koriste u proizvodnji, treba da se čuvaju najmanje dvije godine nakon puštanja serije radiofarmaceutika u promet. Taj period može da bude kraći za one materijale koji nijesu stabilni, a što se navodi u odgovarajućim specifikacijama.

50. Za polazne supstance i radiofarmaceutike koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama ili kada njihovo čuvanje može da prouzrokuje posebne teškoće, proizvođač može u dogovoru sa nadležnim organom da utvrdi drugačije uslove uzorkovanja i čuvanja.

Distribucija proizvoda

51. Za radiofarmaceutike je prihvatljiva distribucija gotovih proizvoda pod kontrolisanim uslovima i prije nego što su dostupni svi rezultati ispitivanja kvaliteta, ako se obezbijedi da njihova primjena u bolnicama ne započne prije nego što se dobiju odgovarajući rezultati svih ispitivanja i procjenu tih rezultata izvrši za to odgovorna osoba.

10. Rječnik

Vruće ćelije (*Hot –cells*): zatvoreno, zaštićeno radno mjesto (boks) za proizvodnju i rukovanje radioaktivnim materijalom. Vruće ćelije ne moraju da budu dizajnirane kao izolatori.

Kvalifikovano lice za puštanje serije lijeka u promet: *QP* kako je to definisano u Direktivi 2001/83/EC i 2001/82/EC. Odgovornosti *QP* opisane su u Aneksu 16 Smjernica dobre proizvođačke prakse.

Priprema: rukovanje i radioobilježavanje kitova radionuklidima eluiranim iz generatora ili radioaktivnim prekursorima u bolnici. Kitovi, radionuklidi i prekursori treba da posjeduju dozvolu za stavljanje u promet ili odobrenje nacionalnih nadležnih organa.

Proizvodnja: proces proizvodnje od aktivne supstance i polaznih materijala, kontrola kvaliteta, puštanje serije lijeka u promet i isporuka radiofarmaceutika.