

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 3 - verze 1

VÝROBA RADIOFARMAK

Pokyn VYR-32 Doplněk 3 je překladem EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 3, Manufacture of Radiopharmaceuticals ve znění platném k 1.3.2009. Anglická verze tohoto dokumentu je dostupná na

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/2008_09_annex3.pdf

Tento doplněk byl revidován s ohledem na nové požadavky SVP pro léčivé látky používané jako výchozí suroviny (GMP Part II) a aktualizován s ohledem na důležité aspekty SVP pro radiofarmaka.

Zásady

Výroba radiofarmak má být prováděna v souladu se zásadami správné výrobní praxe, část I a část II. Tento doplněk se zabývá postupy specifickými pro radiofarmaka.

- Poznámka i Tento pokyn nezahrnuje přípravu radiofarmak za použití registrovaných generátorů a kitů na pracovištích nukleární medicíny v nemocnicích nebo v určitém typu lékáren.
- Poznámka ii Podle zásad radiační ochrany má být zajištěno, že každá terapeutická dávka je klinicky v odpovědnosti lékaře. Na diagnostických a terapeutických lékařských pracovištích má být k dispozici odborník na lékařskou fyziku.
- Poznámka iii Tento doplněk se rovněž vztahuje na radiofarmaka používaná v klinickém hodnocení.
- Poznámka iv Přeprava radiofarmak je řízena Mezinárodní agenturou pro atomovou energii (IAEA) a požadavky radiační ochrany.
- Poznámka v Lze uznat i jiné metody, které vedou k dosažení stejných zásad jištění jakosti, než popsané v tomto doplňku. Tyto jiné metody mají být validovány a mají poskytnout úroveň jištění jakosti alespoň rovnou metodám daným tímto doplňkem.

Úvod

1. Výroba radiofarmak a zacházení s nimi jsou potenciálně rizikové. Míra rizika závisí především na druhu záření, jeho energii a poločasu rozpadu radioizotopů. Zvláštní pozornost musí být věnována prevenci křížové kontaminace, výskytu residuů radionuklidů a likvidaci odpadů.

2. Z důvodů krátkého poločasu rozpadu mohou být některá radiofarmaka propuštěna před dokončením všech zkoušek kontroly kvality. V takovém případě má zásadní význam přesný a podrobný popis celého procesu propouštění, včetně odpovědností příslušných pracovníků a průběžné posuzování spolehlivosti systému jištění jakosti.

3. Tento pokyn je použitelný pro výrobní postupy uplatňované průmyslem, nukleárními centry / ústavy a PET centry pro výrobu a kontrolu kvality následujících typů produktů:

- Radiofarmaka
- Pozitrony emitující (PET) radiofarmaka
- Radioaktivní prekursor pro radiofarmaceutickou výrobu
- Radionuklidové generátory

Typ výroby	Oblast mimo SVP*	SVP část II a I (v aktuálním znění) včetně příslušných doplňků			
Radiofarmaka PET radiofarmaka Radioaktivní prekurzory	Výrobní činnosti v reaktoru/cyklotronu	Chemická syntéza	Purifikační kroky	Zpracování, formulace a vychystání	Aseptická nebo finální sterilizace
Radionuklidové generátory	Výrobní činnosti v reaktoru/cyklotronu	Zpracování			

* Terč a systém transferu z cyklotronu do místa syntézy mohou být považovány za první krok výroby léčivé látky.

4. Výrobce finálního radiofarmaceutického produktu má popsat a zdůvodnit kroky výroby léčivé látky a finálního léčivého přípravku a jaká část SVP (část I nebo část II) se vztahuje na specifický proces/výrobní kroky.

5. Příprava radiofarmak zahrnuje dodržování zásad radiační ochrany.

6. Radiofarmaka podávaná parenterálně mají vyhovovat požadavkům na sterilitu parenterálních léčivých přípravků a, kde je to důležité, podmínkám pro aseptické činnosti při výrobě sterilních léčivých přípravků, které jsou obsaženy v Doplňku 1 (Eudralex, Volume 4, Annex 1).

7. Specifikace a postupy zkoušek kontroly jakosti pro nejrozšířeněji používaná radiofarmaka jsou stanoveny v Evropském lékopise nebo v registrační dokumentaci.

Klinické hodnocení léčiv

8. Radiofarmaka určená pro použití v klinickém hodnocení jako hodnocené léčivé přípravky mají být nadto vyrobeny v souladu se zásadami uvedenými v Doplňku 13.

Jištění jakosti

9. Právě ve výrobě radiofarmak nabývá jištění jakosti větší důležitosti vzhledem k jejich specifickým vlastnostem, malým objemům a, za některých okolností, potřebě aplikovat přípravek před dokončením kontroly kvality.

10. Tak jako všechny farmaceutické produkty musí být radiofarmaka spolehlivě chráněna proti kontaminaci a křížové kontaminaci. Nicméně okolí a operátoři musí být rovněž chráněni proti vlivu radiace. To znamená, že úloha spolehlivého systému jištění jakosti nabývá nejvyšší důležitosti.

11. Je důležité, aby data vytvořená při monitoringu prostor a procesů výroby byla pečlivě zaznamenávána a vyhodnocována jako součást propouštění produktu.

12. Na výrobu radiofarmak se vztahují zásady kvalifikace a validace a k určení rozsahu kvalifikace/validace mají být využity postupy řízení rizik se zaměřením na kombinaci správné výrobní praxe a radiační ochrany.

Pracovníci

13. Všechny výrobní operace mají být prováděny pod dohledem pracovníků s odpovědností zahrnující navíc radiační ochranu. Pracovníci účastníci se výroby, analytické kontroly a propouštění radiofarmak mají být odpovídajícím způsobem vycvičeni ve specifických požadavcích systému řízení jakosti v oblasti radiofarmak. Celkovou odpovědnost za propuštění produktu má kvalifikovaná osoba.

14. Všichni pracovníci (včetně těch, kteří se zabývají čištěním a údržbou) vykonávající činnosti v prostorách výroby radiofarmaceutických produktů mají podstoupit vhodný speciální výcvik pro tyto typy činností a produktů.

15. Kde dochází ke sdílení výrobních prostor s vědeckými aktivitami, musí být výzkumní pracovníci odpovídajícím způsobem vycvičeni v zásadách SVP. Úkolem pracovníků jištění jakosti je posoudit a schválit výzkumné činnosti, aby bylo zajištěno, že tyto činnosti nepředstavují žádné riziko pro výrobu radiofarmak.

Prostory a zařízení

Obecně

16. Radiofarmaka mají být vyráběna v prostorech, které jsou kontrolovány z hlediska prostředí a radioaktivity. Všechny výrobní kroky mají probíhat v uzavřených výrobních celcích vyhrazených pro radiofarmaka.

17. Mají být přijata a uplatňována opatření zabraňující křížové kontaminaci ze strany pracovníků, materiálů, radionuklidů atd. Kde je to vhodné mají být použita uzavřená nebo izolovaná zařízení. Kde se použijí neuzavřená zařízení nebo je-li zařízení otevřeno, mají být uplatněna opatření k minimalizaci rizika kontaminace. Vhodnost navržené úrovně čistoty výrobního prostředí pro vyráběný produkt má být prokázána pomocí posouzení rizik.

18. Přístup do výrobních prostor má být přes personální propusti a má být omezen na pověřené osoby.

19. Místa výrobních operací a jejich okolí mají být monitorována z hlediska radioaktivity, částic a mikrobiální úrovně v souladu s výsledky získanými při procesní kvalitaci.

20. Má být realizován program preventivní údržby, kalibrací a kvalifikací s cílem zajistit, aby všechny prostory a zařízení použité ve výrobě radiofarmak byly vhodné pro svůj účel a kvalifikovány. Tyto činnosti mají být vykonávány příslušnými odpovědnými pracovníky a mají být o nich vedeny záznamy.

21. Mají být přijata preventivní opatření k zabránění kontaminace radioaktivitou uvnitř výrobních prostor. K detekci jakékoliv radioaktivní kontaminace mají být použity vhodné způsoby kontroly buď přímo pomocí detektorů radioaktivity nebo nepřímo pomocí stěrové metody.

22. Výrobní zařízení mají být konstruována tak, že povrch přicházející do kontaktu s produktem nemá reaktivní, aditivní nebo absorpční vlastnosti a nemění tak kvalitu radiofarmaka.

23. Má být zabráněno recirkulaci vzduchu odváděného z míst, ve kterých se zachází s radioaktivními produkty, pokud není zdůvodněn jiný postup. Odvod odpadního vzduchu má být navržen tak, aby byla minimalizována kontaminace prostředí radioaktivními částicemi a plyny a mají být přijata vhodná opatření k zabránění pronikání částicové a mikrobiální kontaminace do kontrolované oblasti.

24. K potlačení šíření radioaktivních částic se může ukázat jako nutné vytvořit v místech, kde dochází k expozici produktu do prostředí, podtlak vůči okolnímu prostoru. Nicméně je rovněž třeba chránit produkt před kontaminací z okolního prostředí. Toho se může dosáhnout např. použitím bariérové technologie nebo vzduchových uzávěrů fungujících jako místa poklesu tlaku.

Sterilní výroba

25. Sterilní radiofarmaceutické přípravky se dají rozdělit na ty, které jsou vyrobeny asepticky, a ty, které jsou terminálně sterilizovány. Pro daný typ prováděné výrobní operace má výrobce udržovat odpovídající úroveň čistoty prostředí. Pro výrobu sterilních produktů mají požadavky na čistotu pracovní zóny, ve které mohou být produkty nebo primární obaly vystaveny vlivu prostředí, být v souladu s požadavky popsány v Doplňku 1.

26. K určení vhodných tlakových rozdílů, směru proudění vzduchu a kvality vzduchu se může při výrobě radiofarmak použít posouzení rizik.

27. V případě využití uzavřených a automatizovaných systémů (chemická syntéza, purifikace, sterilní filtrace v trase) je postačující prostředí čistoty C (obvykle jde o „horké komory“). Horké komory by měly dosahovat vysokého stupně čistoty vzduchu, s filtrovaným přívodním vzduchem, pokud jsou uzavřeny. Aseptické činnosti musí být prováděny ve třídě čistoty A..

28. Před zahájením výroby se musí za aseptických podmínek sestavit vysterilizovaná zařízení a příslušenství do trasy pro plnění produktu (hadice, sterilizační filtry a sterilní uzavřené lahvičky).

Dokumentace

29. Všechny dokumenty vztahující se k výrobě radiofarmak mají být připravovány, revidovány, schvalovány a distribuovány podle písemných postupů.

30. Pro suroviny, potištěný materiál a obaly, kritické meziprodukty a finální radiofarmaceutický produkt mají být vytvořeny specifikace. Specifikace mají být rovněž k dispozici pro každé další kritické položky používané ve výrobním procesu, které mohou významně ovlivnit kvalitu, jako jsou pomůcky, těsnění, soupravy pro sterilní filtraci.

31. Pro radiofarmaka mají být stanovena kritéria přijatelnosti zahrnující kritéria pro propouštění a specifikace po dobu použitelnosti (příklady: chemická totožnost izotopu, radioaktivní koncentrace, čistota a specifická aktivita).

32. Záznamy o použití, čištění, sanitaci nebo sterilizaci a údržbě hlavních použitých zařízení mají obsahovat název produktu a číslo šarže, kde je to vhodné, a dále datum a čas a podpisy osob provádějících tyto činnosti.

33. Záznamy mají být uchovány alespoň po dobu 3 let, pokud není národními požadavky určena jiná doba.

Výroba

34. Má být zabráněno výrobě různých radioaktivních produktů na téže pracovním místě (např. v horké komoře, laminárním boxu) současně, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace nebo záměny.

35. Zvláštní pozornost má být věnována validaci, včetně validace systémů řízených počítačem, které mají být provedeny v souladu v Doplněk 11.

Nové výrobní postupy mají být validovány prospektivně.

36. Před a v průběhu validace mají být určeny kritické parametry a definována rozmezí pro reprodukovatelnost operací.

37. Pro asepticky plněné produkty má být prováděno testování neporušenosti membránových filtrů, přičemž má být vzata v úvahu potřeba radiační ochrany a udržování sterility filtru.

38. Vzhledem ke vlivu radiace lze akceptovat, že většina primárních obalů je značena před vlastní výrobou. Sterilní prázdné uzavřené lahvičky mohou být před plněním značeny jen zčásti, pokud tento postup nenaruší sterilitu nebo preventivní optickou kontrolu naplněných lahviček.

Kontrola jakosti

39. Některá radiofarmaka smí být distribuována a použita na základě posouzení šaržové dokumentace a před tím, než byly dokončeny všechny chemické a mikrobiologické zkoušky. Propuštění radiofarmaceutického produktu se může provést ve dvou i více stupních, před a po úplném analytickém zkoušení:

- a) Před povolením transportu radiofarmaka ve stavu karantény na klinické pracoviště: Posouzení záznamů o výrobě šarže určenou osobou, které má zahrnovat podmínky výroby a dosud provedené analytické zkoušení.
- b) Před dokumentovanou certifikací kvalifikovanou osobou: Posouzení konečných analytických dat zajišťující, že jsou dokumentovány, zdůvodněny a příslušně vyhodnoceny všechny odchylky od normálních postupů. Tam, kde před použitím produktu nejsou některá data dostupná, má kvalifikovaná osoba před použitím produktu provést certifikaci podmíněně a po získání všech výsledků má provést konečnou certifikaci.

40. Většina radiofarmak je určena k použití během krátké doby a musí být jednoznačně stanovena použitelnost vzhledem k radioaktivnímu poločasu rozpadu.

41. Radiofarmaka obsahující radionuklidy s dlouhým poločasem rozpadu mají být zkoušena tak, aby bylo prokázáno, že před propouštěním a certifikací kvalifikovanou osobou splňují všechna potřebná kritéria.

42. Před zkoušením mohou být vzorky skladovány po dobu umožňující vyhasnutí radioaktivity. Všechny zkoušky, včetně zkoušky na sterilitu, mají být provedeny co nejdříve.

43. Má být stanoven písemný postup posouzení výroby a analytických dat, které je třeba vzít v úvahu, před předáním šarže odběrateli.

44. Produkty nesplňující kritéria přijatelnosti mají být zadrženy. Pokud dojde k přepracování, má tak být učiněno na základě předem definovaného postupu a konečný produkt má splnit před propuštěním kritéria přijatelnosti. Vracené produkty nesmějí být přepracovány a musí být skladovány jako radioaktivní odpad.

45. Má být vytvořen postup popisující opatření kvalifikované osoby v případě výsledků mimo limity specifikace, získaných až po předání šarže odběrateli a před uplynutím doby použitelnosti. Prošetření takových událostí má zahrnovat příslušná nápravná a preventivní opatření přijatá k zabránění budoucích nežádoucích událostí. Tento postup musí být dokumentován.

46. Pokud je to nutné, má být podána informace příslušné odpovědné osobě ve zdravotnickém zařízení. Pro usnadnění tohoto postupu má být pro radiofarmaka přijat systém dohledatelnosti.

47. Má být přijat systém ověřování jakosti výchozích materiálů. Schvalování dodavatele má zahrnovat hodnocení, zda dodavatel poskytuje náležitou záruku, že materiál trvale vyhovuje specifikaci. Výchozí materiály, obalové materiály a kritické výrobní pomůcky mají být nakupovány od schválených dodavatelů.

Referenční a retenční vzorky

48. Má být uloženo dostatečné množství vzorků každé šarže nerozplněného radiofarmaceutického produktu po dobu alespoň 6 měsíců po uplynutí doby použitelnosti léčivého přípravku, pokud není za použití řízení rizik zdůvodněna jiná doba.

49. Vzorky výchozích materiálů, jiných než jsou rozpouštědla, plyny nebo voda, použité ve výrobním procesu mají být uloženy nejméně po dobu 2 let po propuštění produktu. Tato doba může být zkrácena, pokud je stabilita položky uvedená v příslušné specifikaci kratší.

50. Na základě souhlasu kompetentní autority mohou být určeny jiné podmínky pro vzorkování a uložení vzorků výchozích materiálů a produktů vyrobených individuálně pro pacienta nebo v malých množstvích nebo pokud by skladováním vzorků vznikaly specifické obtíže.

Distribuce

51. Distribuce finálního produktu za kontrolovaných podmínek před tím, než jsou k dispozici výsledky všech příslušných zkoušek, je pro radiofarmaka přijatelná za předpokladu, že produkt není odebírajícím zdravotnickým zařízením podán dříve, než obdrželo vyhovující výsledky zkoušek, které byly posouzeny příslušnou určenou osobou.

10. Výklad pojmů

Příprava: Značení kitů radionuklidy získanými z generátorů nebo radioaktivních prekurzorů v rámci nemocnice. Kity, generátory a prekurzory mají být registrovány nebo povoleny postupem definovaným příslušnou národní legislativou.

Výroba: Výrobní operace, kontrola kvality, propuštění a dodávání radiofarmak, počínaje léčivou látkou a výchozími materiály.

Horká komora: Stíněný pracovní prostor určený pro výrobu a zacházení s radioaktivními materiály. Horké komory nemusí mít nutně charakter izolátorů.

Kvalifikovaná osoba: Osoba stanovená ve Směrnici 2001/83/ES a Směrnici 2001/82/ES. Povinnosti kvalifikované osoby jsou vypracovány v Doplňku 16.