

### **FABRICAGE VAN RADIOFARMACEUTICA**

#### **Beginsel**

De fabricage van radiofarmaceutica dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van de delen I en II van de Goede Manier van Producteren van geneesmiddelen (GMP). Deze bijlage is specifiek gericht op enkele van de praktijken die specifiek kunnen zijn voor radiofarmaceutica.

*Opmerking i.* De bereiding van radiofarmaceutica in radioapotheken (ziekenhuizen of bepaalde apotheken) die gebruikmaken van generatoren en kits met een vergunning voor het in de handel brengen of een nationale vergunning valt niet onder deze richtsnoeren, tenzij dit op nationaal niveau vereist wordt.

*Opmerking ii.* Volgens de regelgeving inzake stralingsbescherming dient ervoor te worden gezorgd dat elke medische blootstelling onder de klinische verantwoordelijkheid van een medisch deskundige valt. Voor diagnostische en therapeutische nucleaire geneeskundige toepassingen dient een medisch-fysisch deskundige beschikbaar te zijn.

*Opmerking iii.* Deze bijlage is tevens van toepassing op radiofarmaceutica die bij klinische proeven worden gebruikt.

*Opmerking iv.* Het vervoer van radiofarmaceutica wordt gereguleerd door de Internationale Organisatie voor Atoomenergie en de vereisten inzake stralingsbescherming.

*Opmerking v.* Er wordt erkend dat er, naast de in deze bijlage beschreven methoden, andere aanvaardbare methoden zijn waarmee aan de beginselen van kwaliteitsborging kan worden voldaan. Deze andere methoden dienen te worden goedgekeurd en dienen te voorzien in een niveau van kwaliteitsborging dat ten minste gelijkwaardig is aan het in deze bijlage beschreven niveau.

#### **Inleiding**

1. Het fabriceren en het hanteren van radiofarmaceutica kan gevaarlijk zijn. Het risiconiveau hangt in het bijzonder af van de soorten straling, de stralingsenergie en de halveringstijd van de radioactieve isotopen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de preventie van kruiscontaminatie, aan de retentie van radionucliden (radioactieve contaminanten), en de verwijdering van afvalstoffen.
2. Vanwege de korte houdbaarheid van de radionucliden van radiofarmaceutica kunnen zij worden vrijgegeven vóór de voltooiing van alle kwaliteitscontroletests. In dit geval is een precieze en gedetailleerde beschrijving van de gehele vrijgaveprocedure, met inbegrip van de verantwoordelijkheden van het betrokken personeel en de permanente evaluatie van de doeltreffendheid van het kwaliteitsborgingssysteem, van essentieel belang.

3. Deze richtsnoer is van toepassing op het fabricageproces dat door industriële fabrikanten, nucleaire centra of instituten en centra voor positronemissietomografie wordt gebruikt voor de productie van en de kwaliteitscontrole op de volgende soorten producten:

- radiofarmaceutica;
- radiofarmaceutica voor positronemissietomografie (PET);
- radioactieve precursoren voor de productie van radiofarmaceutica;
- radionuclidegeneratoren.

<b>Soort fabricage</b>	<b>Niet-GMP*</b>	<b>GMP Deel II &amp; I (oplopend), met inbegrip van relevante bijlagen</b>			
Radiofarmaceutica; PET-radiofarmaceutica; Radioactieve precursoren	<i>Reactor-/Cyclotron-productie</i>	<i>Chemische synthese</i>	<i>Zuiveringsstappen</i>	<i>Verwerking, formulering en distributie</i>	<i>Aseptische of definitieve sterilisatie</i>
Radionuclide-generatoren	<i>Reactor-/Cyclotron-productie</i>	<i>Verwerking</i>			

\* *Target en overdrachtssystemen van de cyclotron naar de synthese-eenheid kan worden beschouwd als de eerste stap in de fabricage van de actieve substantie.*

4. De fabrikant van het uiteindelijke radiofarmaceuticum dient de stappen voor fabricage van de actieve substantie/werkzame stof en het uiteindelijke geneesmiddel te beschrijven en te motiveren en welk deel van de GMP richtsnoeren (Deel I of Deel II) op het specifieke proces of de specifieke productiestappen van toepassing is.
5. Bij de voorbereiding van radiofarmaceutica is naleving van de regelgeving inzake stralingsbescherming vereist.
6. Radiofarmaceutica die parenteraal worden toegediend, dienen te voldoen aan de steriliteitsvereisten voor parenterale geneesmiddelen en, in voorkomend geval, aan aseptische werkomstandigheden voor de fabricage van steriele geneesmiddelen, die beschreven worden in Annex 1 van Volume IV van Eudralex.
7. De specificaties en de procedures voor kwaliteitscontrole van de meest gebruikte radiofarmaceutica zijn vermeld in de Europese Farmacopee of in de vergunning voor het in de handel brengen.

#### *Klinische proeven*

8. Radiofarmaceutica die bestemd zijn voor gebruik in klinische proeven als geneesmiddelen voor onderzoek, dienen te worden gefabriceerd de beginselen van Annex 13 van Volume IV van Eudralex.

#### **Kwaliteitsborging**

9. Kwaliteitsborging is van nog groter belang bij de fabricage van radiofarmaceutica vanwege hun bijzondere kenmerken, geringe volumes en, in sommige gevallen, de noodzaak het product toe te dienen voordat de tests zijn voltooid.

10. Zoals met alle geneesmiddelen, dienen de producten goed beschermd te worden tegen contaminatie en kruiscontaminatie. De omgeving en de operatoren dienen echter ook te worden beschermd tegen straling. Dit betekent dat de rol van een doeltreffend kwaliteitsborgingssysteem van het allergrootste belang is.
11. Het is belangrijk dat de gegevens die worden gegenereerd door de opvolging van gebouwen en processen nauwgezet worden geregistreerd en geëvalueerd als onderdeel van het vrijgaveproces.
12. De beginselen van kwalificatie en validatie dienen te worden toegepast op de fabricage van radiofarmaceutica. De beginselen van risicobeheersing dienen te worden gebruikt voor het bepalen van de omvang van de kwalificatie of validatie, met de nadruk op een combinatie van de Goede Manier van Produceren en de vereisten inzake stralingsbescherming.

### **Personeel**

13. Alle fabricagewerkzaamheden dienen plaats te vinden onder de verantwoordelijkheid van personeel met extra bekwaamheid inzake stralingsbescherming. Personeel dat betrokken is bij de productie, de kwaliteitscontrole en de vrijgave van radiofarmaceutica dient naar behoren te zijn opgeleid in specifieke radiofarmaceutische aspecten van het kwaliteitsbeheersysteem. De bevoegde persoon dient de eindverantwoordelijkheid voor het vrijgeven van de producten te hebben.
14. Alle personeel (inclusief schoonmaak- en onderhoudspersoneel) dat werkzaam is in ruimten waar radioactieve producten worden gefabriceerd, dienen passende aanvullende opleiding te krijgen die specifiek is toegespitst op dit soort procedures en producten.
15. Wanneer productiefaciliteiten worden gedeeld met onderzoeksinstellingen, dient het onderzoekspersoneel te worden opgeleid op het gebied van de regelgeving inzake GMP en dient de verantwoordelijke voor kwaliteitsborging de onderzoeksactiviteiten te beoordelen en goed te keuren om te garanderen dat zij geen gevaar inhouden voor de fabricage van radiofarmaceutica.

### **Lokalen en apparatuur**

#### *Algemene bepalingen*

16. Radioactieve producten dienen te worden gefabriceerd in gecontroleerde zones (met betrekking tot omgeving en de radioactiviteit). Alle fabricagestappen dienen plaats te vinden in op zichzelf staande faciliteiten gewijd aan radiofarmaceutica.
17. Er dienen maatregelen te worden bepaald en geïmplementeerd om kruiscontaminatie van personeel, materiaal, radionucliden enz. te voorkomen. Waar nodig dient gesloten of volledig ingesloten apparatuur te worden gebruikt. Indien open apparatuur wordt gebruikt of apparatuur wordt geopend, dienen maatregelen te worden genomen om de kans op contaminatie te minimaliseren. De risicobeoordeling dient aan te tonen dat het voorgestelde zuiverheidsniveau van de omgeving geschikt is voor het type product dat wordt gefabriceerd.
18. De toegang tot de fabricagezones dient plaats te vinden via een omkleedruimte en mag alleen toegankelijk zijn voor bevoegd personeel.

19. Werkstations en hun omgeving dienen te worden bewaakt met betrekking tot radioactiviteit, deeltjes en microbiologische kwaliteit zoals vastgesteld tijdens de prestatiekwificatie (PQ).
20. Programma's voor preventief onderhoud, kalibratie en beoordeling dienen te worden ingezet om ervoor te zorgen dat alle installaties en uitrusting die bij de fabricage van radiofarmaceutica worden gebruikt, gekwalificeerd en geschikt bevonden zijn. Deze activiteiten dienen te worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel, waarbij verslagen en logboeken dienen te worden bijgehouden.
21. Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om radioactieve contaminatie binnen de faciliteit te voorkomen. Er dient te worden voorzien in passende controles op radioactieve contaminatie, hetzij rechtstreeks via het gebruik van stralingsdetectoren of indirect via het nemen van een monster.
22. De apparatuur dient zo geconstrueerd te worden dat oppervlakken die in contact komen met het product niet dusdanig reactief, additief of absorberend zijn dat de kwaliteit van het radiofarmaceuticum erdoor wordt aangetast.
23. De hercirculatie van lucht uit ruimten waar radioactieve producten worden behandeld, dient te worden vermeden, tenzij dit gerechtvaardigd is. Luchtafvoeropeningen dienen ontworpen te zijn om omgevingsverontreiniging door radioactieve deeltjes en gassen tot het minimum te beperken en passende maatregelen dienen te worden genomen om de gecontroleerde ruimten te beschermen tegen deeltjescontaminatie en microbiële contaminatie.
24. Om radioactieve deeltjes in te perken, kan het noodzakelijk zijn dat de luchtdruk lager is dan in de omringende zones wanneer de producten zijn blootgesteld. Het is echter nog steeds noodzakelijk om het product te beschermen tegen contaminatie vanuit de omgeving. Dit kan bijv. worden bereikt door het gebruik van barrière technieken of luchtsluizen die fungeren als drukval.

#### *Steriele productie*

25. Steriele radiofarmaceutica kunnen worden onderverdeeld in de radiofarmaceutica die aseptisch zijn gefabriceerd en degene die terminaal zijn gesteriliseerd. De faciliteit dient een passend niveau van reinheid voor de uitgevoerde werkzaamheden te handhaven. Voor de fabricage van steriele producten dienen de werkruimten waarin producten aan de omgeving kunnen worden blootgesteld te voldoen aan de eisen inzake reinheid in overeenstemming met de vereisten als beschreven in Annex 1 van Volume IV van Eudralex.
26. Voor de fabricage van radiofarmaceutica kan een risicobeoordeling worden toegepast om de passende drukverschillen, luchtkwaliteit en richting van de luchtstroom te bepalen.
27. Bij gebruik van gesloten en geautomatiseerde systemen (chemische synthese, zuivering, in-lijn steriele filtratie) is een omgeving klasse C (gewoonlijk een hot-cel) geschikt. Gesloten hot-cellen dienen aan een hoge graad van luchtzuiverheid te voldoen, met gefilterde inkomende lucht. Aseptische activiteiten dienen te worden uitgevoerd in een omgeving klasse A.
28. Vóór het begin van de fabricage dient de montage van gesteriliseerde uitrusting en verbruiksgoederen (leidingen, gesteriliseerde filters, en steriele gesloten en verzegelde flacons die samen een gesloten vloeistofpad vormen) onder aseptische omstandigheden

uitgevoerd te worden.

## **Documentatie**

29. Alle documenten met betrekking tot de fabricage van radiofarmaceutica dienen te worden opgesteld, herzien, goedgekeurd en verspreid volgens schriftelijke procedures.
30. Er dienen specificaties te worden opgesteld en gedocumenteerd voor grondstoffen, etiketterings- en verpakkingsmaterialen, essentiële tussenproducten en het afgewerkte radiofarmaceuticum. Er dienen ook specificaties beschikbaar te zijn voor al het ander essentieel materieel dat in het fabricageproces wordt gebruikt en een kritische invloed op de kwaliteit kan hebben, zoals proceshulpstukken, pakkingen en kits voor steriele filtratie.
31. Er dienen aanvaardingscriteria voor het radiofarmaceuticum te worden vastgelegd, met inbegrip van criteria voor specificaties inzake de vrijgave en de houdbaarheidstermijn (voorbeelden: de chemische identiteit van de isotoop, radioactieve concentratie, zuiverheid en specifieke activiteit).
32. Verslagen inzake het gebruik van belangrijke apparatuur, de reiniging, de zuivering of sterilisatie en het onderhoud dienen de naam van het product en, in voorkomend geval, het partijnummer te bevatten, naast de datum, de tijd en de handtekeningen van de bij deze activiteiten betrokken personen.
33. Verslagen dienen ten minste drie jaar te worden bewaard, tenzij in nationale voorschriften een andere termijn is vastgelegd.

## **Productie**

34. De gelijktijdige productie van verschillende radioactieve producten in dezelfde werkstation (bijvoorbeeld een hot-cel cel of LAF-eenheid) dient te worden vermeden om het risico van radioactieve kruiscontaminatie of verwisseling tot het minimum te beperken.
35. Er dient bijzondere aandacht uit te gaan naar validatie, met inbegrip van de validatie van geautomatiseerde systemen, die dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met Annex 11 van Volume IV van Eudralex. Nieuwe fabricageprocessen dienen prospectief gevalideerd te worden.
36. De kritische parameters dienen normaal gesproken voorafgaand aan of tijdens de validatie te worden geïdentificeerd en het vereiste bereik voor een reproduceerbare werking dient te worden gedefinieerd.
37. Voor aseptisch afgevulde producten dient een integriteitstest van de membraanfilter te worden uitgevoerd, rekening houdend met de behoefte aan stralingsbescherming en het behoud van steriliteit van de filter.
38. Als gevolg van blootstelling aan straling wordt aanvaard dat het merendeel van de etikettering van de container met productcontact voorafgaand aan de fabricage wordt uitgevoerd. Steriele lege gesloten flacons mogen vóór afvullen worden geëtiketteerd met een gedeelte van de informatie, mits deze procedure de steriliteit niet aantast of de visuele controle van de afgevulde flacon niet verhindert.

## Kwaliteitscontrole

39. Sommige radiofarmaceutica kunnen worden verdeeld en gebruikt op basis van een beoordeling van de partijdocumentatie en vóórdat alle chemische en microbiologische tests zijn voltooid. De vrijgave van een radiofarmaceuticum mag in twee of meer stappen, voor en na volledige analytische tests, plaatsvinden:
  - a) Beoordeling door een aangewezen persoon van de verwerkingsverslagen van een partij, met inbegrip van productieomstandigheden en tot dan toe uitgevoerde analytische tests, voordat het radiofarmaceuticum in quarantaine naar de ziekenhuisafdeling mag worden vervoerd;
  - b) Beoordeling van de analytische eindgegevens, waarbij alle afwijkingen van de normale procedures worden gedocumenteerd, gemotiveerd en naar behoren goedgekeurd, alvorens de gedocumenteerde certificering door de bevoegde persoon plaatsvindt. Wanneer bepaalde testresultaten niet beschikbaar zijn voordat het product wordt gebruikt, dient de bevoegde persoon het product onder voorwaarde te certificeren voordat het wordt gebruikt en tot slot het product certificeren wanneer alle testresultaten beschikbaar zijn.
40. De meeste radiofarmaceutica zijn bestemd voor gebruik binnen een korte periode en de periode van geldigheid met betrekking tot de radioactieve houdbaarheidstermijn dient duidelijk te worden vermeld.
41. Radiofarmaceutica die radionucliden met een lange halveringstijd bevatten, dienen vóór de certificering en vrijgave door de bevoegde persoon te worden getest om aan te tonen dat zij voldoen aan alle aanvaardingscriteria.
42. Voorafgaand aan de uitvoering van de test kunnen monsters worden opgeslagen om voldoende radioactief verval mogelijk te maken. Alle tests, met inbegrip van de steriliteitstest, dienen zo spoedig mogelijk te worden uitgevoerd.
43. Er dient een schriftelijke procedure te worden opgesteld, waarin de beoordeling van de productie- en de analytische gegevens die dienen onderzocht te worden voordat de partij wordt verzonden, wordt uitgewerkt.
44. Producten die niet voldoen aan de aanvaardingscriteria dienen te worden afgewezen. Indien het materiaal wordt herwerkt, dienen vooraf vastgestelde procedures te worden gevolgd en dient het eindproduct vóór vrijgave aan de aanvaardingscriteria te voldoen. Teruggezonden producten mogen niet worden herwerkt en dienen als radioactief afval te worden opgeslagen.
45. De maatregelen die door de bevoegde persoon dienen te worden genomen indien ontoereikende testresultaten (buiten specificatie) worden verkregen na verzending maar vóór het verstrijken van de houdbaarheid, dienen eveneens in een procedure te worden beschreven. Deze gevallen dienen te worden onderzocht om de relevante genomen correctieve en preventieve maatregelen om toekomstige incidenten te voorkomen vast te stellen. Dit proces dient te worden gedocumenteerd.
46. Indien nodig, dient deze informatie te worden verstrekt aan de klinisch verantwoordelijke

personen. Om dit vergemakkelijken dient een traceringsstelsel voor radiofarmaceutica te worden ingevoerd.

47. Er dient een stelsel ter verificatie van de kwaliteit van grondstoffen beschikbaar te zijn. Bij de goedkeuring van de leverancier dient een beoordeling te worden gevoegd waaruit voldoende garantie blijkt dat het materiaal consequent aan de specificaties voldoet. De grondstoffen, de verpakkingsmaterialen, en kritische proceshulpstukken dienen te worden aangekocht bij goedgekeurde leveranciers.

### **Referentie- en retentiemonsters**

48. Voor radiofarmaceutica worden voldoende monsters van elke partij van elk in bulk samengesteld product bewaard gedurende ten minste zes maanden na de houdbaarheidsdatum van het eindproduct, tenzij anders gerechtvaardigd op basis van risicobeheer.
49. Monsters van grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water gebruikt in het fabricageproces, dienen ten minste twee jaar na de vrijgave van het product te worden bewaard. Deze periode mag worden ingekort indien de periode van stabiliteit van het materiaal zoals aangegeven in de desbetreffende specificatie korter is.
50. In overleg met de bevoegde autoriteit mogen andere parameters worden vastgesteld voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en van individuele of in kleine hoeveelheden gefabriceerde producten of van producten waarvan de opslag speciale problemen kan opleveren.

### **Distributie**

51. Verdeling van het eindproduct onder gecontroleerde omstandigheden, voordat alle relevante testresultaten beschikbaar zijn, is aanvaardbaar voor radiofarmaceutica, mits het product niet wordt toegediend door de ontvangende instelling, en dit totdat bevredigende testresultaten zijn ontvangen en beoordeeld door een daartoe aangewezen persoon.

## **Glossarium**

### **Bevoegd persoon**

Bevoegd persoon in de zin van Richtlijn 2001/83/EG en Richtlijn 2001/82/EG. De verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon zijn uitgewerkt in Annex 16 van Volume IV van Eudralex.

### **Hot-cellen**

afgeschermd werkplekken voor de fabricage en behandeling van radioactieve materialen. Hot-cellen zijn niet noodzakelijkerwijs ontworpen als isolatoren.

### **Fabricage**

Productie, kwaliteitscontrole, vrijgave en levering van radiofarmaceutica op basis van de actieve substantie en de grondstoffen.

### **Vorbereiding**

hantering en radiomarkering van kits met radionucliden die geëlueerd zijn uit generatoren of met radioactieve precursoren binnen een ziekenhuis. Kits, generatoren en precursoren dienen een vergunning voor het in de handel brengen of een nationale vergunning te hebben.