

Wersja robocza wytycznych dla radiofarmacji

Kontrola jakości w laboratoriach medycyny nuklearnej (zajmujących się substancjami promieniotwórczymi) przy klinikach i zakładach medycyny nuklearnej w europejskich szpitalach, jest bardzo zróżnicowana: od całkowitego braku prowadzenia kontroli jakości, do poziomu dobrej praktyki produkcyjnej. Dlatego na spotkaniu roboczym Komitetu ds. Radiofarmacji EANM w Wiedniu w 2002 roku postanowiono, że pilnym zadaniem jest dostarczenie środowisku medyków nuklearnych w Europie wytycznych, które zapewnią konieczny i dostateczny poziom bezpieczeństwa i wydajności produkcji, przygotowywania i posługiwania się w szpitalach zarówno radiofarmaceutykami klasycznymi, jak i używanymi w PET. Oczekiwano sporządzenia wersji roboczej wytycznych dla klasycznych radiofarmaceutyków stosowanych w medycynie nuklearnej oraz specjalnych zasad dobrej praktyki produkcyjnej dla produktów używanych w PET.

Po dyskusji z radiofarmaceutami, w tym na corocznej konferencji Grupy Radiofarmacji Niemieckiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (DGN), Komitet przyjął strategię polegającą na rozpoczęciu opracowywania „Wersji roboczej wytycznych dla radiofarmacji” dla laboratoriów medycyny nuklearnej i przyjął „Wstępne robocze regulacje dotyczące aktualnej dobrej praktyki produkcyjnej dla leków używanych w PET” amerykańskiej

Administracji ds. Żywności i Leków. Pierwszą wersję tych dokumentów omówiono na spotkaniu roboczym Komitetu w trakcie 11 Europejskiego Symposium Radiofarmacji i Radiofarmaceutyków w Innsbrucku, w dniach 15 – 18 marca 2003 roku oraz na sesji plenarnej w trakcie konferencji. Propozycja spotkała się z przychylnymi komentarzami delegatów z 32 krajów (nie tylko z Europy). Po konsultacji z Komitetem ds. Innowacyjnych Produktów Leczniczych Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) oraz z kręgiem ekspertów w dziedzinie radiofarmacji Pharmaceutical Inspection Convention Scheme, odpowiednie dokumenty będą złożone do EMA. Zostaną one rozpatrzone przez odpowiednie grupy robocze (w szczególności Grupę Roboczą ds. Jakości), aby mogły stać się oficjalnymi wytycznymi w zakresie kontroli jakości dla tego typu laboratoriów. Celem publikacji wytycznych w obecnej formie jest konsultacja ze środowiskiem medyków nuklearnych (szczególnie ekspertami w dziedzinie radiofarmacji). Z tego względu do niniejszego sprawozdania załączono wersje robocze obu wytycznych (dla klasycznych radiofarmaceutyków i dla radiofarmaceutyków stosowanych w PET). Można je także znaleźć na stronach EANM poświęconych radiofarmacji. Autorzy zachęcają do komentarzy i sugestii. Można je przesyłać na adres gerrit.westera@usz.ch.

Gerrit Westera

Wersja robocza wytycznych Dobrej Praktyki w Radiofarmacji w zakresie Radiofarmaceutyków (DPRR) w medycynie nuklearnej

Rozdział 1. Kontrola jakości

Ogólne

Wytwarzanie radiofarmaceutyków podlega przepisom w dziedzinie ochrony radiologicznej oraz zasadom pracy w warunkach aseptycznych, zawartych w wytycznych Dobrej Praktyki w zakresie Radiofarmaceutyków (DPRR). Posługiwanie się radiofarmaceutykami jest potencjalnie niebezpieczne. Poziom ryzyka zależy w

szczególności od rodzaju emitowanego promieniowania oraz okresu półtrwania izotopów promieniotwórczych. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu, na gromadzenie zanieczyszczeń radioizotopowych i usuwanie odpadów. Ciągła ocena systemu Kontroli Jakości jest kluczowa dla udowodnienia, że procedury stosowane w pracowniach radiofarmacji prowadzą do uzyskania oczekiwanych wyników.

Kontrola jakości

Przygotowanie radiofarmaceutyków przy użyciu zestawów z licencjonowanych materiałów (zestawów) i generatorów powinno odbywać się według instrukcji producenta, znajdujących się w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego. Ogólnie przyjmuje się, że jest to warunek decydujący o odpowiedzialności producenta za poszczególne komponenty produktów. Zaleca się wprowadzenie prospektywnego programu kontroli substancji promieniotwórczych w ramach planowanej regularnej kontroli jakości. Należy pamiętać, że za każdym razem, gdy zestaw jest rozpuszczany w eluacie z generatora technetu-99m, powstaje nowy związek chemiczny.

W badaniach klinicznych prowadzonych z nowymi radiofarmaceutykami należy przestrzegać regulacji odnośnie DPRR oraz wytycznych Dobrej Praktyki Klinicznej.

Rozdział 2. Personel

Ogólne

Nawet jeżeli personel biorący udział w przygotowaniu radiofarmaceutyków w szpitalu będzie nieliczny, inne osoby powinny być odpowiedzialne za przygotowanie, a inne za kontrolę jakości. Wszystkie działania powinny być wykonywane pod kontrolą jednoznacznie określonej osoby odpowiedzialnej. Personel biorący udział w wydawaniu przygotowanych radiofarmaceutyków powinien być odpowiednio przeszkolony w zakresie systemów jakości, DPRR oraz wymagań prawnych dotyczących określonego produktu. Opracowanie EANM dotyczące radiofarmacji skierowane jest do osób odpowiedzialnych za kontrolę jakości.

Personel (w tym osoby odpowiedzialne za sprzętowanie i konserwację) zatrudniony w obszarze, na którym znajdują się produkty promieniotwórcze, powinien być dodatkowo przeszkolony w zakresie możliwych zagrożeń i odpowiedniego postępowania w odniesieniu do stosowanej klasy produktów. W szczególności personel powinien być szczegółowo poinformowany i odpowiednio przeszkolony w zakresie ochrony radiologicznej.

Personel pracujący w zakładzie radiofarmacji powinien być przeszkolony w zakresie tych aspektów kontroli jakości, z którymi ma do czynienia. Należą do nich: przygotowanie, wydawanie, kontrola jakości i techniki analityczne, sprzętowanie, transport, kalibracja aparatury, pomiar radioaktywności dawek radiofarmaceutyków, praktyki robocze w radiofarmacji, przygotowanie poszczególnych dawek i dokumentacja.

Szkolenie powinno być dostosowane do wykonywanych zadań. Należy prowadzić opis szkoleń i dokumentację ich ukończenia.

Higiena osobista

Personel powinien w sposób prawidłowy stosować technikę aseptyczną w trakcie przygotowywania eluatu oraz znakowania zestawów izotopami promieniotwórczymi. Wymaga to zachowania wysokich standardów higieny osobistej, stosowania jałowych rękawic, jałowych fiolek, strzykawek, igieł i rozpuszczalników oraz dobrze zaplanowanego i odpowiedniego sposobu pracy.

Ochrona radiologiczna

Kontrola narażenia na promieniowanie personelu odbywa się przy użyciu licencjonowanych osobistych dozymetrów, które są sprawdzane w regularnych odstępach czasu, a ich odczyty są zapisywane. Tę kontrolę można uzupełnić zastosowaniem elektronicznych dozymetrów, dozymetrów na palcu itp. Po pracy należy sprawdzić zarówno personel, jak i miejsce robocze pod kątem skażenia promieniotwórczego przy użyciu odpowiednich liczników. Każde skażenie należy natychmiast usunąć lub oznaczyć i zablokować dostęp do skażonego obszaru do czasu, aż promieniowanie zmniejszy się do dopuszczalnego poziomu.

Rozdział 3. Pomieszczenia i sprzęt

Ogólne uwagi

Produkty promieniotwórcze należy przechowywać, przetwarzać, pakować i kontrolować w przeznaczonych do tego, wydzielonych pomieszczeniach. Stosowana aparatura powinna być przeznaczona wyłącznie do przygotowywania radiofarmaceutyków. Laboratorium musi być zorganizowane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego i wymieszania produktów. Powinien w nim znajdować się wyłącznie niezbędny sprzęt.

Generator Tc-99m i obszar roboczy do wytwarzania radiofarmaceutyków znakowanych Tc-99m powinny być zlokalizowane w laboratorium izotopowym zakładu. Pomieszczenie musi zostać zatwierdzone do pracy z otwartymi źródłami promieniowania. Roztwory eluatu Tc-99m i gotowe preparaty powinny być przechowywane w osłoniętym miejscu.

W celu uniknięcia skażenia konieczne może być obniżenie ciśnienia powietrza poniżej ciśnienia atmosferycznego w miejscu przechowywania produktów. Jednakże w dalszym ciągu istnieje konieczność ochrony produktu przed zanieczyszczeniami środowiskowymi.

Należy unikać przechowywania i posługiwania się jakimkolwiek materiałem biologicznym w laboratorium przeznaczonym do przygotowywania radiofarmaceutyków. Wyjątek stanowi przygotowywanie ra-

diofarmaceutyków, których składnikiem jest materiał pochodzący z ludzkiego organizmu, np. znakowanie elementów krwi. Jednakże, gdy jest to możliwe, do znakowania autologicznych komórek pacjenta należy wykorzystywać oddzielne pomieszczenie lub wydzielone stanowisko robocze.

Lokalizacja generatora technetu-99m

Aby zminimalizować narażenie personelu na promieniowanie generator musi posiadać właściwą osłonę. Osłona nie może utrudniać elucji generatora i musi ograniczać ryzyko napromieniowania w przypadku skażenia wynikającego z rozlania eluatu. Powierzchnie ołowiane muszą być malowane. Osłona i stół, na którym stoi generator, muszą być łatwe do czyszczenia. Między elucjami igła generatora powinna być chroniona z zastosowaniem fiolki lub korków ze środkiem bakteriostatycznym dostarczonym z generatorem i stosowanym zgodnie z instrukcjami dostawcy.

Dostęp do generatora Tc-99m powinien być łatwy, aby umożliwić właściwe posługiwanie się generatorem.

Źródła stosowane jako standardy powinny być w odpowiedni sposób osłonięte od aktywności tła.

Obszar produkcyjny

Srebra robocza, w której są rozpakowywane jałowe produkty lub pojemniki, powinna spełniać odpowiednie wymagania środowiskowe. Można to osiągnąć zapewniając na stanowiskach roboczych laminarny przepływ powietrza, przepływ powietrza filtrowanego HEPA lub stosowanie całkowicie zamkniętej stacji roboczej. Stanowiska pracy powinny znajdować się w środowisku spełniającym wymagania co najmniej klasy czystości D. Można to także osiągnąć otaczając stanowisko robocze z laminarnym przepływem powietrza kurtyną filtrowanego powietrza o klasie czystości B.

Konserwacja i czyszczenie

Wszystkie powierzchnie (ściany, podłoga, stoły i meble) muszą być wykonane z materiałów, które są łatwe do czyszczenia, dezynfekcji i odkażania. Wykorzystywane zlewy powinny być położone poza obszarem produkcyjnym.

Pomieszczenia i sprzęt

Kalibratory dawek

Kalibratory radioizotopowe muszą być sprawdzane przed każdym ich zastosowaniem.

Przy każdym zastosowaniu kalibratora należy spraw-

dzić tło. Należy określić przyczynę każdego wzrostu odczytu tła.

Codziennie przed użyciem kalibratora należy sprawdzić stałość odczytów przy użyciu źródła promieniowania o długim okresie połowicznego rozpadu.

Pomiar radioaktywności badanego materiału należy wykonywać, w odpowiednich pojemnikach (fiolce, strzykawce), z zachowaniem odpowiedniej objętości próbki i położenia w kalibratorze.

Co najmniej raz w roku należy wykonać kontrolę liniowości odczytów kalibratora w całym zakresie mierzonych aktywności.

Urządzenia wykorzystywane do określenia czystości radiochemicznej, takie jak kalibrator dawki, licznik gamma, gamma kamera, skaner do chromatografii cienkowarstwowej (TLC), detektor do chromatografii cieczowej i aparat do autoradiografii, wymagają każdorazowo przed zastosowaniem zmierzenia radioaktywności tła oraz, co najmniej raz w roku, sprawdzenia liniowości detekcji i dokładności pomiarów.

Pomiar w HPLC zazwyczaj odbywa się przy użyciu detekcji promieniowania.

Należy sprawdzić poprawność ustawień innego sprzętu wykorzystywanego do wytwarzania radiofarmaceutyków (łaźni wodnej, termometrów, płytek podgrzewających, itp.).

Należy wdrożyć system prewencji w celu zapewnienia, że wszystkie pomieszczenia i sprzęt wykorzystywane do wytwarzania radiofarmaceutyków są regularnie konserwowane i kalibrowane, jeżeli jest to konieczne. Należy przechowywać dokumentację i rejestry przeglądów dla wszystkich urządzeń, bez względu na to, czy jest konserwowany i kalibrowany na miejscu czy też przez zewnętrzną firmę.

Rozdział 4. Dokumentacja

W Zakładzie musi obowiązywać system dokumentacji, który umożliwi prześledzenie losów każdego preparatu, począwszy od zlecenia do podania pacjentowi poszczególnych dawek.

Instrukcje i Standardowe Procedury Postępowania (SOP) powinny być sporządzone na piśmie i każda procedura lub czynność związana z działaniem Zakładu powinna być oddzielnie zatwierdzona.

Dla każdego wykorzystywanego materiału oraz dla gotowych radiofarmaceutyków powinna być dostępna specyfikacja.

Należy posiadać dokumentację następujących procedur:

- Zakupu wszystkich składników i środków
- Zakupu produktów promieniotwórczych

- Elucji generatora, wydajności, „przebiecia” Mo-99 i, gdy jest to konieczne „przebiecia” jonów glinu.
- Wytwarzania produktu, kontroli jakości i zwalniania do stosowania
- Sprzątania laboratorium i konserwacji
- Szkolenia personelu
- Transportu materiałów promieniotwórczych
- Monitorowania skażeń radioizotopowych i usuwania odpadów promieniotwórczych
- Wad produktów i braku zgodności z SOP.

Należy przechowywać szczegółową dokumentację dystrybucji produktów. Należy przygotować procedury opisujące środki, które powinny być podjęte, aby zapobiec stosowania wadliwych radiofarmaceutyków.

Należy opracować na piśmie procedury, które zawierają informacje od producenta produktów. Należy przygotować własne instrukcje Zakładu odnośnie wytwarzania radiofarmaceutyków.

Rozdział 5. Wytwarzanie radiofarmaceutyków

Wszystkie otrzymane produkty należy sprawdzić z zamówieniem pod kątem prawidłowości dostawy. Należy przechowywać dokumentację numerów serii i otrzymanych ilości produktów. Dodatkowo przed akceptacją, produkty należy zbadać wzrokowo. Gdy tylko jest to możliwe, należy stosować produkty lub zestawy posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Należy stosować materiały w czasie ich deklarowanego okresu trwałości.

Wytwarzanie radiofarmaceutyków powinno być zorganizowane w taki sposób, aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu produktu. Szczególne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o zwolnieniu lub odrzuceniu serii lub produktu przed zakończeniem wszystkich badań odgrywają walidacja procesu, kontrola w trakcie procesu oraz monitorowanie parametrów procesu i środowiska.

Szczegółowe informacje dotyczące posługiwania się generatorem Tc-99m, w tym instrukcje dotyczące elucji generatora, sprawdzania wydajności elucji i innych testów jakości generatora, są podane w ulotce informacyjnej dostarczanej z generatorem. Podobnie szczegółowe informacje dotyczące procedury znakowania zestawu są podane w ulotce informacyjnej dołączonej do zestawu. Instrukcje producenta bazują na doświadczeniu i zaleceniach dotyczących konkretnego generatora lub zestawu. Ulotka informacyjna podlega zatwierdzeniu przez władze krajowe. Uważne przeczytanie ulotki i postępowanie zgodnie z zawartymi w niej instrukcjami jest

niezbędnym warunkiem prawidłowego posługiwania się generatorem Tc-99m i znakowania zestawów. Każde odstępstwo od procedur opisanych w ulotce informacyjnej musi być zwalidowane.

Wszystkie gumowe korki, w tym korki na fiolkach z eluatem, muszą być przemyte środkiem dezynfekującym bezpośrednio przed każdym nakłuciem. Przed nakłuciem korka środek dezynfekujący musi całkowicie wyparować, gdyż wprowadzenie tego środka do zestawu może wpłynąć na jego charakterystykę. Należy systematycznie kontrolować skażenie radioaktywne osłon stosowanych dla fiolek z eluatem, dla fiolek z radiofarmaceutykiem oraz osłon na strzykawki; wewnętrzną i zewnętrzną powierzchnię osłon należy oczyścić przed użyciem, co najmniej 70% alkoholem.

Transport eluatu i preparatów radioizotopowych wewnątrz Zakładu musi odbywać się w osłonach, np. osłonie dla fiolki z eluatem, osłonie na strzykawki.

Aby zminimalizować narażenie personelu na promieniowanie niezbędne są prawidłowe osłony oraz właściwe zaplanowanie posługiwania się produktami promieniotwórczymi. Powinna być zawsze stosowana osłona dla fiolki z eluatem (dostarczana z generatorem Tc-99m) i osłony dla fiolek z roztworem Tc-99m. Gdy roztwory Tc-99m znajdują się poza ołowianą osłoną, np. w trakcie pomiaru aktywności w kalibratorze dawki, należy zawsze posługiwać się kleszczami lub pincetami. Nie zaleca się bezpośredniego dotykania jakichkolwiek fiolek zawierających eluat Tc-99m lub preparaty znakowane izotopami promieniotwórczymi.

Rozdział 6. Kontrola jakości

Specyfikacje i badania kontroli jakości dla większości aktualnie stosowanych radiofarmaceutyków są podane w Farmakopei Europejskiej lub innych odpowiednich farmakopeach (BP, USP, itp.). Akceptuje się fakt, że pełne przebadanie produktów, zgodnie ze standardami Farmakopei, w laboratorium radiofarmacji jest niemożliwe. Poniżej podano minimalny zakres badania generatorów Tc-99m i zestawów znakowanych izotopami promieniotwórczymi. Częstość badania zależy od takich czynników jak źródło i stabilność materiału oraz stopień zaufania, jakim osoba odpowiedzialna za przekazanie produktu do zastosowania u pacjentów obdarza jakość konkretnego produktu.

Powinna być sporządzona procedura na piśmie określająca szczegółowo wszystkie dane dotyczące produkcji i kontroli jakości, które należy przeanalizować przed wydaniem serii produktu. Procedura powinna także opisywać środki, jakie osoba odpowiedzialna powinna podjąć w przypadku uzyskania niezadowolających wyników badań po wydaniu produktu.

Parametry każdego produktu, oceniane przed przekazaniem do podania

- Całkowita radioaktywność lub stężenie radioaktywności. Ponieważ radioaktywność produktu determinuje dawkę dla pacjenta, należy sprawdzić całkowitą radioaktywność każdej dawki przed jej podaniem pacjentowi. Aktywność każdej dawki podawanej pacjentowi należy uważnie zmierzyć i udokumentować.
- Wygląd i brak makroskopowych zanieczyszczeń.

Parametry kontroli jakości generatorów Tc-99m

- Przebiecie molibdenu-99 w pierwszym eluacie z każdego generatora Tc-99m.
- Wydajność elucji, obliczana zgodnie z informacjami podanymi w instrukcji stosowania generatora. Wydajność elucji generatora nie powinna przekraczać 110% i wynosić co najmniej 90% deklarowanej przez producenta wydajności generatora.
- Należy sprawdzić przebiecie dla jonów glinu w każdym eluacie wykorzystywanym do wytwarzania produktów, na które niekorzystnie wpływa obecność glinu.

Zestawy są wytwarzane w laboratorium producenta i przekazywane do sprzedaży po ukończeniu zleconych badań kontroli jakości. Dlatego producent gwarantuje skład, czystość chemiczną, niepirogenność, jałowość i wielkość cząstek (gdzie ma to zastosowanie). Przy przeprowadzaniu procedury znakowania należy ściśle przestrzegać instrukcji dołączonej do zestawu. Należy zwalidować każdą modyfikację postępowania odbiegającą od instrukcji. Skuteczność procedury znakowania weryfikuje się sprawdzając ostateczną aktywność (w podanym czasie), wydajność znakowania i/lub czystość radiochemiczną preparatu oraz zanieczyszczenia makroskopowe. Jeżeli istnieje taka możliwość, należy także kontrolować takie parametry, jak wielkość cząstek (gdzie ma to zastosowanie), jałowość, pH i izotoniczność.

Parametry kontroli jakości zestawów do znakowania Tc-99m

- Przy odbiorze należy sprawdzić, czy zestaw nie jest uszkodzony
- Dla każdej nowej serii licencjonowanych zestawów do znakowania należy określić czystość radiochemiczną otrzymanego radiofarmaceutyku (RCP). Gdy stosowany jest nowy zestaw, lub jeżeli dany zestaw nie przeszedł

testu RCP, przed podaniem pacjentom kolejnych preparatów należy je także przebadać pod kątem RCP.

- Każdorazowo należy poddać badaniu nielicencjonowane radiofarmaceutyki, dostarczone jako gotowe produkty, wytworzone z nielicencjonowanych zestawów lub wytworzone na miejscu według własnej receptury.
- Jałowość należy kontrolować losowo.
- Pomiar wielkości radiofarmaceutyków będących cząstkami (np. makroagregaty albuminowe, koloidy), może być wartościowy dla zapewnienia stałej farmakokinetyki produktu. Pomiar taki można wykonać metodami z zastosowaniem mikroskopu świetlnego lub filtracji przez błonę.

Wskazany jest pomiar pH eluatów z generatora Tc-99m i produktów, o których wiadomo, że ich kwasowość może się istotnie różnić, np. succimer lub eksametazyna. Do tego celu stosuje się papierki do pomiaru pH o wąskim zakresie pH.

Jałowość i badanie endotoksyn bakteryjnych

Należy okresowo badać jałowość przygotowywanych radiofarmaceutyków w celu potwierdzenia skuteczności stosowanych procedur. Częstotliwość badania zależy do doświadczenia zakładu. Kontrolę należy przeprowadzać w regularnych odstępach czasu, szczególnie jeżeli w czynności te zaangażowany jest nowy personel. Zazwyczaj próbki przeznaczone do badania jałowości są przechowywane do czasu zaniku promieniotwórczości, a następnie przesyłane do zewnętrznych instytucji. Wewnętrzne badanie jałowości jest zalecane tylko wtedy gdy, zgodnie z Farmakopeą Europejską, dostępne są specjalnie do tego przeznaczone pomieszczenia i sprzęt.

Rutynowo nie bada się zawartości pirogenów w radiofarmaceutykach ze względu na małą objętość podawanego roztworu. Test z zastosowaniem lizatu z amebocytów skrzypłocza (LAL) zazwyczaj można zastosować w ramach weryfikacji nowych systemów lub zmian stosowanej praktyki.

Preparaty z autologicznego materiału pacjenta

Należy przestrzegać rygorystycznych wymagań dotyczących postępowania aseptycznego z autologicznym materiałem pacjenta. Należy zidentyfikować wszystkie materiały wyjściowe. W przypadku każdego odczynnika, materiału lub roztworu przeznaczonego specjalnie do użycia u ludzi, musi być on przebadany i należy udokumentować, że jego specyfikacje spełniają

wymagane standardy. Zaleca się stosowanie materiałów i odczynników licencjonowanych do zastosowania u ludzi.

Należy sprawdzić następujące parametry:

- Obliczyć wydajność znakowania każdego preparatu
- Kontrolować RCP (o ile to możliwe) każdego preparatu przed podaniem
- Sprawdzić tożsamość pacjenta przed podaniem znacznika
- Sprawdzić żywotność wyznakowanych komórek po wykonaniu pierwszych pięciu procedur, następnie weryfikować losowo.

Preparaty wytwarzane na miejscu:

Przy wytwarzaniu radiofarmaceutyków na miejscu należy przestrzegać wymagań Dobrej Praktyki Produkcyjnej, podobnych do GMP dla Radiofarmaceutyków do Pozytonowej Tomografii Emisyjnej. Należy sprawdzić tożsamość i czystość każdego materiału wyjściowego. Należy sprawdzić, czy certyfikaty kontroli jakości dostarczane przez producenta materiału wyjściowego są zgodne ze specyfikacją materiałów. Należy sporządzić na piśmie procedurę opisującą wytwarzanie radiofarmaceutyku. Kontrola jakości wytwarzania na miejscu obejmuje:

- Kontrolę wszystkich parametrów kontroli jakości w oznaczeniach.
- Kontrolę wszystkich parametrów kontroli jakości każdego preparatu, jeżeli jest to możliwe, przed podaniem pacjentowi.

Rozdział 7. Zwalnianie/nie zwalnianie produktów

Upoważniona osoba powinna podjąć formalną, odnotowaną decyzję o zatwierdzeniu produktu przed jego przekazaniem do podania.

Upoważnioną osobą do kontroli jakości radiofarmaceutyku nie powinna być osoba, która wytwarzała dany produkt, aczkolwiek w niektórych sytuacjach może nie być innej alternatywy. Upoważniona osoba powinna być przeszkolona w odpowiedni sposób i dysponować poświadczeniem swoich umiejętności.

Należy sporządzić na piśmie procedurę postępowania z produktami, które nie spełniają wymaganych standardów. Takie zdarzenia należy udokumentować i zbadać.

Należy sporządzić na piśmie procedurę zwalniania produktów.

Produkt może być przekazany do podania tylko, jeżeli:

- Produkt jest zgodny ze specyfikacjami.
- Produkt wytworzono zgodnie z Dobrą Praktyką w Radiofarmacji.

Należy sporządzić na piśmie procedurę usuwania wadliwych produktów oraz prowadzić spis błędów/niepowodzeń.

Rozdział 8. Wewnętrzna inspekcja

System kontroli jakości ustanowiony w Zakładzie Radiofarmacji powinien zostać zweryfikowany przez wewnętrzną inspekcję.

Wersja robocza Wytycznych Dobrej Praktyki Produkcyjnej w zakresie Radiofarmaceutyków do Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET)

A. Streszczenie

- a) Dobra praktyka produkcyjna w zakresie radiofarmaceutyków do PET opisuje minimalne wymagania dotyczące stosowanych metod, pomieszczeń i kontroli wytwarzania, kontroli jakości i dystrybucji radiofarmaceutyku do PET do zastosowania u ludzi.
- b) Dobra praktyka produkcyjna w zakresie radiofarmaceutyków do PET obejmuje czynniki, które gwarantują, że każdy radiofarmaceutyk do PET jest bezpieczny, ma wymaganą tożsamość oraz spełnia specyfikacje jakościowe i czystości. Procedura dotyczy: (1) personelu i zasobów, (2) systemu kontroli jakości,

(3) sprzętu i pomieszczeń, (4) kontroli elementów, materiałów w trakcie procesu otrzymywania i gotowego produktu, (5) kontroli produkcji i procesu, (6) kontroli laboratoryjnej, (7) kryteriów akceptacji, (8) kontroli znakowania i pakowania, (9) kontroli dystrybucji, (10) postępowania w przypadku reklamacji i (11) dokumentacji.

B. Niezbędne czynniki

1. Personel i zasoby

Personel musi mieć odpowiednie wykształcenie i wiedzę, być odpowiednio przeszkolony i posiadać do-

świadczenie oraz zasoby, w tym sprzęt i pomieszczenia, pozwalające na wykonywanie powierzonych mu zadań.

2. Kontrola jakości

- a) Musi istnieć jednostka kontroli jakości, która będzie nadzorowała wytwarzanie radiofarmaceutyków do PET, gwarantując ich wysoką jakość.
- b) Jednostka kontroli jakości powinna mieć uprawnienia do badania i zatwierdzenia lub odrzucania elementów, pojemników, zamknięć, materiałów w trakcie procesu, materiałów opakowania, znakowania i gotowych produktów w celu zapewnienia zgodności z procedurami i specyfikacjami mającymi wpływ na tożsamość, stężenie, jakość i czystość radiofarmaceutyku do PET.
- c) Jednostka kontroli jakości powinna mieć możliwość zatwierdzenia lub odrzucenia procedur lub specyfikacji i wszystkich zmian w specyfikacji, metodzie, procesie lub procedurze, które mają wpływ na tożsamość, stężenie, jakość i czystość radiofarmaceutyku do PET, przed ich wprowadzeniem. Powinna także ocenić potrzebę ponownej walidacji po wprowadzeniu zmiany.
- d) Jednostka kontroli jakości powinna mieć także uprawnienia do kontroli dokumentacji produkcyjnej, w celu określenia, czy nie wystąpiły błędy. Jeżeli wystąpiły błędy lub seria produkcyjna lub jej elementy nie spełniają któregośkolwiek warunku specyfikacji, jednostka kontroli jakości powinna dopilnować, aby błędy lub niepowodzenia zostały w pełni zbadane i zostały wprowadzone działania naprawcze.
- e) Aby zagwarantować, że uprawnienia i odpowiedzialność jednostki kontroli jakości jest znana wszystkim osobom zaangażowanym w wytwarzanie radiofarmaceutyków do PET, uprawnienia i obowiązki jednostki oraz procedury postępowania jednostki powinny zostać określone na piśmie.

3. Sprzęt i pomieszczenia

- a) Pomieszczenia powinny być odpowiednie dla zagwarantowania uporządkowanego postępowania z materiałami i sprzętem, zapobiegania pomyłkom oraz skażeniu sprzętu i produktów przez substancje, personel lub warunki środowiska, które zgodnie z racjonalnymi oczekiwaniami mogą wywierać niekorzystny wpływ na jakość produktu. W niewielkich ośrodkach PET-owskich ten sam obszar lub pomieszczenie mogą być wykorzystywane w wielu celach. Na przykład wytwarzanie (np. synteza związków promieniotwórczych), czynności laboratoryjne (np. badanie przed zwolnieniem) i przechowywanie zatwierdzonych elementów, w tym pojemników i za-

mknąć, mogą odbywać się w tym samym pomieszczeniu.

- b) Aseptyczny obszar roboczy powinien być odpowiedni do wytwarzania jałowych radiofarmaceutyków do PET. Jakość powietrza w obszarze aseptycznym powinna być kontrolowana w odpowiedni sposób tak, aby ograniczyć obecność drobnoustrojów i cząstek. Kluczowe czynności w procesie wytwarzania i testowania radiofarmaceutyków do PET, które wiążą się z narażeniem radiofarmaceutyków lub jałowej powierzchni pojemnika/zamknięcia na środowisko, powinny być przeprowadzane w aseptycznej stacji roboczej klasy A (np. LAFW lub izolator). Stację roboczą klasy A można umieścić w środowisku klasy C, które może znajdować się w środowisku klasy D, bez dalszych zamknięć i konieczności zmiany ubrania, pod warunkiem, że zachowywany jest ścisły reżim pracy. Przykładami takich czynności są: (1) aseptyczne montowanie jałowych elementów (strzykawki, igły, filtry i fiolki) do jałowej filtracji radiofarmaceutyku PET, (2) pobierania próbek do oceny jałowości i (3) badania jałowości gotowego radiofarmaceutyku do PET.

Reżim pracy:

- Aseptyczna stacja robocza powinna być odkażana co najmniej raz na dobę.
 - Czas montowania jałowych elementów powinien być tak dostosowany, aby do pomieszczenia nie wchodziły żadne osoby postronne.
 - Należy ograniczyć liczbę przedmiotów w aseptycznej stacji roboczej z laminarnym przepływem powietrza; nie powinny one w istotnym stopniu zaburzać przepływu powietrza.
 - Przy wykonywaniu aseptycznych czynności w aseptycznej stacji roboczej osoby wykonujące te czynności powinny nosić fartuchy laboratoryjne i jałowe ochraniacze na ramiona oraz jałowe rękawice.
 - Powierzchnię niejałowych przedmiotów (np. statywów na próbki, opakowania na jałowe strzykawki i filtry) powinny być odkażone bezpośrednio przed umieszczeniem w aseptycznej stacji roboczej.
- c) Aparatura, która ma wpływ na jakość i czystość radiofarmaceutyków do PET, lub której funkcjonowanie zależy od właściwego stosowania i konserwacji, powinna być właściwie zainstalowana i we właściwy sposób konserwowana tak, aby otrzymywane pomiary były powtarzalne i wiarygodne. Należy udokumentować te czynności.
 - d) Sprzęt powinien być tak skonstruowany, aby powierzchnie mające kontakt z elementami, materiałami w trakcie procesu otrzymywania, lub gotowymi radiofarmaceutykami były niereaktywne, nie powo-

dowały addycji ani pochłaniania (ponieważ mogłoby to wpłynąć na jakość radiofarmaceutyków).

- e) Nowy sprzęt powinien być zainstalowany przez wykwalifikowaną osobę.
- f) Należy zwalidować procedury czyszczenia i kalibracji sprzętu do produkcji.
- g) Czyszczenie, kalibrację i konserwację należy wykonywać w odpowiednich odstępach czasu i właściwie udokumentować.

4. Kontrola kluczowych materiałów

- a) Należy sporządzić na piśmie procedury opisujące otrzymywanie, przechowywanie w kwarantannie, rejestrację, identyfikację, przechowywanie, posługiwanie się i badanie reprezentatywnych próbek, zatwierdzanie i odrzucanie elementów i pojemników na radiofarmaceutyki i ich zamknięcia. Należy utrzymywać je i postępować zgodnie z nimi.
- b) Należy sporządzić na piśmie odpowiednie specyfikacje odnośnie tożsamości, stężenia, jakości i czystości elementów i pojemników na radiofarmaceutyki oraz ich zamknięcia.
- c) Po otrzymaniu należy zidentyfikować każdą serię elementów, pojemników i zamknięć w celu określenia, czy są one zgodne ze specyfikacjami. Każda seria, która nie spełnia specyfikacji, w tym terminu ważności, jeżeli ma zastosowanie, lub nie została dotychczas zwolniona, nie powinna być wykorzystywana w produkcji radiofarmaceutyków do PET.

Reprezentatywne próbki elementów, pojemników i zamknięć z każdej partii należy zbadać pod kątem zgodności z ich pisemnymi specyfikacjami. Zamiast takiego badania można zaakceptować certyfikat analizy od dostawcy, pod warunkiem, że ustalona jest wiarygodność wyników testów dostawcy.

Ośrodek produkcyjny powinien przeprowadzać badanie tożsamości każdej serii czynnych elementów i powinien przeprowadzić co najmniej wzrokową identyfikację każdej partii pojemników i zamknięć.

- d) Elementami, pojemnikami i zamknięciami należy się posługiwać i przechowywać je w sposób, który zapobiegnie zanieczyszczeniu, pomyleniu lub zepsuciu i zagwarantuje, że będą odpowiednie do ich przeznaczenia.
- e) Należy przechowywać dokumentację każdej przesyłki i serii elementów, pojemników i zamknięć, obejmującą tożsamość i ilość każdej przesyłki, nazwę dostawcy i numer serii, datę otrzymania, wyniki wszystkich wykonanych badań, usuwania odrzuconych materiałów i terminu ważności.

5. Kontrole wytwarzania i procesów

- a) Kontrole wytwarzania i procesów powinny gwarantować powtarzalną produkcję radiofarmaceutyków, spełniających standardy jakości.
- b) Kontrole wytwarzania i procesów powinny obejmować sporządzone na piśmie procedury kontroli wytwarzania i procesów, wytwarzania produktu i partii oraz dokumentację kontrolną i walidację kontroli wytwarzania i procesów.
- c) Sporządzone na piśmie procedury kontroli wytwarzania i procesów powinny obejmować dokumentację wytwarzania produktu i dokumentację kontrolną, która dokumentuje wszystkie etapy procesu wytwarzania. Procedury powinny także gwarantować i dokumentować kontrolę kluczowych parametrów procesów; odstępstwa od procedury powinny być udokumentowane i usprawiedliwione. Kontrola schematu wytwarzania i dokumentacja kontrolna powinna obejmować:
 1. Nazwę i stężenie radiofarmaceutyku do PET.
 2. Nazwę i masę lub inną miarę każdego czynnego składnika i określenie całkowitej masy lub innej miary każdej jednostki dawkowanej.
 3. Pełen spis elementów określonych odpowiednio jednoznaczными nazwami lub kodami.
 4. Określenie masy lub innej miary każdego elementu przy użyciu tego samego systemu mierniczego dla każdego elementu. Dozwolone są racjonalne wahania w niezbędnej ilości elementu, jeżeli są uzasadnione w schemacie wytwarzania i dokumentacji kontroli.
 5. Określenie praktycznej wydajności, w tym maksymalnej i minimalnej procentowej wydajności, po przekroczeniu których niezbędne jest badanie.
 6. Pełne instrukcje wytwarzania i kontroli, procedury pobierania próbek i badania, specyfikacje, specjalne uwagi i środki ostrożności, których trzeba przestrzegać.
 7. Opis pojemników, zamknięć i materiałów opakowania radiofarmaceutyku, w tym próbka każdej etykiety lub jej kopia.
- d) Po wyprodukowaniu każdej partii radiofarmaceutyku do PET należy przygotować dokumentację dotyczącą jej produkcji oraz dokumentację kontrolną. Dokumentacja produkcji partii produktu powinna określać konkretną partię specjalnym numerem lub innym identyfikatorem oraz opisywać, jaki wykorzystywano sprzęt, każdy etap wytwarzania (na

podstawie zatwierdzonego odpowiedniego schematu produkcji lub dokumentacji kontrolnej), rzeczywistą ilość wykorzystanych elementów, daty, wyniki badań, oznakowanie i imiona/nazwiska (inicjały lub podpisy) osób przeprowadzających lub kontrolujących każdy istotny etap operacji i każde badanie.

- e) Obszar wytwarzania, wydawania i cały sprzęt powinny zostać sprawdzone bezpośrednio przed użyciem, aby zagwarantować ich czystość i sprawność. Czynności powinny zostać udokumentowane.
- f) Kontrola procesów powinna obejmować kontrolę materiałów używanych w trakcie przygotowywania, do czasu zakończenia wymaganych testów lub innych działań weryfikacyjnych lub otrzymania i udokumentowania niezbędnego zatwierdzenia.
- g) Kontrola mikrobiologiczna aseptycznej obróbki i sterylizacja przez filtrację.

Większość radiofarmaceutyków do PET jest przeznaczona do podawania pozajelitowego i są wytwarzane technikami aseptycznymi. Celem obróbki aseptycznej jest wytworzenie produktu, który nie zawiera drobnoustrojów i toksycznych produktów ubocznych drobnoustrojów, głównie endotoksyn bakteryjnych. Dzięki zastosowaniu techniki aseptycznej i kontroli zanieczyszczeń mikrobiologicznych w elementach można wyeliminować zanieczyszczenie radiofarmaceutyków do PET drobnoustrojami i endotoksynami. Aseptyczna obróbka leków do PET powinna obejmować kontrolę mikrobiologiczną wszystkich istotnych elementów produkcji.

Wybór wiarygodnego producenta i wysokiej jakości materiałów jest skutecznym sposobem na zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Produkty, w których istnieje zwiększone ryzyko wzrostu drobnoustrojów w trakcie przechowywania powinny być magazynowane w kontrolowanych warunkach. Wymagane jest okresowe sprawdzanie ich jałowości.

Procedury wymagające warunków aseptycznych powinny być wykonywane wyłącznie przez personel przeszkolony w zakresie technik aseptycznych. Personel wykonujący procedury aseptyczne powinien być sprawdzony w warunkach naśladujących proces wytwarzania.

Procedury wymagające warunków aseptycznych w procesie wytwarzania radiofarmaceutyków do PET zazwyczaj obejmują, (ale nie wyłącznie): (1) aseptyczny montaż systemu pojemnik/zamknięcie (strzykawka, igła, filtr i fiolka) i (2) sterylizację przez filtrację radiofarmaceutyków do PET. Czynności wykonywane przez personel wykonujący procedury w warunkach aseptycznych powinny być sprawdzone przez wykonanie procesu produkcji przy użyciu

podłoża hodowlanego zamiast rzeczywistego radiofarmaceutyku. Kontrola jakości pracy nowego operatora powinna obejmować wykonanie trzech prawidłowych cykli produkcyjnych. Dopiero po takim teście nowy pracownik może uzyskać uprawnienia do wykonywania procedur w warunkach aseptycznych. Każdy operator powinien okresowo przechodzić ponowną kwalifikację.

Nawet przy zachowaniu szczególnej ostrożności, w celu zminimalizowania zanieczyszczenia produktu drobnoustrojami w trakcie syntezy, lek uważa się za nie jałowy do czasu przepuszczenia go przez filtr sterylizacyjny. Ośrodki produkujące radiofarmaceutyki do badań PET mogą stosować dostępne w sprzedaży fabrycznie sterylizowane filtry, w celu sterylizacji radiofarmaceutyków, pod warunkiem, że dostawca filtrów jest wiarygodny i że filtr posiada certyfikat zgodności z produktem i spełnia wymagane parametry.

Po zakończeniu filtracji należy sprawdzić, czy membrana filtru nie jest uszkodzona. W tym celu należy przeprowadzić test ciśnieniowy (*pressure retaining test*) lub *bubble-point test* w celu wykazania, że w trakcie stosowania filtru lub przed jego zastosowaniem nie doszło do jego uszkodzenia.

Dla zachowania warunków aseptycznych kluczowe jest monitorowanie środowiska. Okresowo należy przeprowadzać testy mikrobiologiczne aseptycznej stacji roboczej, np. przy użyciu wymazów lub płytek kontaktowych do powierzchni oraz płytek osadzeniowych lub dynamicznych mierników powietrza do kontroli jakości powietrza.

- h) Proces wytwarzania każdego radiofarmaceutyku do PET należy zwalidować z ustalonymi procedurami, a jednostka kontroli jakości powinna zatwierdzić zarówno proces walidacji, jak i wyniki każdej walidacji. Należy udokumentować walidację i wyniki walidacji. Dokumentacja powinna zawierać datę i podpis osoby(osób) zatwierdzającej walidację, metody monitorowania i uzyskane dane oraz zwalidowany sprzęt.
- i) Przez 1 rok od daty produkcji danej partii radiofarmaceutyku do PET należy przechowywać zapasową próbkę z tej partii w celu umożliwienia przeprowadzenia ponownej kontroli jakości.

6. Kontrola laboratorium

A. Wymagania dotyczące laboratorium

- a) Każde laboratorium przeprowadzające badania elementów, materiałów w trakcie procesów i gotowych radiofarmaceutyków powinno dysponować i przestrzegać sporządzonych na piśmie procedur prze-

- prowadzania każdego testu i dokumentowania wyników tych testów.
- b) Każde laboratorium powinno dysponować dopuszczalnymi z naukowego punktu widzenia procedurami pobierania próbek i badania, aby zagwarantować, że elementy, pojemniki na radiofarmaceutyki i zamknięcia, materiały w trakcie procesów i radiofarmaceutyki do PET spełniają odpowiednie standardy, w tym standardy tożsamości, stężenia, jakości i czystości, jeżeli istnieją takie standardy.
 - c) Laboratoryjne metody analityczne powinny być odpowiednie do ich przeznaczenia i dostatecznie czułe, swoiste, dokładne i powtarzalne. Można posłużyć się innymi metodami badania, jeżeli ośrodek produkujący wykaże, że są co najmniej równoważne zatwierdzonym metodom. Jeżeli analityczne metody badawcze są różne od metod opisanych w Farmakopei, należy je zwalidować.
 - d) Tożsamość, czystość i jakość odczynników, roztworów i materiałów stosowanych w procedurach badania powinny być kontrolowane w odpowiednim stopniu. Wszystkie przygotowane roztwory powinny być właściwie oznakowane, w sposób określający ich tożsamość i skład.
 - e) Cały sprzęt wykorzystywany w badaniach powinien być odpowiedni do przeznaczenia i przedstawiać wiarygodne wyniki.
 - f) Każde laboratorium powinno dysponować i przestrzegać sporządzonych na piśmie procedur gwarantujących rutynową kalibrację, kontrolę i konserwację sprzętu oraz dokumentowanie tych czynności.
 - g) Każde laboratorium wykonujące badania związane z wytwarzaniem radiofarmaceutyków do PET powinno przechowywać kompletną dokumentację wszystkich badań, niezbędną do zagwarantowania zgodności z uznanymi specyfikacjami i standardami, w tym następujących badań i oznaczeń:
 1. Opis próbek otrzymanych do badania, w tym ich źródło, numer partii lub serii, datę i godzinę pobrania próbki, datę i godzinę otrzymania próbki do badania oraz wielkość próbki.
 2. Opis każdej metody stosowanej w badaniu próbki, zapis wszystkich obliczeń wykonywanych w powiązaniu z każdym testem i określenie masy lub innej miary próbki użytej w każdym teście.
 3. Zapis odpowiednich danych uzyskanych w trakcie każdego testu, w tym wykresy, rysunki i wydruki z instrumentów laboratoryjnych, właściwie opisane, przedstawiające konkretny komponent, materiał w trakcie procesu lub radiofarmaceutyk dla każdej przebadanej serii.
4. Wyniki testów i porównanie wyników z ustalonymi kryteriami dopuszczalności.
 5. Należy udokumentować i usprawiedliwić odstępstwa od sporządzonych na piśmie procedur. Należy zbadać i udokumentować każdy uzyskany wynik niezgodny ze specyfikacjami.
 6. Inicjały i podpis osoby wykonującej badanie i data wykonania badania.
- B. Stabilność radiofarmaceutyków do PET**
- a) Charakterystykę stabilności radiofarmaceutyków do PET należy oceniać zgodnie ze sporządzonym na piśmie programem badania. Program oceny powinien obejmować odpowiednie warunki przechowywania oraz zastosowanie wiarygodnych, rozsądnych i swoistych metod badania.
 - b) Wyniki badania stabilności należy udokumentować i wykorzystywać do określenia odpowiednich warunków przechowywania oraz dat i terminów ważności. Co najmniej trzy partie produkcyjne gotowego produktu należy przebadać przez okres czasu równy okresowi trwałości radiofarmaceutyku do PET.
- 7. Kontrole i kryteria dopuszczalności gotowych radiofarmaceutyków do PET oraz działania, które należy podjąć w przypadku braku zgodności**
- A. Kontrole i kryteria dopuszczalności**
- a) Należy ustanowić kryteria dopuszczalności dla radiofarmaceutyku, w tym kryteria tożsamości, stężenia, jakości, czystości oraz, jeżeli jest to właściwe, jałowości. Przed zwolnieniem każda partia radiofarmaceutyku do PET powinna spełniać kryteria dopuszczalności, poza jałowością.
 - b) Nie ma konieczności zakończenia badania jałowości przed zwolnieniem produktu, ale badanie to powinno rozpocząć się jak najszybciej po zakończeniu produkcji. Jeżeli test jałowości radiofarmaceutyku okaże się nieprawidłowy informację tą należy niezwłocznie przekazać wszystkim jednostkom otrzymującym produkt wraz z odpowiednimi zaleceniami i dalszą kontrolą. Dodatkowo należy powiadomić lekarza, który wypisał zlecenie na radiofarmaceutyk do PET. Należy udokumentować takie powiadomienie.
 - c) Przed zwolnieniem należy przebadać każdy radiofarmaceutyk do PET pod kątem spełniania kryteriów dopuszczalności. Należy udokumentować dokładność, czułość, swoistość i powtarzalność metod testowych.
 - d) Radiofarmaceutyk do PET nie może być zwolniony do czasu:

1. Zakończenia odpowiednich badań laboratoryjnych.
2. Zapoznania się z odpowiednimi danymi i dokumentacją laboratoryjną.
3. Zatwierdzenia zwolnienia przez opatrzenie datą i podpisem przez wyznaczoną, upoważnioną osobę.

W wielu przypadkach właściwa może być modyfikacja tej standardowej procedury zwalniania produktu. Na przykład, terminy transportu mogą usprawiedliwiać wstępne zwolnienie do dystrybucji przed sfinalizowaniem wszystkich elementów badania. W momencie wysyłki lub dystrybucji wszystkie testy gotowego produktu, poza badaniem jałowości/apirogenności, powinny być zakończone lub w toku. Testy te należy zakończyć przed ostatecznym zwolnieniem produktu do podania pacjentom. Po zakończeniu wszystkich testów jakości producent powinien dostarczyć instytucji odbierającej powiadomienie o ostatecznym zwolnieniu, aby dawka mogła być podana pacjentowi. W odbierającej instytucji powinny być procedury natychmiastowego powiadamiania w przypadku uzyskania wyniku niezgodnego ze specyfikacjami i dokumentowania losów takiego radiofarmaceutyku.

- e) Produkty, które nie spełniają kryteriów dopuszczalności należy odrzucić. Można je w odpowiedni sposób poddać ponownej obróbce. W przypadku ponownej obróbki należy przestrzegać ustalonych procedur (patrz Kontrole wytwarzania i procesów), a gotowy produkt przed zwolnieniem powinien spełniać kryteria dopuszczalności.

B. Działania, które należy podjąć, gdy radiofarmaceutyk nie spełnia kryteriów dopuszczalności

- a) Jeżeli partia radiofarmaceutyków do PET nie spełnia kryteriów dopuszczalności, produkt należy wyraźnie oznakować i oddzielić, aby uniknąć pomylenia produktów oraz powiadomić jednostkę kontroli jakości. Powinny istnieć procedury badania przyczyny(przyczyn) niezgodności, które należy wdrożyć. Procedura powinna obejmować, lecz nie wyłącznie, badanie procesów, działań, dokumentacji, reklamacji i innych odpowiednich źródeł informacji dotyczących niezgodnego produktu.
- b) Za każdym razem, gdy radiofarmaceutyk do PET nie spełnia kryteriów dopuszczalności, należy to udokumentować i odnotować losy odrzuconego radiofarmaceutyku do PET.
- c) Należy podjąć działania w celu skorygowania każdej stwierdzonej niezgodności oraz zapobiegnię-

cia ponownej niezgodności produktu z kryteriami oraz wszystkich innych problemów dotyczących jakości.

8. Oznakowanie i pakowanie

- a) Pojemniki - opakowania do transportu są oznakowane i tak skonstruowane, aby chroniły fiolkę z radiofarmaceutykiem przed zmianami i uszkodzeniem w trakcie ustalonych warunków przechowywania, posługiwania się produktem, dystrybucji i stosowania.
- b) Każdy radiofarmaceutyk do PET powinien być oznakowany nazwą produktu, stężeniem, numerem partii lub innym niepowtarzalnym identyfikatorem partii, datą i godziną wytworzenia oraz datą i godziną ważności, określonymi na podstawie odpowiednich badań trwałości.
- c) Etykiety powinny być czytelne i tak naklejone, aby pozostały czytelne i przytwierdzone do opakowania w trakcie ustalonych warunków przetwarzania, przechowywania, posługiwania się produktem, dystrybucji i stosowania.
- d) Operacje oznakowywania i pakowania powinny być kontrolowane, aby nie dopuścić do pomieszania produktów.
- e) Odpowiednie informacje z każdej etykiety należy zapisać w dokumentacji każdej partii produkcyjnej.

9. Dystrybucja

- a) Należy przestrzegać procedur dystrybucji radiofarmaceutyków do PET, aby zagwarantować stosowanie wyłącznie produktów zatwierdzonych do zwolnienia, kontrolę zlecenia (jeżeli ma zastosowanie), aby zagwarantować właściwą zawartość, oraz że proces transportu nie wpłynie niekorzystnie na jakość, czystość i tożsamość radiofarmaceutyku do PET.
- b) Należy prowadzić dokumentację dystrybucji radiofarmaceutyków do PET, która zawiera lub odnosi się do następujących danych:
 1. Nazwa i adres jednostki otrzymującej.
 2. Nazwa i ilość wysłanego radiofarmaceutyku do PET.
 3. Zlecenie dla pacjenta, o ile ma to zastosowanie, lub wszystkie wykorzystywane numery kontrolne.
 4. Datę i godzinę wysłania produktu.

10. Postępowanie w przypadku reklamacji

- a) Należy przestrzegać sporządzonych na piśmie procedur regulujących otrzymywanie i postępowanie w

- przypadku reklamacji dotyczących radiofarmaceutyków do PET.
- b) Takie procedury powinny zawierać zapisy regulujące kontrolę każdej reklamacji dotyczącej możliwej niezgodności radiofarmaceutyku ze specyfikacjami przez jednostkę kontroli jakości i wszystkie badania przeprowadzone do określenia przyczyny niepowodzenia.
 - c) Należy prowadzić pisemną dokumentację każdej reklamacji w skoroszycie przeznaczonym na reklamacje dotyczące radiofarmaceutyków. Dokumentacja powinna zawierać nazwę i stężenie radiofarmaceutyku, numer partii, imię i nazwisko osoby składającej reklamację, datę otrzymania reklamacji, charakter reklamacji i odpowiedź dla osoby składającej reklamację. Powinna także zawierać wyniki wszystkich badań i kontroli lub powód, dla którego nie przeprowadzono badań i imię i nazwisko osoby, która podjęła taką decyzję.
 - d) Radiofarmaceutyk do PET, który został zwrócony z

powodu reklamacji, nie może być ponownie przetwarzany i powinien być zniszczony.

11. Dokumentacja

- a) Całą dokumentację należy przechowywać w ośrodku produkcji radiofarmaceutyków lub w innym miejscu, do którego dostęp będą miały upoważnione osoby z ośrodka produkcji oraz pracownicy rządowi wyznaczeni do prowadzenia kontroli (inspektorzy). Dokumentacja, w tym dokumentacja, która nie jest przechowywana w kontrolowanym miejscu, powinna być czytelna, przechowywana w sposób zabezpieczający ją przed zniszczeniem lub utratą i łatwo dostępna dla inspektorów w celu kontroli i kopiowania.
- b) Całą dokumentację omawianą w niniejszych wytycznych, należy przechowywać przez okres nie krótszy niż 10 lat od daty zwolnienia radiofarmaceutyku do PET.