

AZ AKTUÁLIS HELYES RADIOGYÓGYSZERTÁRI GYAKORLAT (cGRPP) RADIOAKTÍV GYÓGYSZERKÉSZÍTÉSRE VONATKOZÓ IRÁNYELVEI

**EANM Radiopharmacy Committee cGRPP-guidelines
(version-2., March 2007.)**

Fordította: Környei József („A” rész), Mikecz Pál („B” rész)

Lektorálta: Jánoki A.Győző

Általános megfontolások

Radioaktív gyógyszer injekciók elkészítésénél tekintetbe kell venni mind a sugárvédelmi szempontokat, mind az aseptikus körülmények közötti tevékenység szabályait, amelyekre az aktuális Helyes Radiógyógyszertár Gyakorlat (cGRPP) kiterjed. A radiógyógyszerek kezelése kockázatos tevékenységnek minősül. A kockázat mértéke függ a sugárzás típusától és a radionuklid fizikai felezési idejétől. Különös figyelmet kell fordítani a keresztszennyezések elkerülésére és a hulladékok tárolására. A Minőségbiztosítási rendszer hatékonysága lényeges kérdés annak bizonyítására, hogy a radiógyógyszereket elkészítő részlegen alkalmazott eljárások megfelelő minőségű készítményeket eredményezzenek.

Új radioaktív gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok esetén a Helyes Klinikai Gyakorlat irányelvei mellett ugyanezeket az irányelveket kell alkalmazni a radiógyógyszerek elkészítésénél.

Minthogy lényeges különbség van a “kit-formulázott”, ún. “klasszikus” radiógyógyszerek elkészítése és PET radiofarmakonok előállításához szükséges adott kémiai eljárások természete között, ezeket jelen irányelv külön-külön, [“A”](#) illetve [“B”](#) részben tárgyalja.

“A” RÉSZ

Az aktuális Helyes Radiológyszertár Gyakorlat (cGRPP) irányelvei a nukleáris medicinában használatos kit-formulázott radiológyszerek esetében

Fordította: Környei József

1. FEJEZET: SZEMÉLYZET ÉS ERŐFORRÁSOK

Az adott helynek olyan megfelelő létszámú, képzettségű, szakmai háttérű, rendszeresen oktatott és gyakorlott személyzettel, továbbá olyan erőforrásokkal kell rendelkeznie, amelyek megfelelnek a feladatok teljesítésére, beleértve az alkalmas laboratóriumoknak és a berendezéseknek a meglétét is.

Általános megfontolások

Radiológyszerek elkészítéséért és minőségellenőrzéséért csak képzett személyek lehetnek felelősek, illetve vehetnek részt ebben a tevékenységben. Valamennyi művelet csak felelős személy ellenőrzése mellett végezhető. A radiológyszerek felszabadításáért felelős személyzetnek megfelelő oktatást kell kapnia a minőségügyi rendszerről, a GRPP-ről és az ilyen készítményekkel kapcsolatos hatósági követelményekről.

A személyzet minden tagjának (beleértve takarítókat és a karbantartókat is), akik radioaktív anyagokat kezelnek, ilyen irányú oktatásban kell részesülniük. Különösképpen ismerniük kell a sugárvédelemre vonatkozó részletes információkat, melyeket megfelelő oktatás keretében sajátítanak el.

Minőségbiztosításból a részleg valamennyi dolgozójának kellő oktatást kell kapnia, ami magába foglalja az előállítást, a termék-felszabadítást, minőségellenőrzést és analitikai módszereket, a tisztítást, szállítást, a berendezések kalibrálását (különösen az aktivitás mérésére szolgáló berendezéseket), a radiológyszertári munkamódszereket, az egyedi dózisok elkészítését, a dokumentálás módját, a higiéniét és a gyógyszerészeti mikrobiológiát, a mikrobiológiai monitorozás módszereit). Az oktatás tematikáját és a teljesítést igazoló bizonylatokat meg kell őrizni. A felelősségeket a munkaköri leírásban kell meghatározni.

Aszeptikus eljárások

A személyzetnek megfelelően kell alkalmaznia az aszeptikus eljárásokat a radiológyszer injekciók kezelésénél, beleértve a kitek jelzését is. Ez kiterjed a speciális ruhaviseletre, steril kesztyűk, steril ampullák, steril fecskendők és tűk, steril hígítószer alkalmazására, ezen túlmenően pedig a feladatokat jól tervezett és alkalmas módon kell végrehajtani.

Sugárvédelem

Rendszeresen ellenőrzött, elfogadott személyi doziméterekkel szabad csak a sugárzásnak kitett személyzetnek munkát végezni, a leolvasott dózisokat dokumentálni kell. Az ellenőrzést elektronikus doziméterekkel, ujj-doziméterekkel, stb. kell elvégezni. Munka után mind a személyzet, mind a munkaterület esetleges kontaminációját megfelelő berendezéssel ellenőrizni kell. Minden radioaktív szennyeződést azonnal el kell távolítani, illetve a szennyezett területre történő belépést meg kell akadályozni, a szennyeződésnek a megfelelő dózisszintre történő lebomlásáig.

2. FEJEZET: MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

Minőségbiztosítási részleget szükséges működtetni az előállítás műveleteinek felügyeletére, hogy a radiológyszerek a kívánt minőségben kerüljenek elkészítésre.

3. FEJEZET: LABORATÓRIUMOK ÉS BERENDEZÉSEK

Általános megfontolások

Radioaktív anyagok tárolása, feldolgozása, csomagolása és ellenőrzése csak az erre a célra kialakított, külön laboratóriumokban történhet. Az alkalmazott berendezések csak radiológyszerek előállítására használhatók. A radiológyszertár működését úgy kell szervezni, hogy a keresztszennyezés vagy a gyógyszercsere kockázata minimális legyen. A laboratóriumban csak a munkához szükséges berendezések lehetnek jelen. Az ellenőrzött területekre a bejárás csak öltözőn keresztül történhet, és csak az erre felhatalmazott személyek léphetnek be. A vendégek és a technikai személyzet belépése csak külön szabályok alapján történhet, amelyet külön írásos utasítás tartalmaz. Javítás, karbantartás után a területet takarítani kell, amit megfelelő dekontaminálásnak, tisztításnak – fertőtlenítésnek – kell követnie.

A ^{99m}Tc -generátor és a hideg kitek jelzése csak ellenőrzött területen történhet. Az ellenőrzött területre vonatkozó engedélynek nyílt sugárforrásokkal végzett munkára kell kiterjednie. A ^{99m}Tc – pertechnetát eluátumot és a jelzett készítményeket megfelelő védelemmel ellátott helyen kell tárolni.

A sugárszennyezettség mérési lehetőségét meg kell teremteni, nehogy radioaktivitás kerüljön ki az ellenőrzött területről más helyekre. Meg kell lenni a mérési lehetőségnek a részecske- és bakteriális kontamináció ellenőrzésére is, mert az ellenőrzött területet ezektől is meg kell védeni.

Biológiai eredetű anyagok kezelése vagy tárolása nem történhet a gyógyszerkészítésre dedikált ellenőrzött területen, ez alól egyetlen kivétel adódik: a betegekből származó vér komponenseinek radioaktív jelzése. Ugyanakkor, ha lehetséges, ezt a tevékenységet elkülönített "A"-fokozatú tisztatérben kell végezni.

A technécium-generátor és az aktivitásmérő ("dóziskalibrátor") elhelyezése.

A személyzet sugárterhelési kockázatát csökkentendő a generátort alkalmas ólomvédelem mögött kell elhelyezni. Az ólomvédelem felületeit burkolni kell, szabadon maradó ólomfelület nem lehet. A generátor tű-végződése nem lehetnek szabadon az elúciók közötti időben, erre a célra speciális ampullák vagy tűvédők alkalmazandók, melyek a generátor tartozékai. A megoldás módját a generátor-előállítók előírásai adják meg.

A generátort „A” - tisztasági fokozatú helyiségben kell elhelyezni.

Az aktivitásmérőt ólomvédelemmel ellátott helyen kell tartani, hogy a háttér minimális legyen, és ne befolyásolja az aktivitásmérés eredményét.

A gyógyszerkészítés munkaterülete.

Steril radiógyógyszerek elkészítése csak olyan munkaterületen történhet, amely a tisztatéri környezet követelményeinek megfelel. Ez elérhető HEPA-szűrővel ellátott 'A' tisztasági fokozatnak megfelelő levegőt biztosító laminár-áramlású fülkével, vagy teljes 'A' fokozatú tisztatér létesítésével. A munkaterület háttérének tisztasági fokozata legalább D-szintű legyen. A háttér biztosítható oly módon is, hogy a gyógyszerkészítési munkaterület körül függönyt létesítsünk, és a függönyön belüli területre szűrt, „A” tisztasági fokozatnak megfelelő levegőt táplálunk be.

Az aszeptikus munkaterületet megfelelő időközönként fertőtleníteni kell.

Monitorozás

A munkaterületnek és környezetének mikrobiológiai tisztaságát rendszeresen ellenőrizni, monitorozni kell.

Karbantartás és takarítás

Valamennyi felületnek (falak, padló, asztal, bútorzat) könnyen tisztítható anyagból kell készülniük, hogy takarításuk, fertőtlenítésük vagy radioaktív dekontaminációjuk könnyen legyen elvégezhető. A mosogatót a gyógyszerkészítési területen kívül kell elhelyezni.

Felszerelések és berendezések

A berendezéseket kvalifikálni kell.

Az aktivitásmérőt naponta kell ellenőrizni. Valamennyi aktivitásmérésnél a háttér értékét is ellenőrizni kell. A háttér megnövekedését minden esetben ki kell vizsgálni.

Az aktivitásmérés megbízhatóságát naponta, illetve a készülék minden bekapcsolásnál ellenőrizni kell, hosszú felezési idejű, kalibrált és érvényes bizonylattal rendelkező sugárforrás segítségével.

Rendszeresen el kell végezni a radionuklidokra vonatkozó kalibrálást a megfelelő ampullatérfogatokban, fecskendőkben illetve az aktivitásmérőn belüli pozíciókban elhelyezkedő minták esetében olyan radionuklidokkal, melyek a nemzeti vagy nemzetközi szabványoknak megfelelnek.

A aktivitásmérő linearitás-vizsgálatát legalább évente el kell végezni,

A radiokémiai tisztaság meghatározására szolgáló berendezések használatánál minden mérésnél meg kell határozni a háttér értékét, és rendszeresen igazolni kell a detektálás linearitását és a mérés pontosságát. Ez kiterjed az alábbi berendezésekre: aktivitásmérő, gamma-számláló, vékonyrétegekromatográfiás csíkok értékelésére szolgáló szkennerek, a HPLC készülékek radioaktív detektora és autoradiográfiás berendezések.

Más, radiógyógyszer készítésnél használt berendezések esetében (vízfürdő, hőmérő/hőfokszabályozó, rezsó) a beállítások korrektségét ellenőrizni kell.

Tervszerű megelőző karbantartási és kalibrációs rendszert kell kiépíteni és működtetni, hogy a radiógyógyszer készítésnél használt valamennyi berendezés rendszeresen karbantartott és kalibrált legyen. Jegyzőkönyvet kell vezetni minden berendezés karbantartásáról, kalibrációjáról, függetlenül attól, hogy azt belső munkatársak vagy külső szerződéses partnerek végzik.

4. FEJEZET: DOKUMENTÁCIÓ

Az osztályon olyan dokumentációs rendszert kell működtetni, amely lehetővé teszi valamennyi gyógyszerkészítés nyomon követhetőségét, kezdve a betegeknek beadott dóziselőírásoktól.

Írásban rögzítettnek és független személy által elfogadottnak kell lenniük az előírásoknak és a Szabványművelési Utasításoknak (SOP), továbbá ki kell terjedniük valamennyi elvégzendő eljárásra és az osztályon végzett minden tevékenységre. A Szabványművelési utasításokat legalább kétévenként felül kell vizsgálni, és új verziót kiadni.

A gyógyszerkészítésben használt valamennyi komponensre és az elkészített gyógyszerre vonatkozó specifikációknak hozzáférhetőnek kell lenniük.

A törvényben megszabott ideig meg kell őrizni a következő jegyzőkönyveket:

- Anyagvásárlások és az anyagok ellenőrzésének jegyzőkönyve
- Radioaktív termékek vásárlása és ellenőrzésének jegyzőkönyve
- Generátor eluátum aktivitása, a mérés időpontja, ⁹⁹Mo áttörés illetve alumínium-tartalom (ha vizsgálatra kerül)
- Gyógyszerkészítés: gyártási szám, beadott aktivitás és térfogatminőségellenőrzés eredményei,
- felszabadítási jegyzőkönyv
- Labor takarítás és karbantartás
- Berendezés kalibráció és karbantartás
- Szakszemélyzet oktatása
- Radioaktív anyagok szállítási jegyzőkönyve
- Radioaktív szennyezettség monitorozás, hulladékkezelés
- Nem megfelelő termék, illetve olyan esemény, ami nem felel meg a Szabványművelési utasításban előírtaknak.
- Előírt beteg-dózisok (beadott aktivitásmennyiségek)
- Mikrobiológiai monitorozás.

5. FEJEZET: GYÓGYSZERKÉSZÍTÉS ÉS FOLYAMATELLENŐRZÉS

Minden beérkezett anyagot ellenőrizni kell, hogy a szállítmány megfelel-e a rendelésnek. A gyártási számokat és a mennyiségekre vonatkozó adatokat meg kell őrizni. A szállítmány elfogadása előtt vizuális ellenőrzést kell tartani. Ha lehetséges, csak forgalombahozatali engedéllyel rendelkező készítményeket, kiteket használjunk. Az anyagokat csak lejáratí idejükön belül szabad felhasználni.

Radiógyógyszereket csak oly módon szabad elkészíteni, hogy megelőzzük a termékek keresztszennyeződését. Olyan esetekben, amikor a termék felszabadítására/visszautasítására

vonatkozó döntést az összes vizsgálat befejeződése előtt kell meghozni, a folyamatvalidálásnak és a folyamat valamint a környezet paramétereinek monitorozásának különleges jelentősége van.

A ^{99m}Tc -generátor kezelésére vonatkozó alkalmazási előírat, ami kiterjed a generátor eluálására, az elúciós hatásfokra és a generátort minősítő egyéb tesztekre, megtalálható a generátor csomagolásában. Hasonlóan, a kitekre jelzésére is részletes alkalmazási előírat áll rendelkezésre. A gyártók előírásai az adott típusú kittel, generátorral szerzett tapasztalatokon alapulnak. Az alkalmazási előíratnak a nemzeti hatóságok által elfogadottnak kell lennie. A generátorok és kitek helyes kezelésének előfeltétele, hogy az alkalmazási előíratot gondosan elolvassuk és betartsuk. A folyamatokra vonatkozóan az alkalmazási előíratból való bármilyen eltérést validálni és engedélyeztetni kell.

Valamennyi ampulla gumidugóját, beleértve a generátor eluálásához használtakét is fertőtleníteni kell, mielőtt tűt szúrunk bele. A szúrás előtt a fertőtlenítőszernek teljes mértékben el kell párolognia, mert befolyásolhatja a jelzést. Az ampulla és tű ólomvédelmek radioaktív szennyeződéstől való mentességét használat előtt ellenőrizni kell, és használat előtt a külső és belső felületüket 70 %-os etanollal vagy izopropanollal tisztítani kell.

Az aszeptikus folyamatokat validálni kell. Az új személyzetet minősíteni kell a media-fill vizsgálatok végzésében, és a személyzet összes tagját időről időre újra kell minősíteni.

Eluátumok, készítmények szállítása az osztályon belül is csak ólomvédelemmel megengedett, ez a fecskendőkre is vonatkozik.

A személyzet sugárterhelésének minimalizálására megfelelő védelemre és a radioaktív anyagok kezelésének megfelelő tervezettségére van szükség. A generátorral szállított védőtokot mindig használni kell, és a ^{99m}Tc -oldatokat is megfelelő tokokban kell tárolni. Csipeszeket, távfogókat mindig használni kell, ha a ^{99m}Tc -oldatokhoz az ólomvédelmen kívül nyúlunk hozzá, pl. aktivitásméréskor.

Minden konténert, fecskendővédőt azonosítóval kell ellátni, ami tartalmazza a készítmény nevét, az elkészítés idejét, az aktivitását, térfogatát, lejáratát, a radioaktivitás nemzetközi jelét; az aktivitásmennyiséget és a térfogatot az ólomvédelem címkéjére lehet felírni.

6. FEJEZET: MINŐSÉGELLENŐRZÉS

A leggyakrabban használt radiogyógyszerek specifikációja és vizsgálati módszere benne van az Európai Gyógyszerkönyven, vagy más Gyógyszerkönyvekben (BP., USP...). Elfogadható, hogy a

gyógyszerkönyvben lévő valamennyi vizsgálat elvégzésére gyakran nincs lehetőség a termék felszabadítása előtt.

Írásos utasításnak kell lenni, ami részletezi az összes olyan elkészítésre és minőségellenőrzésre vonatkozó adatot, amit figyelembe kell venni a szállításkor. Utasítást kell írni arra nézve is, hogy mit kell tennie a felelős személynek akkor, ha a vizsgálati eredmények nem megfelelőek.

Valamennyi termék-felszabadításkor ellenőrzendő paraméterek:

- Címke helyessége és teljessége
- Össz-radioaktivitás. Minthogy az aktivitás határozza meg a beteg sugárterhelését, valamennyi egyéni adag aktivitását meg kell mérni a beadás előtt. Az aktivitásmérést gondosan kell végezni és dokumentálni.
- Külső megjelenés és a látható szemcséktől való mentesség.

^{99m}Tc - generátorok eluátumának minőségellenőrzési paraméterei:

- ⁹⁹Mo áttörés a generátor első elúciójakor
- Minden eluátum össz-aktivitása
- Az alumínium ionok áttörését azokban az esetekben kell ellenőrizni, ha az alumínium ionok hatással vannak a jelzési reakcióra.

Kitek csak akkor kerülhetnek a gyártótól forgalomba, ha valamennyi előírt minőségellenőrzési vizsgálatot már elvégeztek. Ezáltal az összetétel, kémiai tisztaság, pirogénmentesség (bakteriális endotoxin mentesség), sterilitás, és ahol számít, a szemcseméret a gyártó által garantált. Az alkalmazási előíratban foglaltakat szigorúan be kell tartani a jelzés során. Az ezektől való eltéréseket validálni kell. A jelzési folyamat hatásosságának igazolása a véső aktivitás, a jelzési hatásfok/radiokémiai tisztaság és a szemcse-szennyeződés megállapításával történhet. Egyéb paraméterek, pl. kolloidoknál szemcseméret, sterilitás, pH, izotónia is ellenőrzendő, bizonyos időközönként.

^{99m}Tc-kitek és a jelzett készítmények minőségellenőrzési paraméterei

- Érkezéskor sérülésmentes legyen
- Engedéllyel rendelkező készítmények radiokémiai tisztasága, minden esetben

- Engedéllyel nem rendelkező készítmények: akár végtermékek, akár ilyen kitekből készített termékek vagy házon belül formulázott termékek esetén minden egyes alkalommal az összes vizsgálatot el kell végezni.
- A sterilitást randomszerűen vett mintákból kell ellenőrizni, a radioaktivitás lebomlása után
- A tüdőperfúzióra alkalmazott aggregátumok vagy a kolloidok szemcseméretének ellenőrzése fontos a megfelelő farmakokinetika biztosítása céljából. Fénymikroszkópos vagy membránszűrési módszerek jöhetnek szóba.
- A gyógyszerkészítés és a minőségellenőrzés lehetőleg külön helyiségben történjék.
- Finomskálás pH-papírral mérhető a generátor eluátumok és az ismert nem fiziológiás pH-jú készítmények kémhatása, továbbá az olyan termékeké, melyeknek pH-ját a jelzési folyamat során kell beállítani.

Sterilitás és bakteriális endotoxin tartalom meghatározása

A sterilitásvizsgálat célja annak bizonyítása, hogy a jelzési folyamatban steril terméket kapunk. Ennek gyakorisága az osztály tapasztalataitól függ. Az aseptikus gyártás és osztás folyamata rendszeresen ellenőrizendő, különösen új személyzet esetén. Szokásosan a mintákat hagyják lebomlani és külső, validált ellenőrző laborban vizsgálják meg azokat. Saját sterilitásvizsgálat csak akkor ajánlható, ha az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelő helyiségek és berendezések rendelkezésre állnak.

Pirogén és bakteriális endotoxin tartalmat radiogyógyszereknél rendszeresen nem ellenőriznek. A LAL-teszt hasznos lehet új rendszerek validálásakor, vagy változtatásoknál. Ha a radiogyógyszer készítésénél oszlopon történő tisztítást végeznek, a kész injekció bakteriális endotoxin tartalmát mérni kell. Ekkor a módszert a rutinba való bevezetése előtt validálni kell, és a készítmények csak a bakteriális endotoxin mérés eredménye alapján szabadíthatók fel.

A környezet monitorozása döntő az aseptikus körülmények fenntarthatósága szempontjából. Időközönként kell a mikrobiológiai vizsgálatokat elvégezni. Felületek ellenőrzésére a módszer tamponálás vagy kontaktlemez alkalmazása lehet, levegőtisztaságra pedig kihelyezett táptalaj vagy dinamikus levegőmintavételezés lehet.

Betegekből származó anyagokkal történő gyógyszerkészítés

Ezek aseptikus kezelésére szigorú követelmények vannak megszabva. Minden kiindulási anyagot ellenőrizni kell. Minden anyagot, reagenst, oldatot, ami humán felhasználásra kerül, vizsgálni és dokumentálni kell, hogy specifikációja megfelel-e az előírtaknak. Csak emberi felhasználásra engedélyezett anyagok és reagensek használhatók fel.

Különböző emberektől származó jelzett sejteket csak időben vagy térben elkülönítve szabad elkészíteni, egy helyen egy időben csak egy beteg anyaga lehet jelen.

Elvégzendő vizsgálatok:

- Jelzési hatások meghatározása minden készítmény esetén
- Radiokémiai tisztaság meghatározása, amennyire lehet, a beadás előtt
- A beteg azonosítása, hogy a jelzett anyag biztosan attól a betegtől származzék
- Sejtek életképessége, morfológiája, funkciója a sejttípustól függően, az első három preparálás esetén (azonos reagensekkel, azonos személyzettel).

Házi kit-készítmények

Jól kidolgozott GLP követelményeknek kell megfelelni, ha házi készítésű kiteket alkalmazunk.

7. FEJEZET: VÉGSŐ RADIOGYÓGYSZER KONTROLL ÉS ELFOGADÁSI KRITÉRIUMOK

A felelős személy formális, írásos döntést hoz az elfogadásról, mielőtt a terméket felszabadítja.

Rendes körülmények között a felelős személy nem lehet azonos azzal, aki a preparálást végezte, kivéve, ha nincs más alternatíva.

A felelős személynek jól képzettnek kell lenni, dokumentált kompetenciával.

Írásos utasításnak kell lenni arra az esetre, ha a készítmény nem felel meg az előírtaknak. Az ilyen eseteket ki kell vizsgálni, és intézkedéseket kell hozni, hogy a jövőben ne fordulhassanak elő; továbbá ezt a folyamatot is dokumentálni kell.

A felszabadítási folyamatnak írásban rögzítettnek kell lennie.

Felszabadítás csak akkor történhet, ha

- a termék megfelel a specifikációknak,
- a terméket GRP szerint készítették.

A nem megfelelő termékek visszahívására írásos utasításnak kell lenni és a hibákat, hiányosságokat is írásban kell rögzíteni.

8. FEJEZET: OSZTÁS

- (a) Az egyes betegeknek beadandó dózisokat személyre szabottan kell kimérni, az alkalmazási előíratban foglaltak figyelembe vételével.

- (b) Minden fecskendőt azonosítani kell, legalább a beteg nevének, a készítő nevének, az aktivitásmennyiségnek és idejének megadásával. A címkén a radioaktivitás nemzetközi jelének rajta kell lennie.

9. FEJEZET MÁS HELYEN TÖRTÉNŐ FELHASZNÁLÁS (DISZTRIBÚCIÓ)

Az irányelvek nem tartalmazzak arra vonatkozóan szabályozást, hogy az elkészített radiógyógyszereket a Nukleáris medicina osztályon kívül használnák fel.

Amennyiben ilyen szállításra sor kerülne, a „B.” részben foglaltakat kell követni.

10. FEJEZET: REKLAMÁCIÓKEZELÉS

- (a) A radiógyógyszerekre vonatkozó reklamációkezelést írásos eljárások alapján kell végezni.
- (b) Az eljárásoknak rendelkezést kell tartalmazniuk a panaszoknak a minőségbiztosítási egység általi áttekintésére, illetve olyan kivizsgálás elvégzésére, amely meghatározza a rendellenesség okát.
- (c) Írásos jegyzőkönyvnek kell lenni kifejezetten a radiógyógyszerekre vonatkozó reklamációk részére. A jegyzőkönyvnek tartalmaznia kell a radiógyógyszer nevét és koncentrációját, a gyártási számot, a reklamáló nevét, a reklamáció beérkezésének dátumát, a reklamáció mibenlétét és a reklamációra adott választ. Tartalmaznia kell a vizsgálat és a nyomon követés során felfedett információkat, vagy annak okát, hogy miért nem végeztek kivizsgálást, illetve annak a személynek a nevét, aki így döntött.
- (d) A reklamáció okán visszakerült radiógyógyszert nem szabad újra hasznosítani, hanem meg kell semmisíteni.
- (e) A radiógyógyszerekkel kapcsolatos problémákat közölni kell a gyártóval, a gyógyszerészeti hatósággal és jelenteni kell az EANM Radiógyógyszer Bizottsága bejelentő rendszerén keresztül.

11. FEJEZET: BELSŐ INSPEKCIÓ

A Radiogyógyszer osztályon létrehozott minőségbiztosítási rendszert belső inspekciókkal kell ellenőrizni. A helyiségek belső inspekciójára legalább évente egyszer sort kell keríteni.

Új személyzet értékelésére akkor kerüljön sor, ha túl van az oktatáson és a függetlenül (felügyelő segítség nélkül) végzett munka kezdeti szakaszán. Ezután a személyzet értékelése véletlenszerűen történik.

12. FEJEZET: JEGYZŐKÖNYVEK

- (a) Minden jegyzőkönyvet a radiogyógyszer laborban vagy más helyen úgy kell tárolni, hogy hozzáférhető legyen a hivatalos felelős személyek és a hatóságok inspekcióra jogosult alkalmazottai (inspektorok) számára. Az ilyen jegyzőkönyveknek, beleértve azokat is, amelyeket nem az inspekció alá vont létesítményben tárolnak, olvashatóknak kell lenniük, továbbá úgy kell tárolni azokat, hogy védve legyenek a rongálódástól, ne vesszenek el, és az inspektorok számára hozzáférhetőek legyenek áttekintésre vagy másolat készítésére.
- (b) Minden jelen irányelv alá tartozó jegyzőkönyvet és dokumentációt meg kell őrizni a radiogyógyszer felszabadításától számítva, a törvényi rendelkezésekben megszabott időig.

“B” rész

Az aktuális Helyes Radiológyszerészeti Gyakorlat (cGRPP) irányelvei a pozitronemissziós tomográfia (PET) illetve egyéb helyben készített radiológyszerek esetében.

Fordította: Mikecz Pál

1. FEJEZET: SZEMÉLYZET ÉS ERŐFORRÁSOK

Az adott helynek olyan megfelelő létszámú, képzettségű, szakmai háttérű, rendszeresen oktatót és gyakorlott személyzettel, továbbá olyan erőforrásokkal kell rendelkeznie, amelyek megfelelnek a feladatok teljesítésére, beleértve az alkalmas laboratóriumoknak és a berendezéseknek a meglétét is.

Általános megfontolások

Radiológyszerek elkészítéséért és minőségellenőrzéséért csak képzett személyek lehetnek felelősek, illetve vehetnek részt ebben a tevékenységben. Valamennyi művelet csak felelős személy ellenőrzése mellett végezhető. A radiológyszerek felszabadításáért felelős személyzetnek megfelelő oktatást kell kapnia a minőségügyi rendszerről, a GRPP-ről és az ilyen készítményekkel kapcsolatos hatósági követelményekről.

A személyzet minden tagjának (beleértve takarítókat és a karbantartókat is), akik radioaktív anyagokat kezelnek, ilyen irányú oktatásban kell részesülniük. Különösképpen ismerniük kell a sugárvédelemre vonatkozó részletes információkat, melyeket megfelelő oktatás keretében sajátítanak el.

Minőségbiztosításból a részleg valamennyi dolgozójának kellő oktatást kell kapnia, ami magába foglalja az előállítás, a termék felszabadítás, minőségellenőrzést és analitikai módszereket, a tisztítást, szállítást, a berendezések kalibrálását (különösen az aktivitás mérésére szolgáló berendezéseket), a radiológyszertári munkamódszereket, az egyedi dózisok elkészítését, a dokumentálás módját, a higiéniét és a gyógyszerészeti mikrobiológiát, a mikrobiológiai monitorozás módszereit). Az oktatás tematikáját és a teljesítést igazoló bizonylatokat meg kell őrizni. A felelősségeket a munkaköri leírásban kell meghatározni.

Aszeptikus eljárások

A személyzetnek megfelelően kell alkalmaznia az aszeptikus eljárásokat a radiológyszer injekciók kezelésénél, beleértve a kitek jelzését is. Ez kiterjed a speciális ruhaviseletre, steril kesztyűk, steril

ampullák, steril fecskendők és tűk, steril hígítószer alkalmazására, továbbá a feladatokat jól tervezett módon kell végrehajtani.

Sugárvédelem

Rendszeresen ellenőrzött, elfogadott személyi doziméterekkel szabad csak a sugárzásnak kitett személyzetnek munkát végezni, a leolvasott dózisokat dokumentálni kell. Az ellenőrzést elektronikus doziméterekkel, ujj-doziméterekkel, stb. kell elvégezni. Munka után mind a személyzet, mind a munkaterület esetleges kontaminációját megfelelő berendezéssel ellenőrizni kell. Minden radioaktív szennyeződést azonnal el kell távolítani, illetve a szennyezett területre történő belépést meg kell akadályozni a szennyeződés megfelelő dózisszintre történő lebomlásáig.

2. FEJEZET: MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

(a) Minősbiztosítási egységet (MBE) kell működtetni, amely ellenőrizni tudja az előállítási tevékenységet, és ezáltal biztosítja, hogy a PET radiológyszerek megfelelő minőségben legyenek előállítva.

(b) Az MBE-nek jogosítványokkal kell rendelkeznie az összetevők, tartályok, zárókupakok, gyártási csomagoló anyagok, címkék és a késztermékek vizsgálatára, elfogadására és visszautasítására, hogy biztosíthassa a PET radiológyszerek identitását, koncentrációját, minőségét valamint a tisztaságát befolyásoló specifikációk és eljárások megfelelőségét.

(c) Az MBE-nek jogosultnak kell lennie elfogadni, illetve visszautasítani eljárásokat és specifikációkat. Bármilyen változtatást tegyen a specifikációkban, módszerben, folyamatban vagy eljárásban, amely befolyásolhatja a PET radiológyszerek azonosságát, koncentrációját, minőségét vagy tisztaságát, mielőtt azok bevezetésre kerülnek. A változtatások bevezetése után döntenie kell a validáció megismétlésének szükségességéről.

(d) Az MBE szintén jogosult átvizsgálni az előállítás dokumentációját és eldönteni, történt-e hiba az előállítás során. Ha hiba fordult elő vagy egy termelési sorozat, vagy annak valamelyik összetevője nem felelt meg az előírt specifikációnak, az MBE-nek biztosítani kell a hibák, illetve eltérések okainak kivizsgálását, illetve azt, hogy erre vonatkozóan a javító intézkedések megtörténjenek.

(e) Annak biztosítására, hogy a PET radiógyógyszerek előállításában résztvevő összes személy tisztában legyen az MBE hatáskörével, az egység hatáskörét és az általuk követett eljárásokat írásban kell rögzíteni.

3. FEJEZET: HELYISÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

(a) Megfelelő helyiségeket kell biztosítani a berendezések és anyagok rendeltetésszerű használatához, az összecszerelődések megakadályozásához, illetve az eszközök és a termék személyzet, illetve környezeti hatások által történő szennyeződések elkerülésére, amelyek valószínűleg károsan befolyásolják a végtermék minőségét. Kis PET központokban ugyanazt a helyiséget több célra is lehet használni, illetve az előállítás (radiokémiai szintézis), a laboratóriumi vizsgálatok (minőség ellenőrzés) a felszabadított komponensek tárolása, beleértve a konténereket és záró eszközöket, történhetnek ugyanabban a helyiségben.

(b) Az aszeptikus munkaterületnek megfelelőnek kell lennie a steril PET radiógyógyszerek előállításához. Az aszeptikus előállító területek levegőjének minőségét megfelelően szabályozni kell a mikroorganizmusok és részecskék számának minimalizálása céljából. Az előállítás és a tesztelés kritikus lépéseit, amelyek exponálják a PET radiógyógyszereket vagy a tároló edény, illetve a lezáró dugó steril felületeit a környezet felé aszeptikus munkahelyen kell végezni. „A” besorolási környezetben (pl. lamináris levegő áramoltatású fülke vagy izolátor). Az „A” besorolási munkahelyet „C” besorolású térbe kell helyezni, amely lehet „D” besorolású környezetben további zsilipek és ruhacsere nélkül, ha szigorú munkarendet követnek.

Az aszeptikus műveleteket a következő példák szemléltetik: (1) a PET radiógyógyszer steril szűrésére szolgáló steril komponensek (fecskendő, tű, szűrő, ampulla) aszeptikus összeállítása (2) sterilizálás tesztre szolgáló próbák készítése, (3) a kész PET radiógyógyszer sterilitás vizsgálata.

Munkarend:

- Az aszeptikus munkaterületeket egyenlő időközönként tisztítani és fertőtleníteni kell.
- A munkahelyet és a személyzetet mikrobiológiai monitorozásnak kell alávetni az aszeptikus műveletek közben, illetve közvetlenül utána.
- A steril komponensek összeszerelését úgy kell időzíteni, hogy abban az időben más személy ne jöhessen be a helyiségbe.
- A lamináris levegő árammal ellátott aszeptikus munkahelyeken a minimálisra kell csökkenteni az ott lévő eszközök számát, amelyek jelentős mértékben akadályozhatják a lamináris áramlást.

- Az aszeptikus munkahelyen aszeptikus munkát végző operátorok az erre a célra rendszeresített, köpenyt, steril alkarvédőt és steril kesztyűt kötelesek viselni. Orr és szájvédő maszk alkalmazása javasolt, amikor aszeptikus műveleteket izolátoron kívül végeznek. A nem steril eszközök felületét (kémcsőtartó, fecskendők és szűrők csomagolása) közvetlenül azelőtt kell fertőtleníteni, hogy steril térbe helyezzük.

(c) Az összes berendezés, amely befolyásolja a PET radiógyógyszerek minőségét és tisztaságát, valamint nem megfelelő használat, illetve karbantartás miatt hibás vagy nem megbízható vizsgálati eredményeket ad:

- tisztaságáról gondoskodni kell;
- meg kell, hogy feleljen az előírt célaknak.
- megfelelő kell telepítést és beüzemelését, karbantartást igényel.

Ezeknek, a berendezéseknek képesnek kell lenniük ismétlődő és megbízható eredményt adni. A műszerekkel kapcsolatos összes tevékenységet dokumentálni kell.

(d) A berendezéseket úgy kell megépíteni, hogy azok a felületek, amelyek érintkeznek a radiógyógyszerek összetevőivel, segédanyagaival vagy magával a radiógyógyszerrel, ne legyenek reaktívak, additívak vagy adszorbeálóak és ez által ne befolyásolhassák az radiógyógyszerek minőségét.

(e) Az új készülékeket kvalifikálni kell.

(f) Az előállító eszközök tisztítását és kalibrációját validálni kell.

(g) g. A tisztítást, kalibrálást és karbantartást megfelelő időközönként el kell végezni, és megfelelően dokumentálni kell.

4. FEJEZET: DOKUMENTÁCIÓ

(a) Írásbeli utasításokat kell készíteni, és folyamatosan karbantartani a radiógyógyszer alapanyagok, tartályok és záró eszközök

- beérkezéséről,
- karanténban való tárolásáról,
- felszabadításáról,
- azonosításáról,

- tárolásáról,

- reprezentatív mintáinak ellenőrzéséről, elfogadásáról, illetve visszautasításáról.

(b) Az alapanyagok, tartályok és dugók azonosításáról, koncentrációjáról, minőségéről és tisztaságáról megfelelő írásos specifikációt kell készíteni.

(c) Az alapanyagok, tartályok és dugók minden beérkező sarzsát azonosítani kell, és meg kell állapítani, hogy megfelelnek-e a specifikációknak. Amelyik sarzs nem felel meg a specifikációnak, beleértve a lejáratidőt (ha alkalmazni kell) vagy még nem lett felszabadítva, nem használható fel a PET radiógyógyszerek gyártásában. Az alapanyagok, tartályok, dugók minden sarzsából reprezentatív mintát kell venni és megvizsgálni, hogy megfelelnek-e az írásos specifikációjuknak. Az ilyen vizsgálatot lehet helyettesíteni a beszállító műbizonylatával, ha a beszállító teszt eredményeinek megbízhatósága bizonyított. A PET Centrumnak minden alapanyag sarzs azonosítását el kell végeznie és minden tartály, záró eszköz sarzsot vizuálisan azonosítani kell.

(d) Az alapanyagokat, tartályokat és dugókat olyan módon kell tárolni, hogy ne léphessen fel szennyeződés, keveredés, minőségromlás és a tárolás módja biztosítsa, hogy ezek az anyagok a felhasználás céljára megfelelőek maradjanak.

(e) Az alap és segédanyagok tartályok és záró eszközök minden szállítmányáról és minden sarzsáról olyan bizonylatot kell készíteni és megőrizni, amely tartalmazza:

- az azonosítást,
- minden szállítmány mennyiségét,
- a szállító nevét és a sarzs számot,
- a beérkezés dátumát,
- az esetlegesen elvégzett tesztek eredményeit,
- a visszautasított anyagokra vonatkozó rendelkezéseket,
- és a lejáratidőt.

5. FEJEZET: GYÁRTÁS ÉS FOLYAMAT ELLENŐRZÉSEK

(a) A gyártás és a folyamat ellenőrzéseknek biztosítani kell a PET radiógyógyszerek minőségi követelményeknek következetesen megfelelő előállítását.

(b) A gyártás és a folyamat ellenőrzések magukba kell, hogy foglalják:

- a gyártás és folyamat ellenőrzési eljárások leírását
- a törzs és a sarzs gyártási és ellenőrzési bizonylatokat
- a gyártás folyamatának és ellenőrzésének validálását

(c) A gyártási és folyamat ellenőrzések írásos protokolljának tartalmaznia kell a törzs gyártási és ellenőrzési bizonylatot, amely dokumentálja a gyártási folyamat összes lépését. A protokolloknak biztosítaniuk és dokumentálniuk kell, hogy a folyamat kulcs paraméterei ellenőrzöttek legyenek, és az előírástól való eltérések dokumentáltak és megindokoltak legyenek. A törzs gyártási és ellenőrzési bizonylatoknak a következőket kell tartalmazniuk:

- (1) A PET radiógyógyszer neve, teljes aktivitása és térfogata
- (2) Az összes aktív összetevő neve és tömege vagy más mért mennyisége és információ a dózis egység teljes tömegéről, vagy más mért mennyiségéről.
- (3) Az összetevők teljes listája megfelelő neveket vagy kódokat alkalmazva
- (4) Minden összetevő tömege vagy más mért mennyisége, azonos mérőeszköz használata mellett. Az összetevők mennyisége kis mértékben változhat, ha ezeket a törzs gyártási, és ellenőrzési bizonylatban megindokolták.
- (5) Az előállítási hozam értéke, amely mellett fel kell tüntetni az elfogadható maximális és minimális határértéket, amelyeken kívül eső érték esetén kivizsgálás szükséges.
- (6) Teljes gyártási és ellenőrzési utasítás, mintavételi és minőségellenőrzési eljárások, specifikációk, különleges megjegyzések és követendő óvatossági rendszabályok
- (7) A radiógyógyszerek tartályainak, záró eszközeinek és csomagoló anyagainak leírása és mindegyik címkéről minta illetve másolat.

(d) Minden PET radiógyógyszer sarzs előállításánál egyedi sarzs gyártási és ellenőrzési bizonylatot kell készíteni. A sarzs előállítási bizonylatnak számmal vagy egyéb egyedi azonosítóval kell azonosítania az éppen előállított sarzsot, és tartalmaznia kell a felhasznált eszközöket, az előállítás összes lépését (amelyet a megfelelő törzs gyártási vagy ellenőrzési lapból vesznek), az összetevők aktuálisan felhasznált mennyiségeit, időpontokat, minőségvizsgálati eredményeket, címkéket, és az elvégzett műveletet vagy kivizsgálást végző személyek nevét (iniciálé vagy aláírás).

(e) A gyártó és letöltő helyek, valamint a berendezések tisztaságát és megfelelőségét közvetlenül a használat előtt ellenőrizni kell. Az ellenőrzést dokumentálni kell.

(f) A folyamat ellenőrzésbe bele kell foglalni a folyamatban résztvevő anyagok ellenőrzését, hogy az anyagok visszatartása biztosított legyen, amíg a szükséges tesztek illetve felülvizsgálatok be nem fejeződnek, vagy a szükséges jóváhagyások meg nem érkeznek, és dokumentálva nem lettek.

(g) Az aszeptikus gyártás és steril szűrés mikrobiológiai ellenőrzése: A legtöbb PET radiogyógyszert intravénás injektlás céljára készítek aszeptikus gyártás folyamán. Az aszeptikus gyártás célja, hogy a termék ne tartalmazzon mikroorganizmusokat és toxikus mikrobiológiai melléktermékeket, nevezetesen bakteriális endotoxinokat. Az aszeptikus technika használata és az összetevők mikrobiológiai szennyeződésének kontrollja megelőzheti a PET gyógyszerek mikrobiológiai és endotoxin kontaminációját. A PET gyógyszerek aszeptikus előállítása magába kell, hogy foglalja a releváns összetevők mikrobiológiai kontrollját.

A megfelelő szállító és jó minőségű anyagok kiválasztása effektíven csökkenti a mikrobiológiai kontamináció esélyét. Azokat az összetevőket, amelyek tárolás közben elősegítik a mikroorganizmusok fejlődését ellenőrzött körülmények között kell tartani, és rendszeres időközönként vizsgálni kell a mikrobiológiai kontaminációt.

Csak az arra kiképzett személyzet végezhet aszeptikus gyártást. Az aszeptikus gyártást végző személyzetet, a gyártást szimuláló média feltöltés használatával kell minősíteni.

A PET radiogyógyszerek aszeptikus gyártása normál esetben – de nem kizárólag - a következőkből áll:

- (1) A tartály és záró rendszer (fecskendő, tű, szűrő és ampulla) aszeptikus összeállítása és
- (2) A PET radiogyógyszerek steril szűrése.

A leendő kezelők aszeptikus munkára való alkalmasságát az aktuális radiogyógyszer helyett média feltöltést alkalmazó folyamat lefuttatásával lehet minősíteni. Egy kezelő 3 sikeres média feltöltéses folyamat után nyilvánítható e munkára alkalmasnak. Mindegyik kezelőt időnként újra kell minősíteni.

Még ha mindent meg is tettek a mikrobiológiai szennyeződések minimalizálására, a gyógyszer addig nem minősül sterilnek, amíg át nem esik sterilizáló szűrésen. A PET centrumok általában alkalmazhatnak kereskedelmi forgalomban kapható, elősterilizált szűrőket ezen oldatok sterilizálására, feltéve, hogy a szállító megbízhatóságáról meggyőződtek, a szűrő bizonylattel igazoltan kompatibilis a termékkel, és megfelel az elfogadhatósági követelményeknek.

A membrán szűrők integritás vizsgálatát szűrés után el kell végezni, hogy megbizonyosodjanak a szűrő specifikáció szerinti megfelelőségéről. Nyomás visszatartási vagy buborék próbák elvégzésével lehet elérni annak megállapítását, hogy a szűrő nem sérült-e a használat előtt illetve alatt.

A környezeti monitorozás kritikus az aszeptikus körülmények fenntartásában. Az aszeptikus munkahelyeket rendszeres időközönként mikrobiológiai ellenőrzésnek kell alávetni. A felületek ellenőrzésére törlést, kontakttányérokat, a levegő ellenőrzésére ülepítő tányérokat és dinamikus levegő mintavevőket kell alkalmazni.

(h) Minden PET radiógyógyszer előállítását validálni kell alaposan kidolgozott protokollok alapján, és a minőségbiztosítási csoportnak jóvá kell hagynia mind a validálási protokollt, mind az egyes validálási folyamatok eredményét. A validálási folyamatokat és eredményeket dokumentálni kell. A dokumentálásnak tartalmaznia kell a dátumot és a validálást jóváhagyó személy aláírását, a monitorozási és ellenőrzési módszereket és adatokat, valamint a főbb validált berendezéseket.

(i) A PET radiógyógyszerek előállítását követően egy éves időtartamig egy mintát meg kell őrizni a lehetséges ismételt minőség ellenőrzés céljára.

6. FEJEZET: LABORATÓRIUMI ELLENŐRZÉSEK

I—Laboratóriumi követelmények

(a) Minden laboratóriumnak - amely rendszeresen vizsgál összetevőket, segédanyagokat és kész radiógyógyszereket – rendelkeznie kell írásos protokollokkal a vizsgálatok végzési módjáról és a vizsgálati eredmények dokumentálásáról, amelyek betartása kötelező.

(b) Minden laboratórium rendelkeznie kell tudományosan megalapozott mintavételi és vizsgálati eljárásokkal, amelyeknek biztosítják, hogy az összetevők, a radiógyógyszer tartályok, és záró elemek, segédanyagok és PET radiógyógyszerek megfeleljenek a vonatkozó előírásoknak. Ide kell érteni az azonosításra, koncentrációra, minőségre és tisztaságra vonatkozó előírásokat, amennyiben ezek léteznek.

(c) A laboratóriumi analitikai módszereknek alkalmasnak kell lenniük a kívánt feladatra, ami megfelelő érzékenységet, specificitást, pontosságot és reprodukálhatóságot feltételez. Alternatív vizsgálati módszerek abban az esetben alkalmazhatóak, ha a PET centrum bebizonyította, hogy azok

legalább egyenértékűek a hivatalos módszerrel. Az analitikai eljárásokat validálni kell, ha nem egyeznek meg a gyógyszerkönyvi módszerrel.

(d) A vizsgálati műveletekben alkalmazott reagensek, oldatok és eszközök azonosítását, tisztaságát és minőségét megfelelően ellenőrizni kell. Minden elkészített oldatot az azonosítást és összetételt feltüntető címkével kell ellátni.

(e) Minden vizsgálathoz alkalmazott berendezésnek meg kell felelni az előírt célnak, és képesnek kell lennie validált eredmények szolgáltatására.

(f) Minden laboratóriumnak írásban lefektetett eljárásokat kell alkalmaznia, hogy biztosítsa a műszerek rutinszerű kalibrálását, felülvizsgálatát, és karbantartását, valamint ezek dokumentációját.

(g) Minden PET radiogyógyszer előállításban érdekelt laboratóriumnak az alábbiak szerinti komplett nyilvántartást kell vezetnie az elvégzett összes vizsgálatról, annak érdekében, hogy biztosítsa a vizsgálatokra és elemzésekre vonatkozó specifikációk és szabványok betartását. A nyilvántartásnak a következőket kell tartalmaznia:

(1) A beérkezett minta leírása, beleértve annak származási helyét, sarzs vagy sorozat számát, a mintavétel napját és idejét, a beérkezés idejét és mennyiségét.

(2) A minta vizsgálatára alkalmazott módszerek leírása, feljegyzés a tesztekhez kapcsolódó összes számításról, és a vizsgálathoz felhasznált minta tömege vagy egyéb mennyisége

(3) A vizsgálatok során kapott eredményeket tartalmazó jegyzőkönyv, amely tartalmazza a mérőműszerek által készített grafikonokat, táblázatokat, spektrumokat. Ezeket megfelelő módon azonosítani kell megmutatva, hogy melyik összetevőre, segédanyagra vagy radiogyógyszerre vonatkoznak.

(4) Kimutatás a vizsgálatok eredményeiről, annak megjelölésével, hogy ezek hogyan viszonyulnak az elfogadhatósági követelményekhez.

(5) A folyamatleírástól való eltérést dokumentálni és indokolni kell. Minden specifikáción kívül eső eredmény okát ki kell vizsgálni, és azt dokumentálni kell.

(6) A vizsgálatot végző személy kézjegye, vagy aláírása, valamint a vizsgálat dátuma.

II-- A PET radiogyógyszerek stabilitása a lejárat idő végéig

(a) A PET radiogyógyszerek stabilitási jellemzőit írásban rögzített protokoll szerint kell végezni. A stabilitási protokollnak tartalmaznia kell a megfelelő tárolási körülményeket, valamint megbízható, értelemszerű és specifikus vizsgálati módszereket.

(b) Az ily módon végrehajtott stabilitási vizsgálatok eredményét dokumentálni kell, és fel kell használni az optimális tárolási körülmények, és a lejáratí idő meghatározásában. Legalább három előállítási termékét kell vizsgálni a PET radiogyógyszer címkén szereplő eltarthatósági idő végén.

7. FEJEZET: A KÉSZ RADIOGYÓGYSZER ELLENŐRZÉSE ÉS AZ ELFOGADÁSI KRITÉRIUMOK

I-- A kész PET radiogyógyszerek ellenőrzése és elfogadási kritériumai

(a) Elfogadási kritériumokat kell megállapítani, amelyek tartalmazzák a radiogyógyszer azonosítását, koncentrációját, minőségét, tisztaságát, és ha alkalmazható, sterilitását. Felszabadítás előtt a PET radiogyógyszerek minden sarzsának meg kell felelnie az elfogadott elfogadási feltételeknek, a sterilitást kivéve.

(b) A sterilitás tesztet nem kell befejezni a felszabadítás előtt, de amint lehetőség van rá, az előállítás után azonnal meg kell kezdeni. Ha a termék nem bizonyul sterilnek, az eredményeket, a megfelelő ajánlásokkal és követési útmutatókkal, haladéktalanul közölni kell az összes felhasználóval. Ezen kívül a PET radiogyógyszert felíró orvost is értesíteni kell. Ezeket az értesítéseket dokumentálni kell.

(c) Felszabadítás előtt minden PET radiogyógyszert meg kell vizsgálni, hogy meg felelnek-e az előírt követelményeknek. A vizsgálati módszerek pontosságát, érzékenységét, specifitását és reprodukálhatóságát dokumentálni kell.

(d) A PET radiogyógyszereket nem lehet felszabadítani, amíg:

- (1) A szükséges laboratóriumi vizsgálatok be nem fejeződtek;
- (2) Az összetartozó laboratóriumi eredmények és dokumentumok át nem lettek nézve;
- (3) A felszabadítás engedélyezve nem lett a kinevezett, meghatalmazott személy dátumozott aláírásával;
- (4) Sok esetben lehetőség van termék felszabadításának standard eljárásának megváltoztatására. Például a szállítás szoros határideje indokolhatja a termék előzetes felszabadítását, mielőtt az összes vizsgálat és értékelés befejeződött volna. A sterilitás és a pirogenitás vizsgálatán kívül az összes többi vizsgálatnak folynia vagy befejeződnie kell a szállítás vagy

kiosztás ideje alatt. Ezeknek a vizsgálatoknak be kell fejeződnie a humán alkalmazásra történő végleges felszabadítás előtt. Amikor megállapították, hogy az összes elfogadási feltétel teljesült, a PET centrum értesíti erről a fogadó intézményeket, ami után a páciensek megkaphatják az előírt dózist. Hatékony eljárási módoknak kell létezniük az azonnali értesítésre abban az esetben, ha a specifikációtól eltérő eredményeket kapnak. Az ilyen radiológyszer sorsát dokumentálni kell.

(e) Azokat a termékeket, amelyek nem felelnek meg az elfogadási feltételeknek vissza kell utasítani. Megfelelő reprocesszálást esetlegesen engedélyezni lehet. Ha reprocesszálás történik, azt előre elfogadott protokoll szerint kell végezni (lásd: Gyártás és folyamat ellenőrzés), és a készterméknek felszabadítás előtt meg kell felelnie az elfogadási kritériumoknak.

II-- Tennivalók, ha egy PET radiológyszer sarzs nem felel meg az elfogadási követelményeknek

(a) Ha a PET radiológyszerek egy sarzs nem elégíti ki az elfogadási követelményeket, akkor azt a terméket jól láthatóan meg kell jelölni, és elkülöníteni a téves felhasználás megakadályozása céljából, valamint értesíteni kell a minőségbiztosítási egységet. Rendelkezni kell a nem megfelelő termékek létrejöttének okaira vonatkozó felülvizsgálati protokollokkal, és követni kell az abban foglaltakat. Az ilyen vizsgálatok kiterjednek a folyamatok felülvizsgálatra, műveletekre, bizonylatokra, reklamációkra, és minden egyéb, a nem megfelelő terméket érintő információforrásra.

(b) Az elfogadási kritériumoknak nem megfelelő PET radiológyszerekkel kapcsolatos összes vizsgálatot dokumentálni kell, és fel kell jegyezni, hogy mi történt a visszautasított PET radiológyszerekkel.

(c) A felfedett hibákat ki kell javítani a nem megfelelő termék vagy egyéb minőségi probléma újbóli előfordulásának megakadályozására.

8. FEJEZET: CÍMKÉZÉS ÉS CSOMAGOLÁS

(a) A csomagoló és szállító konténereket úgy kell megtervezni és elkészíteni, hogy azok védjék a terméket a változástól vagy károsodástól a tárolás, szállítás, kezelés és használat előírt körülményei között.

(b) Minden PET radiogyógyszer címkéjének tartalmaznia kell a termék nevét, koncentrációját, sarzs számát vagy egyedi azonosítóját, a készítés napját és idejét, és a megfelelő stabilitási vizsgálatokkal meghatározott lejárati időt.

(c) A címkének olvashatónak kell lennie, és maradnia a tárolás, szállítás, kezelés és használat előírt körülményei között.

(d) A címkézést és a csomagolást ellenőrizni kell, nehogy jelölési vagy termékkeveredés történjen.

(e) A címkéken szereplő adatoknak szerepelnie kell a sarzs bizonylatokban.

9. FEJEZET: ELOSZTÁS, DISZTRIBÚCIÓ

(a) Olyan eljárásokat kell alkalmazni a PET radiogyógyszerek disztribúciójánál, amelyek biztosítják

- hogy csak a felszabadított termékek kerüljenek felhasználásra,
- hogy a receptek (ha van ilyen) helyes kitöltése ellenőrizve legyen,
- és a szállítás ne okozzon kedvezőtlen hatást a PET radiogyógyszer minőségére, tisztaságára és azonosságára

(b) A PET radiogyógyszerek szállítási dokumentumait úgy kell elkészíteni, hogy azok az alábbiakat tartalmazzák, vagy hivatkozzanak rájuk:

- (1) A PET radiogyógyszert kapó szervezeti egység neve és címe;
- (2) A PET radiogyógyszer megnevezése és mennyisége;
- (3) A recept azonosítása, ha van ilyen, és valamilyen ellenőrző szám
- (4) A szállítás napja és ideje

10. FEJEZET: REKLAMÁCIÓKEZELÉS

(a) A PET radiogyógyszerekre vonatkozó reklamációkezelést írásban rögzített eljárások alapján kell végezni.

(b) Az eljárásoknak rendelkezniük kell a panaszok a minőségbiztosítási egység általi áttekintéséről, illetve olyan kivizsgálás elvégzéséről, amely meghatározza a rendellenesség okát.

- (c) Írásos jegyzőkönyvet kell készíteni kifejezetten a radiogyógyszerekre vonatkozó reklamációk részére. A jegyzőkönyvnek tartalmaznia kell a radiogyógyszer nevét és koncentrációját, a gyártási számot, a reklamáló nevét, a reklamáció beérkezésének dátumát, a reklamáció mibenlétét és a reklamációra adott választ. Tartalmaznia kell a vizsgálat és a nyomon követés során felfedezett információkat, vagy annak okát, hogy miért nem végeztek kivizsgálást, illetve annak a személynek a nevét, aki így döntött.
- (d) A reklamáció okán visszakerült PET radiogyógyszert nem szabad újra hasznosítani, hanem meg kell semmisíteni.

11. FEJEZET: BELSŐ INSPEKCIÓ

A Radiogyógyszer osztályon létrehozott minőségbiztosítási rendszert belső inspekciókkal kell ellenőrizni. A helyiségek belső inspekciójára legalább évente kétszer sort kell keríteni.

Belső személyi ellenőrzést kell végezni, ha egy új dolgozó betanulás után egy ideig már önállóan dolgozott. Ezután a személyzetet véletlen-szerűen kell ellenőrizni.

12. FEJEZET: JEGYZŐKÖNYVEK

- (a) Minden jegyzőkönyvet a PET centrumban vagy más helyen úgy kell tárolni, hogy hozzáférhető legyen a hivatalos felelős személyek és a hatóságok inspekcióra jogosult alkalmazottai (inspektorok) számára. Az ilyen jegyzőkönyveknek, beleértve azokat is, amelyeket nem az inspekció alá vont intézményben tárolnak, olvashatóknak kell lenniük, továbbá úgy kell tárolni azokat, hogy védve legyenek a rongálódástól, ne vesszenek el, és az inspektorok számára hozzáférhetőek legyenek áttekintésre vagy másolat készítésére.
- (b) Minden jelen irányelv alá tartozó jegyzőkönyvet és dokumentációt meg kell őrizni a radiogyógyszer felszabadításától számítva, a törvényi rendelkezésekben megszabott időig.