



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 3: Fabricación de radiofármacos

Histórico del documento	Fecha
Lanzamiento para consulta pública	Diciembre 2006
Fecha límite para comentarios	Marzo 2007
Acordado por el grupo de trabajo de inspectores GMP/GDP	Diciembre 2007
Adoptado por la Comisión Europea	Agosto 2008
Fecha límite para entrada en vigor	1 de marzo de 2009

El anexo ha sido revisado de acuerdo con las nuevas exigencias de las NCF para sustancias activas utilizadas como materiales de partida (parte II de las NCF) y actualizado en todos los aspectos relevantes de las NCF aplicables a los radiofármacos.

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Principio.

La fabricación de radiofármacos debe realizarse de acuerdo con los principios recogidos en las Partes I y II de la Guía de Normas de Correcta Fabricación. Este anexo recoge, en concreto, algunas de las prácticas, que pueden ser específicas para los radiofármacos.

- Nota i. A menos que lo exija la normativa nacional, esta directriz no incluye la preparación extemporánea de radiofármacos en unidades de radiofarmacia (hospitales o ciertas oficinas de farmacia) a partir de generadores de radionucleidos, radionucleidos precursores y equipos reactivos que dispongan de una autorización de comercialización.
- Nota ii. De acuerdo con la normativa sobre protección radiológica, debe garantizarse que cualquier exposición médica esté bajo la responsabilidad clínica de un profesional. En la práctica de la Medicina Nuclear (procedimientos diagnósticos y terapéuticos) deberá disponerse de un especialista en Radiofísica Hospitalaria.
- Nota iii. Este anexo también es de aplicación a los radiofármacos empleados en los ensayos clínicos.
- Nota iv. El transporte de los radiofármacos está regulado por la Organización Internacional de Energía Atómica, OIEA, y la normativa sobre protección radiológica.
- Nota v. Existen otros métodos aceptables, además de los descritos en este anexo, que permiten alcanzar los principios de Garantía de Calidad. Cualquier otro método que se utilice deberá estar validado y deberá proporcionar un nivel de Garantía de Calidad al menos equivalente al establecido en este anexo.

Introducción.

1. La fabricación y la manipulación de los radiofármacos son potencialmente peligrosas. El nivel de riesgo depende del tipo de radiación, de la energía de la radiación y del periodo de semidesintegración de los isótopos radiactivos. Hay que prestar especial atención a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de los contaminantes de radionucleidos y a la eliminación de los residuos.
2. Debido al corto periodo de validez de sus radionucleidos, algunos radiofármacos pueden liberarse al mercado antes de que se completen todos los análisis de control de calidad. En este caso, es fundamental que exista una descripción precisa y detallada de todo el procedimiento de liberación, incluidas las responsabilidades del personal implicado y una continua evaluación de la eficacia del sistema de garantía de calidad.

3. Esta directriz se aplica a los procedimientos de fabricación utilizados por los fabricantes industriales, Centros/Institutos de Medicina Nuclear y Centros de Tomografía por Emisión de Positrones (en adelante, Centros PET) para la producción y control de calidad de los siguientes tipos de productos:

- radiofármacos;
- radiofármacos emisores de positrones (radiofármacos PET);
- radionucleidos precursores para la producción de radiofármacos;
- generadores de radionucleidos;

Tipo de fabricación	No NCF*	NCF, partes II y I (en aumento) incluyendo los anexos pertinentes			
Radiofármacos Radiofármacos PET Radionucleidos precursores	Producción Reactor/Ciclotrón	Síntesis química	Etapas de purificación	Procesado, formulación y dispensación	Aséptico o Esterilización terminal
Generadores de radionucleidos	Producción Reactor/Ciclotrón	Procesado			

*la diana y el sistema de transferencia desde el ciclotrón a la celda de síntesis pueden considerarse como la primera etapa en la fabricación de la sustancia activa.

4. La fabricación del radiofármaco final debe describir y justificar los pasos necesarios para la fabricación de la sustancia activa y del producto terminado y qué parte de las NCF (I ó II) son de aplicación al proceso o a las etapas de fabricación específicos.
5. La preparación de radiofármacos implica el cumplimiento de la normativa vigente sobre protección radiológica.
6. Los radiofármacos de administración parenteral deben cumplir los requisitos de esterilidad (exigidos a los productos parenterales) y, cuando proceda, las condiciones asépticas de trabajo para la fabricación de medicamentos estériles descritas en el Anexo 1 de la presente Guía.
7. Las especificaciones y los procedimientos de los ensayos de control de calidad de la mayoría de los radiofármacos se especifican en la Farmacopea Europea o en su autorización de comercialización.

Ensayos clínicos

8. Los radiofármacos destinados a su utilización en ensayos clínicos como medicamentos en investigación deben fabricarse cumpliendo, además, los principios del Anexo 13 de la presente Guía.

Garantía de calidad.

9. La garantía de calidad es aún de mayor importancia en la fabricación de radiofármacos, debido a sus características particulares, como son los pequeños volúmenes producidos y, en determinados casos, la necesidad de administrar el producto antes de que todos los análisis se hayan llevado a cabo.
10. Al igual que el resto de los productos farmacéuticos, los productos han de estar correctamente protegidos frente a la contaminación y la contaminación cruzada. Sin embargo, el medio ambiente y los trabajadores han de estar también protegidos contra las radiaciones. Esto hace que el papel de un sistema de garantía de calidad eficaz sea de suma importancia.
11. Es importante registrar y evaluar rigurosamente los datos generados durante el control de las instalaciones y de los procesos como parte del proceso de liberación del producto.
12. Los principios de cualificación y de validación también han de aplicarse a la fabricación de radiofármacos. El alcance de la cualificación y de la validación se ha de determinar en base a una gestión de riesgos que combine las normas de correcta fabricación y sobre protección radiológica.

Personal.

13. Todas las actividades de fabricación deben realizarse bajo la responsabilidad de personal con competencia adicional en materia de protección contra la radiación. El personal implicado en la producción, el control analítico o la liberación de radiofármacos deberá estar formado adecuadamente en los aspectos específicos del sistema de gestión de calidad de los radiofármacos. La persona cualificada será el responsable global en la liberación de los productos.
14. Todo el personal (incluido el de mantenimiento y limpieza) que trabaje en las áreas donde los productos radioactivos se fabriquen deberán recibir formación adicional específica para estos tipos de procedimientos y productos.
15. Cuando las instalaciones de producción sean compartidas con instituciones de investigación, el personal de investigación debe estar formado adecuadamente en las Normas de Correcta Fabricación y el responsable de Garantía de Calidad debe revisar y aprobar las actividades de investigación para garantizar que no presentan ningún peligro para la fabricación de radiofármacos.

Locales y equipos.

General

16. Los productos radioactivos han de fabricarse en áreas controladas (control ambiental y radioactivo). Todas las etapas de la fabricación han de realizarse en instalaciones dedicadas a radiofármacos con un sistema de contención.
17. Deben establecerse e implantarse medidas para evitar la contaminación cruzada procedente del personal, materiales, radionucleidos, etc. Cuando sea necesario se emplearán equipos cerrados o que dispongan de un sistema de contención. En caso de que se empleen equipos abiertos o cuando los equipos cerrados se abran, se adoptarán las precauciones necesarias con el fin de minimizar el riesgo de contaminación. La evaluación del riesgo deberá demostrar que el nivel de limpieza ambiental propuesto es el adecuado para el tipo de producto que se está fabricando.
18. El acceso a las áreas de producción se hará a través de los vestuarios y será restringido al personal autorizado.
19. Se debe controlar la radioactividad y la calidad microbiológica y de partículas en las estaciones de trabajo y su entorno, de acuerdo con lo establecido durante la cualificación de la ejecución del proceso (CP).
20. Deben existir programas de mantenimiento preventivo, cualificación y calibración, que garanticen que todos los locales y equipos empleados en la fabricación de radiofármacos son adecuados y están cualificados. Estas actividades serán realizadas por personal competente y se mantendrán los registros y anotaciones de las mismas.
21. Deben adoptarse las precauciones necesarias para evitar contaminación radioactiva en la instalación. Deben ponerse en marcha los controles pertinentes que permitan detectar la contaminación radioactiva, bien directamente mediante la utilización de detectores de radiación o indirectamente mediante muestreos de superficie rutinarios.
22. Los equipos han de construirse de manera que las superficies en contacto con los productos no reaccionen con los mismos, ni absorban o añadan sustancias, que puedan alterar la calidad de los radiofármacos.
23. No se recirculará el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos a no ser que esté justificado. Se diseñarán las salidas de aire de forma que se minimice la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos y se adoptarán las medidas adecuadas para proteger las áreas controladas de la contaminación microbiana y por partículas.
24. Para contener las partículas radioactivas, puede ser necesario mantener una presión de aire menor en los lugares donde se exponen los productos que en las zonas circundantes. No obstante, siempre hay que proteger al producto de la contaminación ambiental, lo cual puede conseguirse utilizando, por ejemplo, tecnologías de barrera o esclusas que actúen como sumideros de presión.

Producción estéril.

25. Los radiofármacos estériles pueden obtenerse mediante fabricación aséptica o por esterilización terminal. En todo caso, las instalaciones deben mantener un

nivel de limpieza ambiental adecuado al tipo de actividad que se lleve a cabo. En la fabricación de medicamentos estériles, las zonas de trabajo donde el producto o los envases estén expuestos al ambiente, las exigencias en cuanto a la limpieza del ambiente deberán cumplir los requisitos del Anexo 1 de la presente Guía.

26. En la fabricación de radiofármacos se puede realizar una evaluación del riesgo para determinar cuáles son las diferencias de presión pertinentes, así como la dirección del flujo del aire y la calidad del aire.
27. En el caso de utilizar sistemas cerrados y automáticos (síntesis química, purificación, filtración esterilizante en línea), un ambiente de grado C (normalmente “celdas calientes”) se considerará adecuado. Las celdas calientes deben disponer de un nivel elevado de limpieza del aire, con aire de alimentación filtrado, cuando estén cerradas. Las actividades de producción aséptica deben llevarse a cabo en un área de grado A.
28. Antes de empezar a fabricar, el montaje del equipo esterilizado y de sus piezas (tubos, filtros esterilizados, viales estériles cerrados y sellados para líneas de transmisión de fluidos selladas) debe realizarse en condiciones asépticas.

Documentación.

29. Todos los documentos relativos a la fabricación de radiofármacos deben elaborarse, revisarse, aprobarse y distribuirse según procedimientos escritos.
30. Las especificaciones de las materias primas, materiales de etiquetado y de acondicionamiento, intermedios críticos y radiofármacos terminados deben establecerse y documentarse. Asimismo, deben establecerse las especificaciones de otros elementos críticos de la fabricación que pudieran tener un impacto crítico sobre la calidad, tales como elementos auxiliares de proceso, conexiones o equipos de filtración esterilizante.
31. Se deben establecer criterios de aceptación para los radiofármacos, incluidos los criterios de las especificaciones para la liberación y de las especificaciones al final del periodo de validez, (por ejemplo, la identidad química del isótopo, la concentración radioactiva, la pureza y la actividad específica).
32. Los registros de utilización, limpieza, desinfección o esterilización y mantenimiento de los equipos principales han de mostrar el nombre del producto y número de lote, cuando proceda, así como la fecha, hora y firma de las personas implicadas en esas operaciones.
33. Los registros han de mantenerse al menos durante tres años, salvo que los requisitos nacionales exijan otros periodos de tiempo.

Producción.

34. Con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada radioactiva o de mezcla, debe evitarse la producción de distintos productos radioactivos en la misma área de trabajo (por ejemplo, células calientes, unidades LAF) y al mismo tiempo.
35. Debe prestarse especial atención a la validación, incluida la validación de los sistemas informatizados que debe realizarse de conformidad con lo establecido en el anexo 11 de la presente Guía. Los nuevos procesos de fabricación deben validarse prospectivamente.
36. Normalmente, los parámetros críticos deben identificarse antes o durante la validación y deben definirse los rangos necesarios para garantizar unas operaciones reproducibles.
37. En el caso de los productos de llenado aséptico debe llevarse a cabo el ensayo de integridad del filtro de membrana, teniendo en cuenta la necesidad de una protección contra la radiación y del mantenimiento de la esterilidad del filtro.
38. Por motivos de exposición a la radiación, se acepta que la mayor parte del etiquetado del envase primario se realice antes de la fabricación. Las etiquetas de los viales estériles vacíos y cerrados pueden contener información parcial antes del llenado, siempre que esto no comprometa la esterilidad o impida el control visual del vial una vez lleno.

Control de calidad.

39. Algunos radiofármacos pueden tener que ser distribuidos y utilizados en base a la evaluación de la documentación del lote, antes de que todos los análisis químicos y microbiológicos hayan concluido. La liberación de los radiofármacos puede ser llevada a cabo en dos o más pasos, antes y después de todos los controles analíticos:
 - a) Una evaluación de los registros de fabricación del lote, llevada a cabo por una persona designada al efecto, que tenga en cuenta las condiciones de producción y los controles analíticos llevados a cabo hasta el momento, antes de permitir el transporte de los radiofármacos en el estado de cuarentena al departamento clínico.
 - b) Una evaluación de los resultados de los análisis finales, garantizando que todas las desviaciones de los procedimientos normales están documentadas, justificadas y liberadas según corresponda antes de la certificación documentada por la persona cualificada. Si algunos resultados no están disponibles antes de la utilización del producto, la persona cualificada lo certificará de forma condicionada antes de que se utilice y, una vez que se obtengan los resultados de todos los ensayos, certificará el producto finalmente.

40. La mayoría de los radiofármacos deben utilizarse a corto plazo, por lo que el periodo de validez, en relación con el periodo de validez radioactivo, ha de estar claramente declarado.
41. Los radiofármacos que contengan radionucleidos con periodo de semidesintegración largo deben ser analizados para demostrar que cumplen todos los criterios de aceptación relevantes antes de su liberación y certificación por parte de la persona cualificada.
42. Antes de realizar los ensayos, las muestras pueden almacenarse para permitir que la radioactividad decaiga lo suficiente. Todos los ensayos, incluido el ensayo de esterilidad, deben realizarse lo antes posible.
43. Debe establecerse un procedimiento escrito que describa la valoración de los datos de producción y de análisis que deberá considerarse antes del despacho de los lotes.
44. Los productos que no cumplan los criterios de aceptación deben rechazarse. Si se reprocesa el material, deben seguirse procedimientos previamente establecidos y el producto terminado debe cumplir los criterios de aceptación antes de su liberación. Los productos devueltos no pueden reprocesarse y deben almacenarse como residuos radioactivos.
45. Debe establecerse un procedimiento que describa las medidas a adoptar por la persona cualificada en el caso de que, una vez despachado el producto y antes de la caducidad, los resultados obtenidos en los ensayos no sean satisfactorios (estén fuera de especificaciones). Estos hechos deberán investigarse para poder adoptar medidas correctoras y preventivas con el fin de evitar que se repitan estas situaciones. Este proceso debe documentarse.
46. Cuando sea necesario, debe proporcionarse información al personal clínico responsable. Para ello, deberá implantarse un sistema de trazabilidad de radiofármacos.
47. Debe existir un sistema que permita verificar la calidad de los materiales de partida. La aprobación de los proveedores debe incluir una evaluación que garantice de forma adecuada que el material cumple, sistemáticamente, las especificaciones. Los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento y los elementos auxiliares de procesos críticos deben adquirirse de proveedores aprobados.

Muestras de referencia y de retención.

48. En el caso de los radiofármacos, se deben retener suficientes muestras de cada lote de producto formulado a granel durante al menos seis meses tras la caducidad del producto terminado, a menos que se justifique lo contrario mediante una gestión de riesgos.
49. Las muestras de los materiales de partida empleados en la fabricación, que no sean solventes, gases, ni agua, deben conservarse al menos durante dos años

tras la liberación del producto. Este periodo puede acortarse si el periodo de estabilidad del material es más corto y así lo indica la especificación pertinente.

50. Se podrán acordar con la autoridad competente otras condiciones en relación con el muestreo y la retención de materiales de partida y de productos fabricados de forma individual o en pequeñas cantidades o cuando su almacenamiento pudiera implicar problemas especiales.

Distribución

51. En el caso de los radiofármacos, es posible distribuir un producto terminado antes de que se disponga de los resultados de todos los ensayos pertinentes y siempre que se haga bajo condiciones controladas. No obstante, la administración del producto en el centro receptor no podrá realizarse hasta que no se hayan recibido estos resultados, sean satisfactorios y sean valorados por una persona designada al efecto.

Glosario

Preparación: reconstitución y marcaje radioactivo de equipos reactivos con radionucleidos obtenidos de un generador de radionucleidos o radionucleidos precursores en un hospital. Los equipos reactivos, generadores de radionucleidos y radionucleidos precursores deben contar con la debida autorización de comercialización.

Fabricación: producción, control de calidad, liberación y dispensación de los radiofármacos, a partir del el principio activo y los materiales de partida.

Celdas calientes: estaciones de trabajo blindadas protegidas para la fabricación y manipulación de materiales radioactivos. Las celdas calientes no están diseñadas necesariamente como aisladores.

Persona cualificada: la descrita en las Directivas 2001/83/CE y 2001/82/CE. Sus responsabilidades están descritas en el Anexo 16 de la presente Guía.