

BIJLAGE 2**RICHTSNOEREN AANGAANDE DE VEREISTE NORMEN VOOR DE BEREIDING VAN NIET-STERIELE VLOEISTOFFEN, CRÈMES EN ZALVEN****Inleiding**

1. Deze bijlage is een aanvulling op het hoofddeel van deze gids en specificeert de algemene regels die daarin worden beschreven voor de bereiding van niet-steriele vloeistoffen, crèmes en zalven. In het geval er alleen afzonderlijke recipiënten worden gemaakt voor onmiddellijk gebruik, dan kan er ruimte zijn om sommige van de onderstaande vereisten te beperken.

Beginsel

2. Vloeistoffen, crèmes en zalven kunnen bijzonder vatbaar zijn voor microbiële en andersoortige contaminatie gedurende bereiding. Daarom moeten er bijzondere maatregelen worden genomen om contaminatie te voorkomen.

Gebouwen en apparatuur

3. Het gebruik van gesloten systemen voor bewerking en verplaatsing wordt aanbevolen om het product tegen contaminatie te beschermen. Productieruimten waarin het product of open schone recipiënten worden blootgesteld, moeten doorgaans op effectieve wijze worden geventileerd met gefilterde lucht.
4. Productieruimten zouden niet voor andere doeleinden mogen worden gebruikt.
5. Maatregelen moeten worden getroffen om het risico op contaminatie te beperken, en kunnen bestaan uit:
 - a) Het gebruik van speciale kleding en kleding die het haar bedekt;
 - b) Wanneer open procedures worden gebruikt, wordt aanbevolen dat er lokale luchtfiltering is en dat handschoenen worden gedragen;
 - c) Direct reinigen van gebruikte apparatuur;
 - d) Spoelen van apparatuur die in contact komt met het product, met een passende klasse water na het wassen (gezuiverd water of gebotteld water voor injectie of irrigatie kan geschikt zijn indien gebruikt binnen 24 uur na opening);
 - e) Ervoor zorgen dat residuen van reinigings- en desinfectiemiddelen worden verwijderd (bijv. hypochlorieten);
 - f) Controleren of apparatuur schoon en droog is voordat ze opgeborgen wordt;
 - g) Zorgvuldige opslag van gereinigde apparatuur;
 - h) Alle materialen die de productieruimte binnenkomen, moeten schoon zijn;
 - i) Met alcohol desinfecteren van kritieke oppervlakken vóór gebruik;
 - j) Controleren van recipiënten en deksels om te verzekeren dat deze schoon en droog zijn vóór gebruik;
 - k) Recipiënten van eindproducten mogen niet worden hergebruikt;
 - l) Dweilen en doeken mogen geen vezels verspreiden, ze moeten iedere dag worden gedesinfecteerd als ze worden hergebruikt en mogen niet worden gebruikt om andere ruimten te reinigen;
 - m) Als er in de productieruimte meer dan één activiteit tegelijk plaatsvindt, moeten de activiteiten voldoende van elkaar zijn gescheiden om kruiscontaminatie en verwisseling te voorkomen. Een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd;
 - n) Het gebruik van speciale apparatuur wordt aanbevolen voor krachtige substanties, penicillines, cefalosporinen, sensibilisatoren, cytotoxische stoffen, ectoparasitiden en andere substanties die zeer gevaarlijk zijn of moeilijk te reinigen zijn. Deze materialen moeten worden geïdentificeerd, en een risicobeoordeling moet worden uitgevoerd.
6. Reservoirs, recipiënten, leidingwerk en pompen moeten zo worden ontworpen en geïnstalleerd dat zij gemakkelijk kunnen worden gereinigd en indien nodig gedesinfecteerd. Het ontwerp van apparatuur moet vooral een minimum van dode leidingen bevatten of van plekken waar residuen kunnen opstapelen en microbiologische verspreiding kan bevorderen.

7. Het gebruik van glazen apparatuur moet waar mogelijk worden vermeden. Roestvrijstaal van hoge kwaliteit is vaak het materiaal bij uitstek voor delen die in contact komen met het product. Waar glazen apparatuur wordt gebruikt, moet deze voor en na gebruik worden gecontroleerd op schade.

Productie

8. De chemische en microbiologische kwaliteit van het water dat tijdens de productie wordt gebruikt, moet worden gespecificeerd en gecontroleerd.

Het moet worden gespecificeerd in overeenstemming met de "richtsnoeren over de kwaliteit van water voor farmaceutisch gebruik", uitgevaardigd door het Europees Geneesmiddelenbureau, en moet voldoen aan de vereisten van de farmacopee.

Wanneer naar behoren gecertificeerd steriel gebotteld water voor injectie of irrigatie wordt gebruikt, is het niet nodig om microbiologische of chemische tests uit te voeren. Voor routinecontrole van watersystemen moeten algemene tests, zoals de biologische belasting (telling van het totale aantal levensvatbare aëroben), de geleidbaarheid, het totale aantal organische koolstof (TOC) of vergelijkbare aflezingen, regelmatig worden vastgelegd (doorgaans wekelijks). Specifieke chemische analyse moet van tijd tot tijd worden uitgevoerd (doorgaans driemaandelijks). Er moet aandacht zijn voor het onderhoud van watersystemen om het risico op microbiële verspreiding te vermijden. Na chemische desinfectie van een watersysteem dient een gevalideerde doorspoelprocedure te worden gevolgd om ervoor te zorgen dat het desinfectiemiddel op effectieve wijze is verwijderd.

9. Materialen die een grote kans hebben vezels of andere verontreinigende stoffen te verspreiden, zoals karton of blootgesteld onbehandeld hout, mogen zich nooit in ruimten bevinden waarin producten of schone recipiënten worden blootgesteld.
10. Er moet op worden toegezien dat de homogeniteit van mengsels, suspensies, enz. gedurende het vullen wordt gehandhaafd. Meng- en vulprocessen kunnen validatie behoeven, en mengtijden en snelheden moeten worden geregistreerd. Aan het begin van het vulproces is er na stopzettingen en aan het einde van het proces bijzondere voorzichtigheid geboden om ervoor te zorgen dat de homogeniteit is gehandhaafd.
11. Indien het eindproduct niet direct wordt verpakt, moeten de maximale opslagduur en de opslagomstandigheden worden gespecificeerd en gerespecteerd. Het wordt aanbevolen het product zo snel mogelijk te verpakken (dezelfde dag).
12. De mate waarin fysische, chemische en microbiologische kwaliteitscontroletests worden uitgevoerd, moet op basis van een risicobeoordeling worden gedefinieerd (zie hoofdstuk 5.4 van het hoofddeel van deze gids). Indien mogelijk moeten monsters van het eindproduct visueel worden onderzocht vóór vrijgave.
13. Voor het ongeopende product moeten vervaldata (uiterste gebruiksdata) worden vastgesteld en gerechtvaardigd. Als de recipiënt eenmaal is geopend, kan het noodzakelijk zijn om een vervaldatum bij gebruik aan te bevelen.

BIJLAGE 3 GOEDE PRAKTIJKEN VOOR DE BEREIDING VAN RADIOFARMACA IN VERZORGINGSINSTELLINGEN

Inleiding

1. In verzorgingsinstellingen worden verschillende soorten radiofarmaca bereid, waaronder:
 - Steriele producten met een vergunning voor het in de handel brengen die aseptisch worden bereid in de verzorgingsinstelling. Deze worden doorgaans gebruikt voor routinematige diagnosedoeleinden in nucleaire geneeskunde en omvatten: technetium-99m radioactief gemerkte liganden verkregen bij de combinatie van de kitcomponent met [^{99m}Tc]pertechnetaat van een radionuclide generator.
 - Radionuclide precursoren met een vergunning voor het in de handel brengen, bijvoorbeeld Yttrium-90, die worden gebruikt als grondstof voor synthese.
 - Steriele producten zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden gesynthetiseerd, radioactief gemerkt, gezuiverd en geformuleerd voor diagnostisch of therapeutisch gebruik.
De radionucliden, in het bijzonder die met een korte levensduur, kunnen intern worden geproduceerd met een cyclotron, bijvoorbeeld: Fluor-18, Zuurstof-15 of Koolstof-11
Anders kunnen ze ook geleverd worden als radiochemische stoffen, bijvoorbeeld Jodium-123, Jodium-124, Lutetium-177.

Tevens kan het Germanium-68 / Gallium-68 radionuclide generatorsysteem intern Gallium-68 leveren als een PET-radionuclide.

Aandacht dient eveneens uit te gaan naar de niet-radioactieve koude chemische precursor die in de meeste gevallen is afgeleid van een chemische stof van externe leveranciers. Aangezien deze chemische precursor allereerst het farmacokinetische gedrag van de radioactief gemerkte, actieve substantie bepaalt, dient bijzondere aandacht uit te gaan naar de identiteit en zuiverheid ervan. Onzuiverheden kunnen ook de radionucliden verhullen in plaats van de chemische precursoren.
 - Orale producten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen die worden bereid als capsules of oplossingen die de patiënt inneemt voor diagnostisch of therapeutisch gebruik (bijv. Jodium-131 voor schildklierbehandeling).
 - Inhalatieproducten met of zonder vergunning voor het in de handel brengen, zoals gas, aerosolen of deeltjes, (bijvoorbeeld [^{81m}]Krypton, [^{99m}Tc]-DTPA, [^{99m}Tc]-Grafiet).
2. Radiofarmaca verschillen van andere farmaceutische producten vanwege de veiligheidskwesties die inherent zijn aan deze producten en ze moeten voldoen aan alle nationale vereisten voor radiologische bescherming en GMP. Een veeleisend technisch verschil en uitdaging is bovendien dat in de meeste gevallen diagnostische radiofarmaca in een korte tijdsspanne van een paar uur of zelfs minuten moeten worden bereid, gecontroleerd en gebruikt als gevolg van de fysische halveringstijd van radionucliden.
3. Sommige landen hebben mogelijk al een kader opgezet voor het verlenen van vergunningen voor de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen. Routinematige inspecties worden vaak op basis van nationale vereisten met regelmatige tussenpozen uitgevoerd.

Doel

4. Het doel van deze bijlage is:
 - Om de huidige richtsnoeren voor de bereiding van radiofarmaca aan te vullen en te wijzigen. Deze bijlage herhaalt geen richtsnoeren voor de bereiding van steriele producten die al zijn vervat in bijlage 1 van deze gids.

- Om eventuele richtsnoeren aan te vullen die reeds door nationale bevoegde autoriteiten zijn ontwikkeld.

Het doel is niet:

- Om gedetailleerde technische informatie te verschaffen over radiofarmaca die te vinden zijn in andere literatuurbronnen.
- Om richtsnoeren te vervangen die reeds door nationale competente autoriteiten zijn ontwikkeld.
- Om specificaties en procedures voor kwaliteitsbeheersingstesten voor radiofarmaca aan te passen die reeds in nationale farmacopees zijn gespecificeerd.
- Om gedetailleerde richtsnoeren te geven over radiologische veiligheid en bescherming.

Toepassingsgebied

5. Deze bijlage behandelt uitsluitend de bereiding van radiofarmaca in verzorgingsinstellingen.

Hieronder vallen niet:

- De fabricage van radiofarmaca met een vergunning voor het in de handel brengen.
- De fabricage van radiofarmaca voor onderzoek of voor klinische proeven, aangezien het mogelijk is dat sommige verzorgingsinstellingen en universiteiten gemeenschappelijke faciliteiten delen of specifieke nationale autorisaties kunnen hebben voor de bereiding van deze producten.

SECTIE 1

Personeel

6. Personeel, inclusief tijdelijk personeel, moet beschikken over gedetailleerde kennis van de risico's van het werken met ioniserende straling en kennis over radiologische bescherming. Personeel moet regelmatig worden gecontroleerd, en hun blootstelling aan ioniserende straling moet tot een minimum worden beperkt.
7. De bereiding en vrijgave van een product moeten worden uitgevoerd door voldoende gekwalificeerd en opgeleid personeel met gedetailleerde kennis van goede praktijken voor de bereiding, aseptische bewerking en radiochemie.
8. Door het lage aantal personeel dat in verzorgingsinstellingen werkt, moet er een duidelijke scheiding van verantwoordelijkheden zijn voor kwaliteitscontrole en productieactiviteiten. Het zou onacceptabel zijn dat één persoon beide taken uitvoert voor hetzelfde product. Er moet ook worden voorzien in specifieke vrijgaveprocedures voor het werken buiten normale arbeidstijden. Opmerking: Voor producten die, wanneer tests in het kader van kwaliteitscontrole niet zijn vereist, in overeenstemming met de instructies van de fabrikant worden bereid met kits die een vergunning hebben en met generatoren, kan één persoon het product maken maar moet de vrijgave aan de patiënt worden uitgevoerd door een onafhankelijk persoon.
9. Er moet voldoende personeel zijn om de productie-unit te bemannen zonder verlies van kwaliteit. Factoren zoals het aantal personeelsleden dat beschikbaar is en de beschikbare productietijd, moeten worden gebruikt om een capaciteitsplan op te stellen om ervoor te zorgen dat het kwaliteitssysteem niet onder druk staat.

10. Sommige units die aan universiteiten of aan grote klinieken zijn verbonden, kunnen doses bereiden voor toediening aan een patiënt alsook voor onderzoek. Het is belangrijk dat onderzoekspersoneel geen routinematige doses voor patiënten maken, tenzij zij specifiek getraind zijn op GMP waarvoor schriftelijke opleidingsverslagen beschikbaar zijn.

SECTIE 2

Gebouwen en apparatuur

11. Radiofarmaca moeten worden bereid in speciale faciliteiten.
12. Radiofarmaceutische bereidingen voor injectie moeten worden bereid in een omgeving die het product beschermt tegen microbiële contaminatie. Tegelijkertijd moet de omgeving ook worden beschermd tegen ioniserende straling.
13. Wanneer op dezelfde locatie zowel onderzoeks- als bereidingsactiviteiten worden uitgevoerd, moeten deze fysiek dan wel organisatorisch van elkaar gescheiden worden om te voorkomen dat onderzoekspersoneel GMP-taken beïnvloedt.
14. De geschikte apparatuur voor de detectie en controle van personeel op blootstelling aan straling moet voorhanden zijn.
15. Vanwege gezondheids- en veiligheidsvereisten om de snelle verwijdering van contaminatie van personeel te garanderen, moeten geschikte methoden zoals gootstenen en/of douches, afhankelijk van nationale veiligheidsvereisten, wellicht dicht bij de schone ruimten worden geplaatst dan voor normale aseptische werkzaamheden. Geschikte controles voor het ontwerp en onderhoud van de gootstenen en/of douches moeten worden overwogen. Andere methoden van decontaminatie volgens lokale vereisten mogen ook worden gebruikt.
16. De etikettering van bloedcellen moet plaatsvinden in een ruimte die is gescheiden van andere bereidingsactiviteiten. Het risico van het gebruik van gedeelde kleedkamers voor beide activiteiten moet worden beoordeeld en vastgelegd.
17. Waar mogelijk moeten producten worden bereid met gebruik van een gesloten methode van bereiding zoals het overbrengen van één verzegelde recipiënt naar een andere. Het aseptisch perforeren van de stop van de flacon moet zoveel mogelijk worden beperkt.
18. Werkzaamheden moeten worden uitgevoerd in laminaire luchtstroomkasten, hete cellen of afgesloten werkstations met radiologische bescherming. Indien open werkstations worden gebruikt, bijvoorbeeld veiligheidskasten, dan zullen deze een hogere omgevingsluchtclassificatie vereisen, afhankelijk van het feit of het product aseptisch bereid of terminaal gesteriliseerd wordt.
19. Visuele inspectie van handschoenen voor handschoenkasten en bedieningsmouwen voor hete cellen moet vóór gebruik worden uitgevoerd. Het testen, indien mogelijk, van hete cellen en handschoenkasten op lekkage moet met de volgens in bijlage 1 uiteengezette tussenpozen worden uitgevoerd.
20. Het wordt verwacht dat elke open methode van bereiding en bewerking van aseptische producten plaatsvindt in een klasse A-omgeving. Indien een gesloten bereidingsmethode wordt gebruikt voor het vullen van het eindproduct in één enkele recipiënt voor onmiddellijk gebruik, kan een klasse C-ruimte op basis van een risicobeoordeling geschikt zijn voor de vulwerkzaamheden.
21. Voor producten die terminaal kunnen worden gesteriliseerd, moet het vullen in een klasse C-omgeving plaatsvinden. Voor de stappen met betrekking tot het voorvullen, bijv. radiochemische synthese, moet een klasse C-omgeving worden gebruikt of anderszins worden gerechtvaardigd door middel van een risicobeoordeling.
22. Materialen moeten, indien van toepassing, worden overgebracht naar het werkstation via

doorgeefluiken die onderling vergrendeld zijn.

23. Generatoren moeten in een geschikte ruimte of in een werkstation worden geplaatst dat naast het bereidingswerkstation ligt. De vereiste classificatie moet zijn gebaseerd op een risicobeoordeling om eventuele contaminatie tijdens elutie tot een minimum te beperken.
24. Wanneer een handschoenkast wordt gebruikt voor de bereiding van radiofarmaca, mag de lucht in de handschoenkast in het algemeen niet worden gehercirculeerd.
25. De vereiste klasse voor de **omgevende ruimte** zal afhangen van verscheidene factoren die moeten worden geëvalueerd in een gedocumenteerde risicobeoordeling en zal het soort omhullingssysteem van het werkstation en de productbereidingsmethode omvatten. In de hieronder weergegeven tabel worden minimaal verwachte normen voor een reeks activiteiten gegeven.

	Open werkstation	Gesloten (handschoenkast)
Bereidingsmethode		
Open aseptisch	B *Opmerking	D
Gesloten aseptisch	C	D
Open terminaal gesteriliseerd	D	D
Gesloten terminaal gesteriliseerd	D	D

Gesloten werkstations worden gedefinieerd als isolators en hete cellen die op lekkages kunnen worden getest. Open werkstations worden gedefinieerd als laminaire luchtstroomkasten die gedeeltelijk open zijn aan de voorkant.

Indien een aseptisch bereid radioactief geneesmiddel in een open flacon op enig moment tijdens de productie wordt gehanteerd buiten het werkstation, moet de ruimte voldoen aan klasse B.

*Opmerking: Onmiddellijke toediening staat het gebruik van een klasse C-ruimte mogelijk toe, onder voorbehoud van een risicobeoordeling.

26. Radioactieve materialen moeten worden opgeslagen in afgeschermd buitenverpakkingen, zoals loden/wolfram potten of gelijkwaardige recipiënten voor radiologische bescherming.
27. Afhankelijk van het microbiële risico voor het product moet de bereiding van capsules en andere niet-steriele producten worden uitgevoerd in een beheerste omgeving met de geschikte radiologische bescherming.

SECTIE 3 Documentatie

28. De algemene documentatievereisten in deze gids zijn van toepassing.
29. Wanneer een product met een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebruikt, bijv. flacons waaraan technetium is toegevoegd, moet aan de vereisten in de bijsluiter van het product worden voldaan.
30. Als elektronische documenten worden gebruikt, moet de integriteit van de gegevens verzekerd worden. Documenten moeten op tijdige wijze op te vragen zijn, en er moet een toereikend toegangsbeheer bestaan. Dezelfde algemene vereisten voor papieren documenten dienen eveneens van toepassing te zijn.

SECTIE 4

Productie

31. Ondanks dat er in bijlage 1 van deze gids een sectie bestaat over grondstoffen, is enige verdere verduidelijking voor radiofarmaca opgenomen. Grondstoffen omvatten generatoren, chemicaliën voor synthese, zoals onder meer mannose, acetonitril en ionenuitwisselingsharsen, verpakkingscomponenten en verbruiksgoederen zoals injectiespuiten en naalden. Alle materialen moeten in overeenstemming met nationale vereisten worden ontvangen, en eventuele formele ontvangstopprocessen moeten bestaan in een inspectie van de documentatie, in de bevestiging dat het materiaal van een goedgekeurde leverancier is verkregen en, in voorkomend geval, in kwaliteitscontroletests.

De volgende aanvullende richtsnoeren worden gegeven voor de verschillende soorten componenten:

- Een aantal kleine materialen kan in sommige landen een vergunning voor medische hulpmiddelen hebben, hetgeen bij ontvangst moet worden bevestigd.
 - Er wordt verwacht dat, ondanks het feit dat sommige generatoren producten met een vergunning zijn, enige tests bij ontvangst zullen worden uitgevoerd om te bevestigen dat ze voldoen aan de specificaties, bijvoorbeeld bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, als dit niet reeds op de bijsluiters van het product is aangegeven.
 - Chemicaliën, zoals mannose voor radiofarmaceutische synthese/productie, kunnen reeds voorverpakt zijn in cassettes of in bulk worden geleverd; in dergelijke gevallen moeten chemische tests op identiteit/zuiverheid worden uitgevoerd, tenzij anders gerechtvaardigd. Chemicaliën die in cassettes zijn voorverpakt, behoeven mogelijk geen tests indien de verzorgingsinstelling over een robuust proces beschikt voor de goedkeuring van leveranciers en er een controle van de leverancier werd uitgevoerd.
 - Aangezien de niet-radioactieve chemische precursor het farmacokinetische gedrag van het eindproduct zal bepalen, moet de identiteit en zuiverheid van de chemische precursor worden aangetoond met geschikte middelen – zoals onder andere de kwalificatie van leveranciers en tests bij ontvangst – en worden gedocumenteerd.
 - De bijsluiters van het product bevat belangrijke informatie over de bereiding van het product. Het is daarom bij ontvangst van essentieel belang over een proces te beschikken om te bevestigen dat er geen wijzigingen zijn in de bereidingsinstructies.
 - Waar dilutie is vereist, moeten verdunningsmiddelen worden gebruikt die reeds een vergunning hebben.
32. Synthese wordt beschouwd als het eerste deel van de bereiding voor sommige radiofarmaca. Omdat synthese-eenheden kunnen worden gebruikt voor verschillende producten, moet het risico op kruiscontaminatie worden overwogen en passende maatregelen worden genomen om dit te voorkomen door het gebruik van speciale componenten, apparatuur of, in voorkomend geval, een beoordeling van de doeltreffendheid van reiniging.
33. Syntheseprocessen moeten bij voorkeur computergestuurd zijn en het geautomatiseerde systeem moet worden gevalideerd. Indien de syntheseprocessen handmatig worden bestuurd, zijn gedetailleerde schriftelijke instructies vereist voor iedere processtap.
34. Waar mogelijk moet een generator met vergunning of een product met vergunning worden gebruikt; het kan echter gebeuren dat dit door de klinische behoefte van de patiënt en de beschikbare hoeveelheden niet mogelijk is. Als deze omstandigheden zich voordoen, dient een risicobeoordeling te worden uitgevoerd om te bepalen of producten van andere landen kunnen worden gebruikt, rekening houdend met eventuele nationale wettelijke vereisten.
35. Er moet worden voorzien in een procedure voor het overbrengen en desinfecteren van de generator en enig ander materiaal naar de bereidingsruimte om het risico op contaminatie te beperken.

36. Indien een generator zonder vergunning wordt gebruikt, moeten generatoren volgens de instructies van de fabrikant worden gebruikt of op passende werkwijzen zijn gebaseerd ter waarborging van de steriliteit.
37. Het aantal componenten of verbruiksgoederen dat in het werkstation wordt opgeslagen, moet tot een minimum worden beperkt om onderbreking van de luchtstroom te voorkomen.
38. Alle componenten die bij aseptische bewerking worden gebruikt, zoals buizen, filters enz. moeten steriel zijn voordat ze worden gebruikt en enkel eenmalig worden gebruikt. Componenten moeten vóór gebruik bij voorkeur worden samengesteld en gesteriliseerd om het aantal aseptische verbindingen tot een minimum te beperken.
39. Verschillende producten mogen niet op hetzelfde moment in hetzelfde werkstation worden bereid om te voorkomen dat ze met elkaar worden verwisseld. De kans op kruiscontaminatie moet in ogenschouw worden genomen wanneer poeders of gassen worden bereid en er meerdere werkstations zijn in de ruimte.
40. Het product wordt normaal gesproken geëluëerd of gevuld in steriele flacons die door de fabrikant zijn geleverd of lokaal zijn aangeschaft. De steriliteit van deze flacons moet worden bevestigd door middel van de ontvangstbewijzen.
41. De etikettering van radiofarmaca moet de specifieke nationale wettelijke vereisten of vereisten uit de farmacopee in acht nemen.
42. Indien nodig moeten flacons die tijdens de bereiding zijn gebruikt, worden geëtiketteerd. Loden/wolfram potten of gelijkwaardige recipiënten moeten na bereiding met de juiste informatie worden geëtiketteerd.
43. Recipiënten die worden gebruikt voor de radiologische bescherming van de flacon of injectiespuit, moeten worden gecontroleerd om te verzekeren dat alle oude etiketten vóór gebruik zijn verwijderd.
44. Recipiënten die worden gebruikt voor radiologische bescherming van de flacon of de injectiespuit, moeten worden gereinigd en gedesinfecteerd voordat ze worden hergebruikt in het werkstation. Wolfram of gelijkwaardige materialen zijn de materialen bij voorkeur, vanwege de verspreiding van looddeeltjes.
45. Integriteitstesten van filters moeten worden uitgevoerd voor aseptisch gevulde producten. Integriteitstests vóór filtering zijn niet altijd mogelijk voor radiofarmaca, met name wanneer er een geventileerd filter wordt gebruikt, maar integriteitstests achteraf moeten op alle producten worden uitgevoerd.
46. Als er automatische afleversystemen worden gebruikt na bereiding, bijvoorbeeld voor PET-producten, moeten deze ervoor zorgen dat de flacon gedurende het overbrengen naar de ontvangende recipiënt niet wordt beschadigd of barst. Er moeten eventuele verzegelingen aan de onderkant van de recipiënt ter bescherming van de flacon tegen schade, of reflectoren aanwezig zijn.
47. Het reinigen van kritische ruimten zoals werkstations moet worden uitgevoerd door het productiepersoneel. Ruimten mogen worden gereinigd door tijdelijk personeel dat de relevante GMP-opleiding heeft genoten. Zie bijlage 1 voor meer informatie over de reinigingsfrequentie.
48. Dosiskalibratoren moeten voor maatvastheid dagelijks of vóór gebruik worden gecontroleerd. Ze moeten ook worden gecontroleerd op basis van nationale normen, en de lineariteit moet met regelmatige tussenpozen worden bevestigd.

SECTIE 5**Kwaliteitscontrole**

49. Passende tests op generatoren, zoals bij een molybdeen-doorbraak en voor aluminium, moeten worden uitgevoerd op generatoren zonder vergunning. Steriliteitstests kunnen gedurende de levensduur van de generator, in voorkomend geval afhankelijk van het gebruik en van het feit of de generator al dan niet een vergunning heeft, en van andere relevante factoren, worden uitgevoerd. Producten die bereid zijn op basis van generatoren en kits met een vergunning, zouden normaal gezien geen kwaliteitscontroletests behoeven, tenzij dit in de instructies van de fabrikant wordt vermeld.
50. Wanneer er in de farmacopee een monografie beschikbaar is, moeten kwaliteitscontroletests van een radiofarmaceutisch product zonder vergunning hierop worden gebaseerd, of anderszins worden gerechtvaardigd op basis van eventuele onzuiverheden, restoplosmiddelen van het productieproces en het risico voor de patiënt. De methode van fabricage van de generator moet ook in acht worden genomen, omdat deze anders kan zijn dan de methode die is toegepast om het materiaal te bereiden dat is gebruikt voor het ontwikkelen van de monografie.
51. De halveringstijd van het product vereist dat kwaliteitscontroletests binnen een korte termijn moeten worden afgerond en sommige tijdverslindende tests, zoals die van steriliteit, achteraf moeten worden afgerond. Tevens kunnen controleresultaten van een sessie (zie sectie 6) mogelijkwerwijs niet beschikbaar zijn op het moment dat een partij wordt vrijgegeven. Het is daarom belangrijk om een geschiedenis van geleverde aanvaardbare prestaties aan te leggen om zekerheid te geven dat het product kan worden vrijgegeven voor veilige toediening aan de patiënt.
52. Er moet worden erkend dat er voor sommige radiofarmaca mogelijk meerdere vrijgavestappen bestaan; vrijgave voor verzending naar de locatie van toediening, vrijgave voor toediening aan patiënten en definitieve vrijgave wanneer alle testresultaten, waaronder steriliteitstesten, beschikbaar zijn.
53. Er moet een procedure zijn ingesteld op de locatie waar het product wordt bereid en, indien op afstand van de locatie waar de bereiding plaatsvindt, in de ontvangende verzorgingsinstelling, om ervoor te zorgen dat radiofarmaca niet worden toegediend alvorens te zijn vrijgegeven voor toediening. Producten moeten worden vervoerd in overeenstemming met de lokale wetgeving inzake radiologie, en de verantwoordelijkheden moeten worden gedefinieerd in een technische overeenkomst met het transportbedrijf, indien hiervan gebruik wordt gemaakt.
54. Een oorspronkelijk gedetailleerd onderzoek naar een *out-of-specification* (OSS) resultaat, is wellicht niet mogelijk binnen de korte tijdsspanne voor vrijgave en daarom kan het zijn dat de meest geschikte beslissing is om de partij af te wijzen en opnieuw te beginnen.
55. Een procedure moet ook beschrijven welke maatregelen moeten worden genomen door de verantwoordelijke persoon indien de OSS-testresultaten worden verkregen na vrijgave voor toediening. Dergelijke gebeurtenissen moeten worden onderzocht teneinde de getroffen correctieve en preventieve maatregelen te integreren ter voorkoming van toekomstige gebeurtenissen. Het proces moet worden gedocumenteerd en de verantwoordelijke arts moet zo spoedig mogelijk worden geïnformeerd om de gevolgen voor de patiënt te bepalen.
56. Producten die vóór de definitieve vrijgave worden toegediend, bijv. PET, vormen de trend van de productieparameters en de kwaliteitscontroleresultaten een belangrijk onderdeel van de vrijgave van een partij om te bevestigen dat de partij binnen een acceptabel bereik ligt en kan worden vrijgegeven voor toediening aan patiënten. Resultaten die buiten de trend vallen, moeten worden onderzocht en alle daaropvolgende vrijgaven moeten worden verantwoord.
57. Er moeten gedurende een periode die wetenschappelijk verantwoord is om er profijt uit te

trekken, voldoende monsters worden opgeslagen voor later onderzoek. Monsters zijn doorgaans niet nodig voor producten die zijn bereid met kits en generatoren met een vergunning.

SECTIE 6

Controle

58. Voor aseptisch injecteerbare producten moet de processimulatie (media fill) de bereidingsmethode exact nabootsen; deze zal vooral bestaan uit het overbrengen van het product van één recipiënt naar een andere door middel van een injectiespuit en dilutie of het verwijderen van monsters uit de productflacon. Het is normaal gesproken niet vereist een processimulatie uit te voeren voor stappen in het syntheseproces. Als er enige verschillen bestaan in de wijze waarop kits met een vergunning worden gebruikt, bijv. bij een bijkomende dilutiestap, dan moet dit in ogenschouw worden genomen bij het ontwerpen van het processimulatieprogramma.
59. Gedurende de bereiding van niet-steriele producten moet een omgevingscontrole worden uitgevoerd indien er eventuele risico's voor patiënten bestaan.
60. Men gaat ervan uit dat de omgevingscontrole overeenkomstig de in bijlage 1 van deze gids gedefinieerde frequentie wordt uitgevoerd.
61. Het doel moet zijn om tijdens het vullen een deeltjescontrole uit te voeren.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

(Dit omvat enkel terminologie die nog niet eerder in deze gids is vermeld.)

Werkstation – Een speciale plek waar werk wordt uitgevoerd in een beschermde omgeving. Dit kan een isolator of een hete cel zijn die volledig van de omringende omgeving is afgesloten, of een veiligheidskast die open is naar de omgeving toe, omdat de voorkant mogelijk niet geheel gesloten is.

Open bereidingsmethode – Bereiding waarbij materiaal wordt gehanteerd of overgebracht met gebruik van open flacons die het product blootstellen aan de omgeving.

Gesloten bereidingsmethode – Raadpleeg het hoofddocument maar, ter verduidelijking, de elutie van een generator naar een afgesloten flacon en het vervolgens optrekken van de inhoud in een injectiespuit door tussenwand, zou worden beschouwd als een gesloten bereidingsmethode.

Referentiebronnen

- (1) PIC/S-gids PE 009: Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen⇒ <http://www.picscheme.org>
- (2) Eudralex Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use:
EU-richtsnoeren voor goede fabricagemethoden
⇒ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- (3) ICH Guideline Q9: Kwaliteitsrisicobeheer, Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH), Genève ⇒ <http://www.ich.org>
- (4) EN/ISO 14644: Clean rooms and associated controlled environments, European Committee for Standardization (CEN), Brussel ⇒ <http://www.cen.eu>
- (5) Alison M. Beaney (Uitgever): Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, 4e editie, Londen: Pharmaceutical Press, 2006 ⇒ <http://www.pharmpress.com>
- (6) Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use, European Medicines Agency (EMA), Londen ⇒ <http://www.ema.europa.eu>

Verrichte revisies

Datum	Versienummer	Reden voor herziening
1 april 2008	PE 010-2	Correctie van een printfout bij paragraaf 54 van bijlage 1
1 oktober 2008	PE 010-3	Correctie van een printfout bij paragraaf 85 van bijlage 1
1 maart 2014	PE 010-4	Toevoeging van bijlage 3

Gezien om te worden gevoegd bij Ons besluit van 30 september 2020.

FILIP

VAN KONINGSWEGE:

De Minister van Volksgezondheid,

M. DE BLOCK