



Radyofarmasötik Hazırlanmasında Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamaları Kılavuzu (PET, TEDAVİ, SPECT)

A Guide to Current Good Radiopharmacy Practices in Radiopharmaceutical Preparation (PET, THERAPY, SPECT)

• Türkan Ertay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyofarmasötik ürünler yarı ömürü birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişen radyonüklitler ile işaretlenmiş inorganik bileşikler, organik bileşikler, peptitler, proteinler, monoklonal antikolar ve fragmanlar ve oligonükleotidlerdir. Çeşitli tıbbi amaçlar için kullanılan bu radyoaktif izotoplar iyonlaştırıcı radyasyon emisyonu altında kendiliğinden bozulur. Radyofarmasötikler teşhis [tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT); ve pozitron emisyon tomografisi (PET)], radyasyon tedavisi (onkoloji ve palyatif ağrı yönetimi) yanı sıra erken klinik araştırma ve radyoşaretli molekül geliştirme (örneğin; farmakokinetik, metabolizma, reseptör bağlama çalışmaları) gibi geniş bir prosedür yelpazesini kapsar. Klasik tıbbi ürünlerin aksine, RP genellikle küçük miktarlarda aktif madde kullanıldığından farmakodinamik etkileri tetiklemez. Radyofarmasötikler tıbbi ürünler olarak sınıflandırılır ve dolayısıyla bunlar radyoaktif olmayan tıbbi ürünlerle aynı düzenlemelere tabidir. Farmasötik mevzuata ek olarak çalışanların, genel halkın ve çevrenin radyasyondan korunmasını amaçlayan, radyoaktif tıbbi ürünler üretme, tedarik etme veya kullanmaya ilişkin kanunların da takip edilmesi gerekir. İyi radyofarmasi uygulamalarında temel amaç radyasyondan korunma kuralları ile birlikte tıbbi ürünler için ürün güvenliği ve ürün uygulanan hastanın güvenliğidir. Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. Kılavuz, sektördeki uygulama, kalite kontrol ve kalite güvence personeli için eğitim materyali olarak da kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik, kalite, iyi radyofarmasi uygulamaları

Abstract

Radiopharmaceutical products are inorganic compounds, organic compounds, peptides, proteins, monoclonal antibodies and fragments, and oligonucleotides labeled with radionuclides whose half-life ranges from a few minutes to several days. These radioactive isotopes used for various medical purposes decay spontaneously under ionizing radiation emission. Radiopharmaceuticals cover a wide range of procedures including diagnostics [single photon emission computed tomography (SPECT); and positron emission tomography (PET)], radiation therapy (oncology and palliative pain management), as well as early clinical research and radiolabeled molecule development (e.g. pharmacokinetics, metabolism, receptor binding studies) covers a range of procedures. Unlike conventional medicinal products, RP does not induce pharmacodynamic effects, as small amounts of active ingredients are usually used. Radiopharmaceuticals are classified as medicinal products and therefore they form the basis of the same regulations as non-radioactive medicinal products. In addition to pharmaceutical legislation, laws relating to the manufacture, supply or use of radioactive medicinal products that aim to protect employees, the general public and the environment from radiation need to be followed. The main purpose in good radiopharmacy applications is the safety of the product for medical products and the safety of the patient to whom the product is applied, together with the radiation protection rules. This guide aims to provide an overview of the minimum Good Radiopharmacy Practices (GRP) requirements for radiopharmaceuticals. The manual can also be used as training material for practice, quality control and quality assurance personnel in the field.

Keywords: Radiopharmaceutical, quality, good radiopharmacy applications

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 259 59 59 - 42 80 E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

1. Kılavuz Kapsamı

Bu kılavuz, radyofarmasötikler için minimum iyi radyofarmasi uygulamaları (GRP, Good Radiopharmacy Practice) gereksinimlerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır. GRP'nin ana ilkeleri, radyofarmasötik ürünler için ilgili başlıklar altında açıklanmaktadır. Radyofarmasötik ürünlerin kullanımı ve kontrolü için gerekli prosedürler büyük ölçüde bu ürünlerin özelliklerine hazırlama yöntemlerine ve kullanım amaçlarına göre belirlenir. Bu kılavuzdaki tavsiyeler İyi Üretim Uygulamalarına (GMP, Good Manufacturing Practice) göre üretilmiş SPECT, PET ve Tedavi radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında aşağıdaki durumlar için geçerlidir:

- Radyofarmasötik dağıtımı (yani, bir radyofarmasötik şişesinden hastaya özel birim dozunun alınması).
- Onaylı radyofarmasötik hazırlama ve dağıtım (örneğin; kitlerin, jeneratörlerin ve kullanıma hazır dozların alınması, depolanması ve kullanılması; bir radyofarmasötik şişesinden hastaya özel birim dozunun alınması). Bu durumlarda, ruhsat sahibi takip edilmelidir.
- Uygulamaya hazır radyofarmasötik ürünlerin taşınması (örneğin; teslim alma, saklama, muayene, vb.).
- Soğuk kitler dahil radyoaktif olmayan bileşiklerin kurum içinde hazırlanması veya karıştırılması.
- Araştırma amaçlı radyofarmasötiklerin kurum içinde hazırlanması.

2. Sözlük

Terimlerin Tanımı

Hazırlık: Hazırlık, bir tıbbi ürünün üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması, depolanması ve ilgili kontroller ile malzeme ve ürünlerin satın alınmasıyla ilgili tüm işlemleri içerir.

Üretim: Bu kılavuz kapsamında, bu terimler, başlangıç malzemelerinin satın alınması, üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması (kullanıma sunulması) ve radyofarmasötiklerin depolanması dahil olmak üzere bitmiş radyofarmasötik ürün haline getiren tüm işlemler anlamına gelir.

Dağıtım: Onaylı radyofarmasötiğin tek veya çok dozlu flakondan hastaya özgü birim dozun fiziksel olarak enjektöre çekilmesi ve dozun gerektiği gibi uygun seyreltici ile seyreltilmesi işlemidir.

Hazırlama: Üretici talimatları uyarınca onaylı bir kite onaylı bir radyonüklit solüsyonu ve kit bileşenlerini ekleme eylemidir.

Kurum içi radyofarmasötik hazırlık: Bu tanımlar, pazarlama izni olmaksızın, ancak belirli bir hasta veya hastalar için bir doktor talimatına uygun olarak radyofarmasötiklerin yapımını ifade eder.

Kalite kontrol: Başlangıç malzemelerinin, ara ürünler ve radyofarmasötik nihai ürünlerin kalitesinin önceden belirlenmiş kalite kabul spesifikasyonlarına uygunluğunu göstermek için tasarlanmış bir dizi analitik test.

Kalite yönetim sistemi: Radyofarmasötik ürün veya hizmetin kalite için belirtilen gereksinimleri karşılayacağına dair yeterli güveni sağlamak için gerekli organizasyon yapısını, prosedürleri, süreçleri, kaynakları ve sistematik eylemleri kapsayan uygun bir sistem.

Radyofarmasötik iyi üretim uygulamaları (GMP): Radyofarmasötik ürünlerin amaçlanan kullanıma uygun kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan ve radyofarmasötik ürünün spesifikasyonlarına uygun, izlenebilir bir süreç kullanan bir dizi uygulamayı içeren kalite güvencesinin bir parçasıdır.

İyi radyofarmasi uygulamaları (GRP): Radyofarmasötik ürünlerin tutarlı bir şekilde, amaçlanan kullanımına uygun kalite standartlarına göre tasarlanmasını hazırlanmasını ve kontrol edilmesini sağlayan izlenebilir bir süreç, kullanan bir dizi uygulama. İyi Üretim Uygulamaları, genel Kalite Yönetim Sistemi çatısı altında yer alır.

Radyofarmasötik Ürün: Herhangi bir radyofarmasötik ürün, tıbbi amaçlar için kullanıma hazır olduğunda bir veya daha fazla radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren üründür.

Yetkili kişi: Ulusal düzenleyici makam tarafından, tamamlanan her bir ürün serisinin o ülkede yürürlükte olan yasa ve yönetmeliklere uygun olarak üretildiğini, test edildiğini ve piyasaya sürülmek üzere onaylandığını sağlama sorumluluğuna sahip olduğu kabul edilen kişi.

Parti veya lot: Homojen olması beklenen, belirli bir miktar başlangıç malzemesi, ambalaj malzemesi veya tek bir süreçte veya bir dizi işlemde işlenen ürün. Bazen bir partiyi birkaç alt partiye bölmek gerekebilir, bunlar daha sonra nihai bir homojen parti oluşturmak için bir araya getirilir. Sürekli imalatta, parti, üretimin amaçlanan homojenliği ile karakterize edilen tanımlanmış bir fraksiyonuna karşılık gelmelidir. Parti boyutu, sabit bir miktar olarak veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktar olarak tanımlanabilir.

Kalibrasyon: Belirtilen koşullar altında, ölçme (özellikle tartım), kayıt ve kontrol için bir alet veya sistem tarafından gösterilen değerler veya bir malzeme ölçüsü ile temsil edilen değerler ile bir referans standardının karşılık gelen bilinen değerleri arasındaki ilişki. Ölçüm sonuçlarının kabulü için sınırlar belirlenmelidir.

Bulaşma: Üretim, numune alma, paketlenme, yeniden ambalajlama, depolama ya da nakliye sırasında bir başlangıç malzemesine, ara ürüne veya son ürüne kimyasal veya mikrobiyolojik yapıda yabancı maddelerin istenmeyen girişleri.

Çapraz bulaşma: Üretim sırasında bir başlangıç materyalinin, ara ürünün veya bitmiş ürünün başka bir başlangıç materyali veya ürünle kontaminasyonu.

Tamamlanmış ürün: Nihai kabında paketlenme ve etiketleme dahil olmak üzere üretimin tüm aşamalarından geçen tamamlanmış bir dozaj formu.

Süreç içi kontrol: Ürünün özelliklerine uygunluğunu sağlamak için süreci izlemek ve gerekirse ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Ortamın veya ekipmanın kontrolü de proses içi kontrolün bir parçası olarak kabul edilebilir.

3. Giriş

Enjeksiyon için radyofarmasötiklerin hazırlanmasında GRP hakkındaki bu kılavuz aseptik koşullar altında uygun çalışma kurallarının yanı sıra radyasyondan korunma yönetmeliklerine bağlılığı da içerir. Radyofarmasötiklerin kullanımında risk seviyesi, özellikle yayılan radyasyon türlerine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. Çapraz bulaşmanın önlenmesine ve atıkların yok edilmesine özel dikkat gösterilmelidir. Radyofarmasi departmanlarında uygulanan prosedürlerin beklenen kaliteyi sağladığını kanıtlamak için kalite güvence sisteminin etkinliğinin sürekli olarak değerlendirilmesi esastır. Bu ajanların özgün doğası, üretim sürecine, radyofarmasötiğin doğasına, ilişkili risk düzeyine ve klinik endikasyona göre uyarlanmış özel risk yönetimi gerektirir. Her zaman olduğu gibi, bu ajanların radyoaktif doğası, ALARA (As Low As Reasonably Achievable) ilkelerine uyulmasını gerektirir (1,2). Kalite güvencesi yönergeleri, kalite yönergelerini, kalite düzenlemelerini, teknik düzenleme yönergelerini içerir ve iyi uygulamalar olarak bilinir. Kalite Güvencesi yönergeleri, üye devletler tarafından benimsenen uzman komitelerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kuralları ve prosedürlerine uygun olarak, geliştirilir ve güncel tutulur. Kalite Güvencesi kılavuzları, tıbbi ürünlerin geliştirilmesinden üretime, pazarlama ruhsatından dağıtımına ve pazarlama sonrası

aşamaya kadar tüm süreci destekleyen WHO teknik standartlarıdır (3).

Radyofarmasötiklerle yapılan klinik çalışmalar, GRP ile ilgili düzenlemelere ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olmalıdır. Farklı kimyasal prosedürlerle kurum içinde hazırlanan kitler dahil olmak üzere, klasik radyofarmasötiklerin hazırlanması ve PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasındaki farklılıklara göre kılavuz iki başlık altında düzenlenmiştir (4).

4. Nükleer Tıpta Kit Tabanlı Radyofarmasötikler için Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamalar

4.1. Personel ve Kaynaklar

Görevlerini yerine getirebilmeleri için gereken eğitim geçmişine ve deneyime sahip personel, ekipman ve tesisler dahil olmak üzere yeterli kaynaklar olmalıdır.

Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolüne yalnızca eğitilmiş kişiler katılmalı ve sorumlu olmalıdır. Tüm işlemler sorumlu bir kişinin kontrolü altında yapılmalıdır. Hazırlanan radyofarmasötiklerin kullanıma sunulmasından sorumlu olan personel, kalite sistemleri, GRP ve bu tür ürünlere özgü yasal gereklilikler konusunda uygun şekilde eğitilmelidir.

Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personel (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) bu ürün sınıfına özel ek eğitim almalıdır. Özellikle, radyasyondan korunma konusunda ayrıntılı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir.

Radyofarmasi departmanlarında çalışan tüm personele, dahil oldukları Kalite Güvencesi konularında eğitim verilmelidir. Eğitim; hazırlama, salım, kalite kontrol ve analitik teknikler, temizleme, taşıma, radyoaktivite ölçümü için ekipmanın kalibrasyonu, radyofarmaside çalışma uygulamaları, bireysel dozların hazırlanması, dokümantasyon, hijyen ve farmasötik mikrobiyoloji, mikrobiyolojik izleme konularını içermelidir. Eğitimin açıklaması ve kaydı tutulmalıdır. Sorumluluklar, iş tanımlarında belirtilmelidir.

Aseptik teknikler: Personel, kitlerin radyonüklit ile işaretleme de etiketlenmesi de dahil olmak üzere enjeksiyon için radyofarmasötiklerin kullanımında uygun şekilde aseptik teknikleri uygulamalıdır. Bu, özel giysilerin, steril eldivenlerin, steril şişelerin, steril şırıngaların, steril iğnelerin ve steril seyrelticilerin kullanılması ve işin iyi planlanmış ve amaca uygun bir şekilde yapılması anlamına gelir.

Radyasyon koruması: Personelin radyasyon maruziyeti kontrolü, düzenli olarak kontrol edilen ve

okumaları kaydedilen onaylı kişisel dozimetreler ile gerçekleştirilir. Bu kontrol, elektronik dozimetreler, el dozimetreleri vb. ile desteklenebilir. Çalışmadan sonra, hem personel hem de iş yerleri uygun monitörlerle radyoaktif kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir. Herhangi bir kontaminasyon derhal giderilmeli veya kontrol altına alınmalı ve kontamine alana erişim, radyoaktivite uygun bir doz seviyesine düşene kadar reddedilmelidir (5,6).

4.2. Kalite Güvencesi

Yeterli kalitede bir radyofarmasötik hazırlanmasını sağlamak için hazırlık işlemlerini denetleyebilecek bir kalite güvence birimi bulunmalıdır.

4.3. Ekipman ve Tesisler

Radyoaktif ürünler, özel ve bağımsız tesislerde depolanmalı, işlenmeli, paketlenmeli ve kontrol edilmelidir. Kullanılan ekipman yalnızca radyofarmasötikler için ayrılmalıdır. Radyofarmasi, çapraz kontaminasyon ve karışıklık riskini en aza indirecek şekilde organize edilmelidir. Orada sadece gerekli ekipman bulunmalıdır. Kontrollü alanlara erişim sadece yetkili personelle sınırlandırılmalıdır. Konuklar ve teknik personel, özel bir talimatta açıklanan uygun erişim kurallarına uymalıdır. Onarımlardan sonra tesisler uygun şekilde temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir.

Teknesyum-99m jeneratör ve teknesyum-99m işaretli radyofarmasötiklerin hazırlanması için çalışma alanı kontrollü bir alana yerleştirilmelidir. Oda, açık radyoaktif kaynaklarla çalışmak için onaylanmalıdır. Tc-99m eluat solüsyonları ve hazır müstahzarlar iyi korunmuş koşullarda saklanmalıdır.

Radyoaktivitenin kontrollü alanlardan yayılmasını önlemek ve kontrollü alanları bakteriyel kontaminasyondan korumak için uygun önlemler alınmalıdır. Her türlü biyolojik materyalin aynı yerde depolanması ve taşınmasından kaçınılmalıdır. İşaretli kan bileşenlerinin hazırlanması gibi, radyofarmasötiklerin hasta kaynaklı hazırlanması durumunda bir istisna yapılabilir. Bununla birlikte, mümkün olduğunda, hastanın otolog hücrelerinin işaretlenmesi için ayrı bir oda veya A sınıfı iş istasyonu kullanılmalıdır (4).

Teknesyum-99m jeneratör ve doz kalibratörü konumu: Personele yönelik radyasyon riskini en aza indirmek için, jeneratör yeterince korumalı olmalıdır. Etrafı kurşun yüzeylerle örtülmelidir. Jeneratörün iğneleri, jeneratör ile birlikte verilen özel şişeler veya kapaklar kullanılarak elüsyonlar arasında kapatılmalıdır. Bu önlem, tedarikçinin talimatlarına göre uygulanmalıdır.

Jeneratör, A Sınıfı bir ortama yerleştirilmelidir. Doz kalibratörü zemin aktiviteden etkilenmeyecek şekilde zırhlanmalıdır.

Hazırlık alanı: Steril radyofarmasötikler için, ürünlerin hazırlandığı çalışma alanı çevresel gerekliliklere uygun olmalıdır. Bu, laminer bir HEPA filtrelili Grade A hava akışına sahip bir iş istasyonunun veya tam bir muhafazanın sağlanmasıyla sağlanabilir.

İş istasyonu

İş istasyonları en az D sınıfına uygun bir ortamda olmalıdır (4). Bu, laminer akış iş istasyonunu filtrelenmiş A Sınıfı hava perdesiyle çevreleyerek de doğrulanabilir.

İzleme: İş istasyonları ve çevreleri mikrobiyolojik kalite açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Bakım ve Temizlik: Tüm yüzeyler (duvarlar, zemin, masalar ve mobilyalar dahil) radyoaktif dökülme durumunda temizlenmesi, dezenfekte edilmesi ve dekontamine edilmesi kolay malzemelerden yapılmalıdır. Kullanılan lavabolar hazırlık alanının dışında olmalıdır.

Tesisler ve ekipman: Ekipman kaliteli olmalıdır. Radyonüklit doz kalibratörlerinin günlük kontrolleri yapılmalıdır. Doz kalibratörü her kullanıldığında arka plan aktivitesi kontrol edilmelidir. Arka plan okumalarındaki herhangi bir artış araştırılmalıdır. Her gün her ayar için kullanımdan önce geçerli bir kalibrasyon sertifikasına sahip uzun ömürlü bir radyoaktif kaynak kullanılarak sabitlik kontrolü yapılmalıdır. Kalibratörün düzenli kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası standartlara göre izlenebilir radyonüklitler ile yapılmalıdır. Ölçülen aktivitelerle doz kalibratör doğrusalılık yanıtının kontrolü en az yılda bir yapılmalıdır.

Doz kalibratörü, gama sayacı, gama kamera, ince tabaka kromatografi tarayıcısı, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, radyoaktivite detektörü ve otoradyografi aparatı gibi radyokimyasal saflık tayini için kullanılan cihazlar her kullanıldıklarında ölçüm doğruluğundan emin olmak için arka plan aktivitesinin belirlenmesi gerekir.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan su banyoları, termometreler, ısıtma cihazları gibi diğer ekipmanların ayarlarının doğruluğu açısından kontrol edilmesi gerekir.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan tüm tesislerin ve ekipmanın düzenli olarak bakımının yapılmasını ve uygun yerlerde kalibre edilmesini sağlamak için planlı bir bakım ve kalibrasyon sistemi çalıştırılmalıdır. Bakım ve kalibrasyonun kurum içinde veya harici yükleniciler tarafından gerçekleştirilmesine bakılmaksızın tüm ekipman için kayıtlar ve günlükler tutulmalıdır.

4.4. Belgeler

Departmanda, hazırlamadan bireysel hasta dozlarının uygulanmasına kadar her bir preparatın izlenebilirliğine izin veren bir dokümantasyon sistemi çalıştırılmalıdır.

Talimatlar ve Standart Çalışma Prosedürleri (SÇP), departmanın operasyonları ile ilişkili her prosedür veya faaliyet için yazılmalı ve bağımsız olarak onaylanmalıdır. SÇP'ler en az iki yılda bir gözden geçirilmeli ve yeniden düzenlenmelidir. Kullanılan her bileşen ve bitmiş radyofarmasötik için bir spesifikasyon mevcut olmalıdır. Kayıtlar, yasal olarak gerekli olan süre boyunca (5 yıl) muhafaza edilmelidir:

- Tüm malzemeler ve yardımcı malzemelerin satın alınması ve varışta kontrol edilmesi
- Radyoaktif ürünlerin satın alınması ve varışta kontrol edilmesi
- Jeneratör elüsyonu: aktivite (tarih, saat), molibden-99 geçişi ve alüminyum iyon varlığı
- Ürün hazırlama: parti numaraları, aktivite ve eklenen hacim, kalite kontrol ve sonuçları
- Laboratuvar temizliği ve bakımı
- Ekipman kalibrasyonu ve bakımı
- Personelin eğitimi
- Radyoaktif malzemelerin taşınması
- Radyoaktif kirlilik izleme ve radyoaktif atık bertarafı
- Ürün kusurları ve SÇP'lere uyumsuzluk olayları
- Hasta dozlarının reçetesi
- Mikrobiyolojik izleme

4.5. Hazırlık ve Süreç Kontrolleri

Teslim alınan tüm malzemeler, teslimatın doğruluğu için siparişe göre kontrol edilmelidir. Parti numaralarının ve alınan miktarların kayıtları tutulmalıdır. Ayrıca kabul öncesinde görsel bir inceleme yapılmalıdır. Pazarlama yetkisine sahip ürünler veya kitler kullanılmalıdır. Malzemeler yalnızca beyan edilen raf ömrü içinde kullanılmalıdır. Radyofarmasötiklerin hazırlanması, ürünün çapraz kontaminasyonunu önleyecek şekilde organize edilmelidir.

Proses doğrulama, proses kontrolleri, proses parametrelerinin ve ortamın izlenmesi, tüm testler tamamlanmadan önce bir parti veya bir ürünü serbest bırakma veya reddetme kararının alınmasının gerekli olduğu durumlarda özellikle önemlidir.

Jeneratör elüsyonu için talimatlar, elüsyon veriminin kontrolü ve diğer jeneratör kalitesi testleri dahil olmak üzere, teknesyum-99m jeneratörünün kullanımı hakkında spesifik bilgiler jeneratörle birlikte verilen

prospektüste verilmektedir. Benzer şekilde, işaretleme kitlerinin prospektüsü, kit işaretleme prosedürü hakkında ayrıntılı bilgi verir.

Üretici talimatları, belirli bir jeneratör veya kit ile edinilen deneyime dayanmaktadır. Prospektüs, ulusal makamlar tarafından onaylanmıştır. Bir teknesyum-99m jeneratörünün doğru şekilde kullanılması ve kitlerin işaretlenmesi için prospektüsün dikkatlice okunması ve takip edilmesi bir ön koşuldur. Prospektüsteki prosedürlerden herhangi bir sapma doğrulanmalı ve onaylanmalıdır.

Elüat şişelerinin üzerindeki de dahil olmak üzere tüm kauçuk tıplar delinmeden hemen önce bir dezenfektan ile silinmelidir. Dezenfektan solüsyonunun, delinmeden önce tamamen buharlaşmasına izin verilmelidir, çünkü bu maddenin kit içine karışması kitin verimini etkileyebilir.

Elüsyon, flakon ve şırıngalar için koruma kurşunu kontaminasyon açısından kontrol edilmeli ve kullanımdan önce içten ve dıştan tercihen %70 etanol veya izopropil alkolle temizlenmelidir.

Aseptik süreç valide edilmelidir. Yeni personel, kalifiye olmalı ve tüm personel düzenli aralıklarla kalifikasyonu yenilenmelidir.

Elüatların ve müstahzarların departman içinde taşınması, örneğin elüsyon koruması, şırınga koruması ile olmalıdır.

Personelin radyasyona maruz kalmasını en aza indirmek için, uygun korumanın yanı sıra radyoaktif ürünlerin kullanımının uygun şekilde planlanması gerekir. Teknesyum-99m jeneratör ile teslim edilen elüsyon kurşun zırhı her zaman kullanılmalı ve teknesyum-99m çözeltileri uygun korumada saklanmalıdır. Radyoaktif maddeyi tutmak gerektiğinde, örneğin doz kalibratöründe aktivite ölçülürken, her zaman maşa veya cımbız kullanılmalıdır.

Radyofarmasötik preparatlar için tüm kaplar (şırıngalar dahil) preparatın adı, hazırlanma tarihi ve saati, radyoaktivite miktarı, hacim, son kullanma zamanı, uluslararası radyoaktivite sembolü ve radyoaktivite miktarı ve hacmi, kurşun zırh üzerindeki etikete yazılarak tanımlanmalıdır (4).

4.6. Kalite Kontrol

Hali hazırda kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu için spesifikasyonlar ve kalite kontrol test prosedürleri, Avrupa ve diğer farmakopelerde [British Pharmacopea (BP), American Pharmacopea (USP) vb.] verilmektedir. Radyofarmasi Departmanında ürünlerin farmakope

yöntemlerine göre tam olarak test edilmesinin piyasaya sürülmeden önce çoğu zaman mümkün olmadığı kabul edilmektedir.

Salınmadan önce tüm hazırlık ve kalite kontrol verilerini detaylandıran dikkate alınması gereken yazılı bir prosedür olmalıdır. Bir prosedür, tatmin edici olmayan test sonuçlarının elde edilmesi durumunda sorumlu kişi tarafından alınacak önlemleri de açıklamalıdır.

Salınmadan önce her üründe değerlendirilecek parametreler:

- Etiketin doğruluğu ve eksiksiz olduğu kontrol edilmelidir
- Radyoaktivite içeriği hastaya verilen radyasyon dozunu belirlediğinden, uygulama öncesinde her hasta dozunun toplam radyoaktivitesi dikkatlice ölçülmeli, kontrol edilmeli ve belgelenmelidir.
- Görünüş ve büyük partikül kontaminasyonu

Teknesyum-99m jeneratörlerinin elüatlarının kalite kontrol parametreleri:

- Her teknesyum-99m jeneratöründen ilk elüatta Molibden-99 varlığı
- Elüasyon aktivitesi her bir elüatta ölçülmelidir.
- Ürünlerin alüminyum iyonlarının varlığından olumsuz etkilenmemesi için ürünleri hazırlamak için kullanılan elüatın içeriğinde alüminyum iyonu varlığı kontrol edilmelidir.

İşaretleme kitleri bir üretici tesisinde hazırlanır ve öngörülen tüm kalite kontrol testleri tamamlandıktan sonra satışa sunulur. Bu nedenle, bileşim, kimyasal saflık, aprotjenite, sterilite ve partikül boyutu (uygulanabildiği yerde) üretici tarafından garanti edilmektedir.

Kitle birlikte verilen kullanım talimatları, işaretleme prosedürü kesinlikle izlenmelidir. Bu talimatlardan herhangi bir sapma varsa nedeni araştırılmalıdır.

Uygulanan işaretleme prosedürünün etkinliğinin doğrulanması, nihai aktivite (belirli bir zamanda), müstahzarın işaretleme verimi ve/veya radyokimyasal saflığı ve ayrıca partikül kontaminasyonu kontrol edilerek yapılır. Partikül boyutu (varsa), sterilite, pH ve izotoniklik gibi parametreler de düzenli zaman aralıklarında kontrol edilmelidir.

Teknesyum-99m ile işaretleme kitlerinin kalite kontrol parametreleri ve bunun sonucunda radyoaktif işaretli preparatlar:

- Tam ürün olması
- Lisanslı etiketleme kitlerinden hazırlanan ürünlerin radyokimyasal saflık testi her bir preparatta yapılmalıdır.

- Bitmiş ürün olarak satın alınmış, lisanssız kitler halinde hazırlanmış veya kurum içi formüllere göre hazırlanmış lisanssız radyofarmasötikler her durumda tam olarak test edilmelidir.
- Sterilite, radyoaktivitenin bozulmasının ardından rastgele bir örnekleme ile kontrol edilmelidir.
- Akciğer perfüzyon görüntülemesi veya koloidal radyofarmasötiklerin partikül boyutlandırması için kullanılan partiküllü radyofarmasötiklerin partikül boyutu, ürünün farmakokinetiğinin sağlanmasında önemli olabilir. Işık mikroskopik yöntemleri veya membran filtrasyonu yöntemleri kullanılır.
- Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolleri mümkünse ayrı odalarda yapılmalıdır.
- Dar aralıklı pH kağıdı kullanılarak pH ölçümü, teknesyum-99m jeneratör elüatlarında ve fizyolojik olmayan pH'a sahip olduğu bilinen ürünlerde veya işaretleme prosedürü sırasında pH'ın ayarlanması gereken ürünlerde gerçekleştirilebilir.

Sterilite ve bakteriyel endotoksin testi: Sterilite testinin amacı, radyofarmaside kullanılan prosedürlerin steril ürünlerle sonuçlanmasını sağlamaktır. Testlerin sıklığı, bölümün deneyimine bağlıdır. Aseptik hazırlama ve dağıtım prosedürleri özellikle yeni personel söz konusuysa düzenli olarak kontrol edilmelidir. Genellikle, sterilite testi için numuneler radyoaktivite bozunması için yeterli süre saklanır ve daha sonra harici, doğrulanmış bir laboratuvar tarafından sterilite testi için gönderilir. Dahili sterilite testi yalnızca Avrupa Farmakopelerine göre, mevcut özel odalar ve ekipman koşullarında yapılır.

Radyofarmasötiklerin pirojen veya bakteriyel endotoksin testleri rutin olarak yapılmamaktadır.

Limulus Amoebosit Lizat (LAL) testi, yeni sistemlerin veya çalışma uygulamasındaki değişikliklerin doğrulanmasının bir parçası olarak faydalı bir şekilde kullanılabilir. Bir radyofarmasötik hazırlanmasında bir veya daha fazla saflaştırma söz konusu olduğunda, son üründe bakteriyel endotoksin testi yapılmalıdır. Prosedür, rutin kullanıma sokulmadan önce doğrulanmalıdır, ürün bakteriyel endotoksin testi tamamlanmadan önce kullanım için serbest bırakılabilir. Aseptik koşulları korumak için çevresel izleme çok önemlidir. Aseptik iş istasyonunun mikrobiyolojik testi periyodik olarak yapılmalıdır. Yöntemler, yüzeyler için pamuk çubuklar veya temas plakaları ve hava kalitesi için çökeltme plakaları veya dinamik hava örnekleycileri kullanmayı içerebilir.

Otolog hasta materyalinden hazırlıklar: Hastanın otolog materyalinin aseptik kullanımı ile ilgili gerekliliklere

uyulmalıdır. Tüm başlangıç materyalleri tanımlanmalıdır. Özellikle insan kullanımına yönelik herhangi bir reaktif, malzeme veya çözeltinin, spesifikasyonlarının gerekli standartları karşıladığı test edilmeli ve belgelenmelidir. Yalnızca insan kullanımı için onaylanmış malzemeler ve reaktifler kullanılmalıdır.

İşaretli hücrelerin hazırlanması birbiri ardına veya farklı yerlerde farklı kişiler tarafından yapılmalıdır.

Aşağıdaki kontroller yapılmalıdır:

- Her preparatın işaretleme veriminin hesaplanması
- Uygulamadan önce her preparatın radyokimyasal saflığının kontrolü (mümkün olduğunca)
- Uygulama öncesinde hasta kimliğinin kontrolü
- Hücre tipine bağlı olarak, hücre canlılığı, morfolojisi veya fonksiyonunun kontrolü.

Kurum içinde hazırlanan kitler:

Kitler kurum içinde hazırlanırken daha ayrıntılı İyi Radyofarmasi Uygulaması gerekliliklerine uyulmalıdır (7).

4.7. Tamamlanmış Radyofarmasötik Kontroller ve Kabul Kriterleri

Sorumlu kişi, bir ürün kullanıma sunulmadan önce resmi, kayıtlı bir onay kararı almalıdır. Sorumlu kişi, alternatifi olmasa da normalde ürünü hazırlayan kişi olmamalıdır. Sorumlu kişi uygun şekilde eğitilmeli ve yeterlilik kanıtına sahip olmalıdır. Gerekli standardı karşılamayan ürünlerle ilgilenmek için yazılı bir prosedür olmalıdır. Bu tür olaylar araştırılmalı, ileride meydana gelebilecek olayları önlemek için önlemler alınmalı ve bu süreç belgelenmelidir.

Yazılı bir serbest bırakma prosedürü olmalıdır. Serbest bırakma ancak şu durumlarda gerçekleştirilebilir:

- Ürün teknik özelliklere uygundur
- Ürün İyi Radyofarmasi Uygulamasına göre hazırlanmıştır

Kusurlu ürünlerin geri çağırılması için yazılı bir prosedür olmalı ve bir hata veya eksiklik kaydı tutulmalıdır.

4.8. Dağıtım

(a) Hasta dozlarının dağıtımı, radyofarmasötik reçete dikkate alınarak bireysel ve kesin olmalıdır.

(b) Tüm şırıngalar tanımlanmalıdır (en azından hastanın adı, preparatın adı, belirli bir zamandaki radyoaktivite miktarı, uluslararası radyoaktivite sembolü). Dağıtım radyofarmasötiklerin nükleer tıp departmanı dışına dağıtımını kapsayacak şekilde tasarlanmamıştır (7).

4.9. Şikayetlerin Ele Alınması

(a) Bir radyofarmasötik ile ilgili şikayetlerin alınması ve incelenmesi için yazılı prosedürler izlenmelidir.

(b) Bu tür prosedürler, şikayetlerin kalite güvence birimi tarafından gözden geçirilmesi ve başarısızlığın nedenini belirlemek için yürütülen soruşturmanın hükümlerini içermelidir.

(c) Her şikayetin yazılı bir kaydı radyofarmasötik şikayetler için belirlenmiş bir dosyada tutulmalıdır. Kayıt, radyofarmasötik maddenin adını ve konsantrasyonunu, parti numarasını, şikayetçinin adını, şikayetin tarihini şikayetin niteliği ve şikayete verilen yanıtı içermelidir. Ayrıca, herhangi bir soruşturma ve takibin bulgularını veya soruşturma yapılmamasının nedenini ve bunu tespit eden kişinin adını da içermelidir.

(d) Bir şikayet nedeniyle iade edilen bir radyofarmasötik yeniden işlenemez ve imha edilmelidir.

(e) Radyofarmasötiklerle ilgili sorunlar üreticiye ve düzenleyici kuruma bildirilmelidir.

4.10. İç Kontrol

Radyofarmasi departmanında kurulan Kalite Güvence Sistemi dahili denetimlerle doğrulanmalıdır. Tesislerin iç denetimleri yılda en az bir kez yapılmalıdır. Yeni personel, eğitimlerinden ve ilk bağımsız çalışma döneminden sonra değerlendirilmelidir. Daha sonra değerlendirme rastgele yapılacaktır.

4.11. Kayıtlar

(a) Tüm kayıtlar, radyofarmasötik laboratuvarında denetçiler için erişilebilen ayrı bir yerde tutulmalıdır.

Denetlenen kuruluştaki depolanmayanlar da dahil olmak üzere bu tür kayıtlar okunaklı olmalı, bozulma veya kaybı önlemek için saklanmalı ve denetçiler tarafından incelenmek ve kopyalanmak üzere kolayca erişilebilir olmalıdır.

(b) Bu kılavuzda atıfta bulunulan tüm kayıtlar ve dokümantasyon, radyofarmasötik piyasaya sürüldüğü tarihten itibaren yasal olarak gerekli süre boyunca saklanmalıdır.

5. Güncel İyi Radyofarmasi Uygulamaları Kılavuzu, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Diğer Yerel Olarak Hazır Radyofarmasötikler için

5.1. Personel ve Kaynaklar

Kurumda görevlerini yerine getirebilmeleri için gerekli eğitim geçmişine, pratik ve deneyime sahip yeterli personel, ekipman ve tesisler dahil olmak üzere kaynaklar olmalıdır. Radyofarmasötiklerin hazırlanması

ve kalite kontrolünden yalnızca eğitimli kişiler sorumlu olmalı ve işleme katılmalıdır. Tüm işlemler sorumlu bir kişinin kontrolü altında yapılmalıdır. Hazırlanan radyofarmasötiklerin piyasaya sürülmesine dahil olan personel, kalite sistemleri, GRP ve bu tür ürünlere özgü yasal gereklilikler konusunda uygun şekilde eğitilmelidir. Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personel (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) bu sınıfa ait ürünler için özel ek eğitim almalıdır.

Özellikle, radyasyondan korunma konusunda ayrıntılı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir. Radyofarmasi departmanlarında çalışan tüm personele, dahil oldukları Kalite Güvencesi konularında eğitim verilmelidir. Bu şunları içerir: hazırlama, salım, kalite kontrol ve analitik teknikler, temizleme, taşıma, ekipmanın kalibrasyonu (özellikle radyoaktivite ölçümü için), radyofarmaside çalışma uygulamaları, bireysel dozların hazırlanması, dokümantasyon, hijyen ve farmasötik mikrobiyoloji, mikrobiyolojik izleme. Eğitimin bir açıklaması ve tamamlanma kayıtları tutulmalıdır. Sorumluluklar, iş tanımlarında belirtilmelidir.

Aseptik teknikler: Personel, kitlerin radyoşaretlenmesi dahil olmak üzere enjeksiyon için radyofarmasötiklerin kullanımı boyunca uygun şekilde aseptik teknikleri uygulamalıdır. Bu, özel giysilerin (maskeler, steril eldivenler), steril şişelerin, steril şırıngaların, steril iğnelerin ve steril seyrelticilerin kullanılması, işin iyi planlanmış ve amaca uygun bir şekilde yapılması anlamına gelir.

Radyasyon koruması: Personel radyasyon maruziyetinin kontrolü, düzenli olarak kontrol edilen ve okumaları kaydedilen onaylı personel dozimetreleri ile yapılır. Bu kontrol, elektronik dozimetreler, parmak dozimetreleri vb. ile desteklenebilir. Çalışmadan sonra, hem personel hem de iş yerleri uygun monitörlerle radyoaktif kontaminasyon açısından kontrol edilmelidir. Herhangi bir kontaminasyon derhal giderilmeli veya kontrol altına alınmalı ve kontamine alana erişim, radyoaktivite uygun bir doz seviyesine düşene kadar reddedilmelidir (5).

5.2. Kalite Güvencesi

(a) Yeterli kalitede bir PET radyofarmasötik hazırlandığından emin olmak için hazırlık işlemlerini denetleyebilecek bir kalite güvence birimi olmalıdır.

(b) Kalite güvence birimi, ürünü etkileyen prosedürler ve şartnamelere uygunluğu sağlamak için bileşenleri, kapları, kapakları, işlem içi malzemeleri, ambalaj malzemelerini, etiketlemeyi ve bitmiş ürünü inceleme ve onaylama veya reddetme yetkisine sahip olmalıdır.

(c) Kalite güvence birimi bir PET radyofarmasötüğünün kimliğini, konsantrasyonunu, kalitesini veya saflığını etkileyen spesifikasyon, yöntem, süreç veya prosedürdeki değişiklikleri onaylayabilmeli veya reddedebilmelidir. Ayrıca, bir değişiklik yapıldıktan sonra temdit ihtiyacını da değerlendirmelidir.

(d) Kalite güvence birimi ayrıca hataların meydana gelip gelmediğini belirlemek için hazırlık kayıtlarını gözden geçirme yetkisine sahip olmalıdır. Hatalar meydana gelirse veya bir üretim partisi veya bileşenleri, spesifikasyonlarından herhangi birini karşılamazsa, kalite güvence birimi, hataların veya arızaların tam olarak araştırıldığından ve düzeltici eylemin yapıldığından emin olmalıdır.

(e) Kalite güvence biriminin sorumluluklarının PET radyofarmasötik hazırlanmasına dahil olan herkes tarafından bilinmesini sağlamak için, birimin sorumlulukları ve izleyecekleri prosedürler yazılı olmalıdır (5,6,7).

5.3. Ekipman ve Tesisler

(a) Ürün kalitesi üzerinde olumsuz etki yapabilecek kontaminasyonunun önlenmesi, tesislerin, malzemelerin ve ekipmanın düzenli bir şekilde kullanılmasını sağlamak için malzeme, personel ve çevre koşulları yeterli olmalıdır.

Küçük PET merkezlerinde aynı alan veya oda birden fazla amaç için kullanılabilir. Örneğin, kaplar ve kapaklar dahil olmak üzere, hazırlık (örneğin, Radyokimyasal sentez), laboratuvar işlemi (örneğin, Salım testi) ve onaylanmış bileşenlerin depolanması aynı odaya yerleştirilebilir.

(b) Aseptik çalışma alanı, steril bir PET radyofarmasötik hazırlanmasına uygun olmalıdır. Aseptik işleme alanındaki hava kalitesi, mikroorganizmaların ve partikül maddelerin varlığını sınırlandırmak için yeterince kontrol edilmelidir. PET radyofarmasötik veya kap/kapak sisteminin steril yüzeyini çevreye maruz bırakan bir PET radyofarmasötüğünün hazırlanması ve test edilmesindeki kritik faaliyetler, Grade A derecesine sahip bir aseptik iş istasyonu içinde yapılmalıdır (örneğin, bir laminar air flow (LAFW) veya izolatör). A sınıfı dereceli iş istasyonu, sıkı bir çalışma düzeni sürdürüldüğü takdirde, daha fazla kilit ve giysi değişikliği olmaksızın D sınıfı bir ortamda bulunabilen bir C sınıf ortamına yerleştirilebilir (8).

Bu tür faaliyetlerin örnekleri arasında (1) PET radyofarmasötiklerin steril filtrasyonu için steril bileşenlerin (şırınga, iğne, filtre ve flakon) aseptik düzeneği, (2) steril örneklerin alınması ve (3) bitmiş PET radyofarmasötüğün sterilite testi bulunur.

Çalışma düzeni:

- Aseptik iş istasyonu uygun aralıklarla sterilize edilmelidir.
- Mikrobiyolojik izleme, aseptik faaliyetlerden hemen sonra sırasıyla iş istasyonunda ve personelde yapılmalıdır.
- Steril bileşen tertibatlarının zamanlaması, bu süre zarfında odaya ilave personel girmeyecek şekilde düzenlenmelidir.
- Laminer hava akışı aseptik iş istasyonundaki öğeler minimumda tutulmalı ve hava akışını büyük ölçüde kesintiye uğratmamalıdır.
- Operatörler, aseptik iş istasyonu içinde bir aseptik manipülasyon gerçekleştirirken, belirlenmiş laboratuvar önlüğü ve steril kol koruması ve steril eldivenler giymelidir. İzolatörlerin dışında aseptik kullanım yapılırken burun ve ağız koruması takılmalıdır.
- Steril olmayan öğelerin yüzeyi (örneğin, test tüpü rafı ve steril şırıngalar ve filtrelerin üzeri) aseptik iş istasyonuna yerleştirilmeden hemen önce steril edilmelidir.

(c) Bir PET radyofarmasötığının kalitesini ve saflığını etkileyen tüm ekipmanlar amaçlarına uygun şekilde kurulmuş, bakımı yapılmış ve tekrarlayan geçerli sonuçlar üretebilecek nitelikte olmalıdır. Bu faaliyetler belgelenmelidir.

(d) Ekipman, radyofarmasötığının kalitesini değiştirecek şekilde bileşenlerle, süreç içi malzemelerle veya radyofarmasötiklerle temas eden yüzeyler reaktif, katkı maddesi veya emici olmayacak şekilde yapılmalıdır.

(e) Yeni ekipman kaliteli olmalıdır.

(f) Hazırlama ekipmanının temizlenmesi ve kalibrasyonu için prosedürlerin valide edilmesi gerekir.

(g) Temizleme, kalibrasyon ve bakım yeterli aralıklarla yapılmalı ve uygun şekilde belgelendirilmelidir.

5.4. Belgeler

(a) Bir örneğin alınması, saklanması, tanımlanması, depolanması, kullanılması, test edilmesi, bileşenlerin ve radyofarmasötik kapların ve kapakların onaylanması ve reddedilmesini açıklayan yazılı prosedürler oluşturulmalı, sürdürülmeli ve takip edilmelidir.

(b) Bileşenlerin ve radyofarmasötik maddelerin kimliği, konsantrasyonu, kapların ve kapakların kalitesi ve saflığı için uygun yazılı şartnameler oluşturulmalıdır.

(c) Teslim alındığında, her bir bileşen, kap ve kapak lotu tanımlanmalı ve spesifikasyonlara uygun olup olmadığını belirlemek için incelenmelidir. Herhangi bir son

kullanma tarihi de dahil olmak üzere spesifikasyonlarını karşılamayan veya henüz piyasaya sürülmemiş lotlar varsa PET radyofarmasötik hazırlamada kullanılmamalıdır.

Her bileşenin her bir partisinin ve her kap ve kapağın temsili bir numunesi, yazılı spesifikasyonlarına uygunluk açısından test edilmelidir. Bu tür testlerin yerine, tedarikçinin test sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanması koşuluyla tedarikçiden bir analiz sertifikası kabul edilebilir.

PET merkezi, aktif bileşenlerin her bir lotu üzerinde bir kimlik testi gerçekleştirmeli ve her bir konteyner ve kapak lotunun en azından görsel bir tanımını yapmalıdır.

(d) Bileşenler, kaplar ve kapaklar, kontaminasyonu, karışımları veya bozulmaları önleyecek ve bunların kullanım amacına uygun olmasını sağlayacak şekilde taşınmalı ve depolanmalıdır.

(e) Her bir bileşen, konteyner ve kapak lotunun her sevkiyatı için, her gönderinin kimliği ve miktarı, tedarikçinin adı ve lot numarası, teslim tarihi, yapılan herhangi bir testin sonuçları, reddedilen materyal ve son kullanma tarihini içeren bir kayıt tutulmalıdır.

5.5. Üretim ve Süreç Kontrolleri

(a) Üretim ve süreç kontrolleri, kalite standartlarını karşılayan bir PET radyofarmasötığının tutarlı bir şekilde hazırlanmasını sağlamalıdır.

(b) Üretim ve süreç kontrolleri, yazılı üretim ve proses kontrol prosedürlerini, ana-seri üretim ve kontrol kayıtlarını, üretim süreç ve kontrollerinin doğrulanmasını içermelidir.

(c) Yazılı üretim ve süreç kontrol prosedürleri, üretim sürecindeki tüm adımları belgeleyen bir ana üretim ve kontrol kaydını içermelidir. Prosedürler ayrıca, temel proses parametrelerinin kontrol edildiğini ve prosedürlerden sapmaların belgelendiğini ve gerekçelendirildiğini temin etmeli ve belgelemelidir. Ana üretim ve kontrol kayıtları şunları içermelidir:

(1) PET radyofarmasötığının adı, toplam radyoaktivitesi ve hacmi

(2) Her bir aktif bileşenin adı ve ağırlığı veya ölçüsü ve herhangi bir dozaj biriminin toplam ağırlığı veya ölçüsünün beyanı

(3) Yeterince özel isimler veya kodlarla belirlenmiş bileşenlerin tam listesi

(4) Her bir bileşen için aynı ağırlık sistemini kullanan, her bir bileşenin ağırlığı veya ölçüsü. Ana üretim ve kontrol kaydında gerekçelendirilirse, gerekli bileşen miktarında makul değişikliklere izin verilebilir.

(5) Maksimum ve minimum pratik verim yüzdelerini içeren pratik verim beyanı

(6) Tam hazırlık ve kontrol talimatları, numune alma ve test prosedürleri, şartnameler, özel notlar ve izlenecek önlemler

(7) Her etiketin bir örneği veya kopyası dahil olmak üzere radyofarmasötik kapların, kapakların ve ambalaj malzemelerinin açıklaması.

(d) Bir PET radyofarmasötik partisi her hazırlandığında, özgün bir seri üretim ve kontrol kaydı hazırlanmalıdır. Seri üretim kaydı, hazırlanan belirli partiyi numara veya diğer özgün tanımlayıcılarla tanımlamalı ve kullanılan ekipmanı, her hazırlık adımını (onaylanmış uygun ana üretim veya kontrol kaydından elde edilen), kullanılan bileşenlerin gerçek miktarlarını, tarihleri, testleri içermelidir. Operasyondaki her önemli adımı gerçekleştiren veya kontrol eden kişilerin yürütülen tüm incelemelerin sonuçlarında etiketleri ve isimleri (baş harfleri veya imzaları) yer almalıdır.

(e) Hazırlama ve dağıtım alanı ve tüm ekipman, kullanımdan hemen önce temizlik ve uygunluk sağlamak için incelenmelidir. Faaliyetler belgelenmelidir.

(f) Proses kontrolleri, gerekli testler veya diğer doğrulama faaliyetleri tamamlanana veya gerekli onaylar alınıp belgelendirilene kadar materyallerin kontrol edilmesini sağlamak için proses içi materyallerin kontrolünü içermelidir.

(g) Aseptik İşleme ve Sterilize Edici Filtrasyonda Mikrobiyolojik Kontrolü; çoğu PET radyofarmasötiği, parenteral uygulama için tasarlanmıştır ve aseptik işlem ile hazırlanır. Aseptik işlemin amacı, mikroorganizmalardan ve toksik mikrobiyal yan ürünlerden, en önemlisi bakteriyel endotoksinlerden arınmış bir ürün yapmaktır. Aseptik tekniğin kullanılması ve bileşenlerdeki mikrobiyolojik safsızlıkların kontrolü ile PET radyofarmasötiklerinden mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu ortadan kaldırılabilir. PET radyofarmasötiklerinin aseptik işlenmesi, ilgili bileşenlerin mikrobiyolojik kontrolünü içermelidir. Güvenilir ve yüksek kaliteli malzeme seçimi, mikrobiyolojik kontaminasyon riskini sınırlandırmanın etkili yollarıdır. Saklama sırasında mikrobiyal çoğalmayı destekleyen bileşenler, kontrollü koşullar altında tutulmalı ve mikrobiyal gelişme/kontaminasyon açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Yalnızca aseptik teknikler konusunda eğitimli personel aseptik işlemi gerçekleştirmelidir. Her operatör periyodik olarak yeniden kalifiye edilmelidir. Sentez sırasında mikrobiyolojik kontaminasyonu en aza indirmek için

özen gösterilse bile, bir ürün sterilize edici bir filtreden geçene kadar steril olmadığı kabul edilir. Genel olarak PET merkezleri, satıcının güvenilir olduğunun gösterilmesi, filtrenin ürünle uyumlu olduğunun onaylanması ve kabul edilebilir spesifikasyonları karşılaması koşuluyla, bu solüsyonları sterilize etmek için ticari olarak mevcut, önceden sterilize edilmiş filtreler kullanılabilir. Membran filtrenin bütünlük testi, filtrenin spesifikasyonlara göre gerçekleştirildiğinden emin olmak için filtrasyondan sonra yapılmalıdır. Bu, kullanım sırasında veya öncesinde filtrenin bütünlüğünden ödün verilmediğini göstermek için bir basınç tutma testi veya kabarcık noktası testi uygulanarak gerçekleştirilebilir. Aseptik koşulları sürdürmek için çevresel izleme çok önemlidir. Aseptik iş istasyonunun mikrobiyolojik testi periyodik olarak yapılmalıdır. Yöntemler, yüzeyler için pamuklu çubuklar veya temas plakaları ve hava için çökeltme plakaları veya hava kalitesi için dinamik hava örnekleyicileri kullanılabilir.

(h) Her PET radyofarmasötik üretim süreci, belirlenmiş prosedürlere göre valide edilmelidir ve kalite güvence birimi, hem doğrulama sürecini hem de her doğrulama faaliyetinin sonuçlarını onaylamalıdır. Doğrulama faaliyetleri ve sonuçları belgelenmelidir. Dokümantasyon, doğrulamayı onaylayan kişilerin tarih ve imzasını, izleme ve kontrol yöntemlerini ve verilerini ve valide edilen ana ekipmanı içermelidir.

(i) Bir PET radyofarmasötik serisinin hazırlandığı tarihten sonraki bir yıl boyunca, tekrar kalite kontrolüne izin vermek için seriden bir yedek numune saklanmalıdır (9).

5.6. Laboratuvar Kontrolleri

I - Laboratuvar gereksinimleri

(a) Bileşenlerin, işlem içi malzemelerin ve bitmiş PET radyofarmasötiklerin testini yapmak için kullanılan her laboratuvar, her testin yürütülmesi ve sonuçların dokümantasyonu için yazılı prosedürlere sahip olmalı ve bunları takip etmelidir.

(b) Her laboratuvar, bileşenlerin, radyofarmasötik kapların ve kapakların, işlem içi malzemelerin ve PET radyofarmasötiklerinin, kimlik, konsantrasyon, kalite ve saflık standartları dahil olmak üzere standartlara uygun olmasını sağlamak için tasarlanmış bilimsel olarak sağlam örnekleme ve test prosedürlerine sahip olmalıdır.

(c) Laboratuvar analitik yöntemleri amaçlanan kullanımları için uygun, yeterince hassas, spesifik, doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır. PET merkezinin en azından düzenleyici yöntemle eşdeğer olduğunu göstermesi

koşuluyla, alternatif test yöntemleri kullanılabilir. Analitik test yöntemleri, farmakope yöntemlerinden farklı iseler valide edilmelidir.

(d) Test prosedürlerinde kullanılan reaktiflerin, solüsyonların ve malzemelerin kimliği, saflığı ve kalitesi yeterince kontrol edilmelidir. Hazırlanan tüm çözeltiler, kimliklerini ve bileşimlerini gösterecek şekilde uygun şekilde etiketlenmelidir.

(e) Testi gerçekleştirmek için kullanılan tüm ekipman, amaçlanan hedeflere uygun ve geçerli sonuçlar üretebilmelidir.

(f) Her laboratuvar, ekipmanın rutin olarak kalibre edilmesini, incelenmesini, kontrol edilmesini ve bakımının yapılmasını ve bu faaliyetlerin belgelendirilmesini sağlamak için yazılı prosedürlere sahip olmalı ve bunları takip etmelidir.

(g) Bir PET radyofarmasötığının hazırlanmasına ilişkin testleri gerçekleştiren her laboratuvar, tetkikler ve tahliller dahil olmak üzere, belirlenmiş şartnamelere ve standartlara uygunluğu sağlamak için gerekli tüm testlerin eksiksiz kayıtlarını aşağıdaki şekilde tutmalıdır:

(1) Kaynağı, parti veya lot numarası, test için numunenin alınma tarihi, saati ve miktarı dahil olmak üzere test numunesinin açıklaması.

(2) Numunenin test edilmesinde kullanılan her yöntemin bir açıklaması, her testle bağlantılı olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı ve her test için kullanılan numunenin ağırlığı veya ölçüsü.

(3) Grafikler, çizelgeler ve laboratuvar enstrümantasyonundan spektrumlar dahil olmak üzere her test sırasında elde edilen ve test edilen her lot için spesifik bileşeni, işlem içi materyali veya radyofarmasötüğü göstermek için uygun şekilde tanımlanmış ilgili verilerin kaydı.

(4) Testlerin sonuçlarının ve sonuçların belirlenmiş kabul kriterleriyle nasıl karşılaştırıldığının bir açıklaması.

(5) Yazılı prosedürlerden sapma belgelenmeli ve gerekçelendirilmelidir. Elde edilen spesifikasyon dışı sonuçlar araştırılmalı ve belgelenmelidir.

(6) Testi yapan kişinin adının baş harfleri veya imzası ve testin yapıldığı tarih.

II- Son kullanma tarihi boyunca PET radyofarmasötığının stabilitesinin değerlendirilmesi

(a) PET radyofarmasötiklerin stabilite özellikleri, yazılı bir test programına göre değerlendirilmelidir. Bu stabilite programı, uygun saklama koşullarının yanı sıra güvenilir, anlamlı ve spesifik test yöntemlerinin kullanımını içermelidir.

(b) Bu tür stabilite testlerinin sonuçları belgelendirilmeli ve uygun saklama koşullarının yanı sıra son kullanma tarihleri ve sürelerinin belirlenmesinde kullanılmalıdır.

PET radyofarmasötığının etiketli raf ömrüne eşit bir süre boyunca ürünün en az üç kez hazırlama çalışması yapılmalıdır.

5.7. Tamamlanmış Radyofarmasötik Kontroller ve Kabul Kriterleri

I - Bitmiş PET radyofarmasötikler için kontroller ve kabul kriterleri

(a) Radyofarmasötik için kimlik, konsantrasyon, kalite, saflık ve uygunsuz sterilite kriterlerini içeren kabul kriterleri oluşturulmalıdır. Her PET radyofarmasötik grubu, piyasaya sürülmeden önce sterilite dışında belirlenmiş kabul kriterlerini karşılamalıdır.

(b) Sterilite testinin piyasaya sürülmeden önce tamamlanması gerekmez, ancak hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Ürün sterilite testini geçemezse, sonuçlar derhal tüm alıcı tesislere uygun öneriler ve takiplerle iletilmelidir. Bu durum ile ilgili doktor bilgilendirilmelidir. Bu tür bildirimler belgelenmelidir.

(c) Her PET radyofarmasötüğü, radyofarmasötik salınmadan önce kabul kriterlerini karşıladığını göstermek için test edilmelidir. Doğruluk, hassasiyet, özgüllük ve test yöntemlerinin tekrarlanabilirliği belgelenmelidir.

(d) PET radyofarmasötik aşağıdakiler tamamlanana kadar serbest bırakılamaz:

(1) Uygun laboratuvar testleri tamamlanmıştır;

(2) İlgili laboratuvar verileri ve dokümantasyonu incelenir;

(3) İbra yetkisi, belirlenmiş, nitelikli bir kişinin tarihli imzası ile verilir.

(4) Çoğu durumda, ürün piyasaya sürülmesine yönelik bu standart prosedürde değişiklik yapılması uygun olabilir. Örneğin, nakliye son tarihleri, test ve incelemenin tüm unsurları sonuçlandırılmadan önce dağıtım için bir ön salıverme gösterilebilir. Sterilite ve apirojenite testi dışında, tüm son ürün testleri nakliye veya dağıtım sırasında tamamlanmalı veya devam etmelidir. Bu testler, insan uygulaması için son sürümden önce tamamlanmalıdır.

Tüm kabul kriterlerinin karşılandığı belirlendiğinde, PET merkezi, dozun hastaya verilebilmesi için alıcı tesise nihai salım bildirimini vermelidir. Spesifikasyon dışı bir sonucun kanıtı varsa, alıcı tesise derhal bildirilmesi ve

böyle bir radyofarmasötiğin akıbetinin belgelenmesi için etkili prosedürler olmalıdır.

(e) Kabul kriterlerini karşılamayan ürünler reddedilmelidir. Materyal yeniden işlenirse, önceden belirlenmiş üretim ve proses kontrol prosedürleri izlenmelidir ve bitmiş ürün piyasaya sürülmeden önce kabul kriterlerini karşılamalıdır.

II - Bir seri PET radyofarmasötik kabul kriterlerini karşılamadığında yapılacak işlemler

(a) Bir PET radyofarmasötik partisi kabul kriterlerini karşılamıyorsa, ürün, karışıklıkları önlemek için açıkça etiketlenmeli ve ayrılmalıdır ve kalite güvence birimi bilgilendirilmelidir.

Uygun olmayan ürünün nedenlerini araştırmak için prosedürler mevcut olmalı ve takip edilmelidir. Böyle bir soruşturmada, uygun olmayan ürünle ilgili işlemler, kayıtlar, şikayetler ve diğer ilgili bilgi kaynakları da araştırılmalıdır.

(b) Kabul kriterlerini karşılamayan bir PET radyofarmasötik için herhangi bir araştırma, reddedilen PET radyofarmasötiğine ne olduğunu içerecek şekilde belgelendirilmelidir.

(c) Uygun olmayan ürünün veya diğer kalite sorununun tekrarlanmasını önlemek için belirlenen sorunları düzeltmek için önlem alınmalıdır.

5.8. Etiketleme ve Paketleme

(a) Paketleme ve nakliye konteynırları, belirlenmiş depolama, taşıma, dağıtım ve kullanım koşulları sırasında değişiklik veya hasara karşı koruma sağlayacak şekilde tasarlanmış ve üretilmiştir.

(b) Her PET radyofarmasötik ürünün adı, konsantrasyonu, parti numarası veya diğer özgün parti tanımlayıcısı, hazırlandığı tarih ve saat ve uygun stabilite testiyle belirlenen son kullanma tarihi ve saatiyle etiketlenmelidir.

(c) Etiketler okunaklı olmalı ve mevcut işleme, saklama, muamele, dağıtım ve kullanım koşulları sırasında okunaklı ve yapılandırılmış halde kalacak şekilde uygulanmalıdır.

(d) Etiketleme ve ürün karışırtmalarını önlemek için etiketleme ve paketleme işlemleri kontrol edilmelidir.

(e) Her bir etiketteki ilgili bilgiler, her seri üretim kaydında yer almalıdır.

5.9. Dağıtım

(a) PET radyofarmasötiklerin dağıtımını için, yalnızca serbest bırakılması onaylanan ürünler kullanılmalı, reçetelerin (varsa) uygun şekilde doldurulduğundan

emin olmak için gözden geçirilmeli ve sevkiyat işleminin yapılmasını sağlamak için prosedürler izlenmelidir.

(b) PET radyofarmasötiklerinin dağıtım kayıtları aşağıdakileri içeren veya bunlara atıfta bulunan kayıtları tutulmalıdır:

(1) Bir seri PET radyofarmasötik alan alıcı tesisin adı ve adresi;

(2) Gönderilen PET radyofarmasötikin adı ve miktarı;

(3) Varsa, hastanın reçetesi veya kullanılan herhangi bir kontrol numarası;

(4) Ürünün gönderildiği tarih ve saat.

5.10. Şikayetlerin Ele Alınması

(a) PET radyofarmasötik ile ilgili tüm şikayetlerin alınması ve incelenmesi için yazılı prosedürler izlenmelidir.

(b) Bu tür prosedürler, bir radyofarmasötiğin spesifikasyonlarından herhangi birini karşılamama olasılığıyla ilgili herhangi bir şikayetin kalite güvence birimi tarafından gözden geçirilmesi için hükümleri ve başarısızlığın nedenini belirlemek için yapılan her araştırmayı içermelidir.

(c) Her şikayetin yazılı bir kaydı radyofarmasötik şikayetler için belirlenmiş bir dosyada tutulmalıdır. Kayıt, radyofarmasötik maddenin adını ve konsantrasyonunu, parti numarasını, şikayetçinin adını, şikayetin tarihini şikayetin niteliği ve şikayete verilen yanıtı içermelidir. Ayrıca, herhangi bir soruşturma ve takibin bulgularını veya soruşturma yapılmamasının nedenini ve bunu tespit eden kişinin adını da içermelidir.

(d) Bir şikayet nedeniyle iade edilen bir PET radyofarmasötik yeniden işlenemez ve imha edilmelidir (9).

5.11. İç Denetim

Radyofarmasi departmanında kurulan Kalite Güvence Sistemi, iç denetimlerle doğrulanmalıdır. Tesisin iç denetimleri yılda en az iki kez yapılmalıdır. İç personel denetimleri, yeni personel eğitildikten ve bir süre kendi sorumluluğunda çalıştırdıktan sonra yapılmalıdır. Diğer personel muayeneleri rastgele yapılmalıdır.

5.12. Kayıtlar

(a) Tüm kayıtlar, PET merkezinde veya PET merkezinin sorumlu memurlarının ve teftişleri yapmakla görevlendirilmiş hükümet çalışanlarının erişebileceği başka bir yerde tutulmalıdır. Denetlenen kuruluştaki depolanmayanlar da dahil olmak üzere bu tür kayıtlar okunaklı olmalı, bozulma veya kaybı önlemek için saklanmalı ve denetçiler tarafından incelenmek ve kopyalanmak üzere kolayca erişilebilir olmalıdır.

(b) Tüm kayıtlar ve dokümantasyon, bir PET radyofarmasötığının piyasaya sürüldüğü tarihten itibaren yasal olarak gerekli süre boyunca saklanmalıdır (8,5).

Sonuç

Radyofarmasötik hazırlanmasında iyi uygulamalar, uygun konumlandırılmış laboratuvar, gerekli kontrolleri yapılmış alet-donanım ve konusunda iyi eğitim almış personel ile mümkündür. Periyodik olarak kontroller yapılır, personel için eğitim çalışmaları sürdürülür. Personel radyasyondan korunma yanında aseptik koşullarda çalışma konusunda eğitilmiş olmalıdır. Radyofarmasötikler kullanıma hazır radyoaktif ürünler, radyonüklit jeneratörleri, radyoaktif bileşenli bileşiklerin hazırlanması için radyoaktif olmayan bileşenler (kitler), uygulamadan önce diğer maddelerin radyoaktiflenmesi için kullanılan öncüler iyi üretim uygulamalarına göre üretilmiş olmalıdır. Bu kılavuz iyi üretimi uygulama kurallarına göre üretilmiş, kitler, jeneratörler PET radyofarmasötikleri, tedavi radyofarmasötiklerinin laboratuvarında hazırlanması hasta için dağıtılması konusunda iyi uygulamalar konusunda bilgi vermektedir.

Kaynaklar

1. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vienna. Jointly Sponsored by EC, FAO, IAEA, ILO, OECD/NEA, PAHO, UNEP and WHO. 2014 (Safety Series Requirements, No. GSR Part 3). Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1578_web-57265295.pdf.
2. Radiation Protection and Safety in Medicinal Uses of Ionizing Radiation. Vienna. Jointly Sponsored by IAEA, ILO, PAHO, and WHO. 2018 (Specific Safety Guide No.SSG-46). Available from: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>
3. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report , (WHO Technical Report Series, No. 1019). Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312316/9789241210287-eng.pdf>.
4. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals The Radiopharmacy Committee of the EANM Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1049-1062.
5. International Atomic Energy Agency (IAEA)/Who Guidelines On Good Manufacturing Practices For Radiopharmaceutical Products Working document QAS/18.782/Rev.1,2019. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QAS18.782_Rev1_IAEA_WHO_gmp_for_radiopharmaceutical_products.pdf?ua=1
6. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 2014, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf
7. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection. Geneva, World Health Organization, 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532>
8. Guidelines for Good Manufacturing Practice of Radiopharmaceuticals, SFDA, 2010 Available from: <https://old.sfda.gov.sa/en/drug/resources/Guides/Radiopharmaceuticals.pdf>
9. Guidance PET Drugs - Current Good Manufacturing Practice (CGMP) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2009. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/PET-Drugs--Current-Good-Manufacturing-Practice-%28CGMP%29--Small-Entity-Compliance-Guide.pdf>