

Anhang 3

Anlage 1 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit
zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung
vom 6. August 2009 (BAZ. S. 2890)

**Anhang 3
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis**

Herstellung von Radiopharmaka

Grundsatz

Die Herstellung von Radiopharmaka muss in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel Teil I und II durchgeführt werden. Dieser Anhang spricht insbesondere einige der Verfahrensweisen an, die spezifisch für Radiopharmaka sein können.

- Anmerkung i. Die Zubereitung von Radiopharmaka in Radiopharmazeutischen Einrichtungen (Krankenhäusern oder bestimmten Apotheken) unter Verwendung von Radionuklidgeneratoren und Kits für Radioaktive Arzneimittel mit Zulassung oder nationaler Lizenz wird von dieser Leitlinie nicht erfasst, soweit nicht von einer nationalen Regelung anderweitig festgelegt.
- Anmerkung ii. Gemäß der Regelungen zum Schutz vor Radioaktivität sollte sichergestellt werden, dass jede medizinische Anwendung unter der klinischen Verantwortung eines Arztes steht. In diagnostischen und therapeutischen nuklearmedizinischen Einrichtungen sollte ein Experte der medizinischen Physik vorhanden sein.
- Anmerkung iii. Dieser Anhang gilt auch für Radiopharmaka, die in der klinischen Prüfung eingesetzt werden.
- Anmerkung iv. Der Transport von Radiopharmaka ist durch die EURATOM-Richtlinien und die Anforderungen an den Strahlenschutz geregelt.
- Anmerkung v. Es wird anerkannt, dass andere als in diesem Anhang beschriebenen Methoden geeignet sein können, die grundsätzlichen Ziele der Qualitätssicherung zu verwirklichen. Andere Methoden sollten validiert sein und ein Niveau der Qualitätssicherung gewährleisten, welches dem in diesem Anhang mindestens gleichwertig ist.

Einführung

1. Herstellung und Umgang mit Radiopharmaka bergen potentielle Risiken. Der Grad der Risiken hängt insbesondere ab von der Art der Strahlung, der Strahlungsenergie und der Halbwertszeiten der radioaktiven Isotope. Besondere Aufmerksamkeit ist der Ver-

Anhang 3

meidung von Kreuzkontaminationen, dem Vermeiden von Radionuklidkontaminationen und der Abfallentsorgung beizumessen.

2. Aufgrund der kurzen physikalischen Halbwertszeit mancher Radionuklide kann es erforderlich sein, einige Radiopharmaka schon vor Beendigung aller Qualitätsprüfungen freizugeben. In diesem Falle ist die exakte und detaillierte Beschreibung des gesamten Freigabeverfahrens, einschließlich der Verantwortlichkeit des involvierten Personals und der fortdauernden Bewertung der Wirksamkeit des Qualitätssicherungssystems besonders wichtig. Die bei der Herstellung von Radiopharmaka oft kleinen Produktchargen erfordern besondere Aufmerksamkeit.

3. Diese Leitlinie ist anzuwenden auf industrielle Hersteller, Nuklearchemische / Radiopharmazeutische und klinische Einrichtungen und Institute sowie Zentren für die Positronenemissionstomographie (PET) für die Herstellung und Qualitätskontrolle folgender Produkttypen:
 - Radiopharmaka
 - Positronen aussendende Radiopharmaka für die PET
 - Radioaktive Vorstufen (Präkursoren bzw. Markerzubereitungen) für die Herstellung von Radiopharmaka
 - Radionuklid-Generatoren

Art der Herstellung	Nicht - GMP *	GMP Teil II & I (ansteigend) einschließlich relevanter Anhänge			
Radiopharmaka PET Radiopharmaka Radioaktive Vorstufen (Präkursor)	<i>in Reaktoren oder einem Zyklotron stattfindende Herstellungsprozesse</i>	<i>Chemische Synthese</i>	<i>Reinigungs-Schritte</i>	<i>Formulierung und Zubereitung</i>	<i>Aseptische Herstellung oder Endsterilisation</i>
Radionuklid-Generatoren	<i>in Reaktoren oder einem Zyklotron stattfindende Herstellungsprozesse</i>	<i>Verarbeitung</i>			

** Target- und Transfersystem vom Zyklotron zur Syntheseapparatur können als erster Schritt der Wirkstoffherstellung angesehen werden.*

4. Der Hersteller des radioaktiven Arzneimittels sollte die Schritte für die Herstellung des Wirkstoffs und des fertigen Arzneimittels sowie die für die spezifischen Prozess-/ Her-

Anhang 3

stellungsschritte zur Anwendung kommenden GMP Anforderungen (Teil I oder Teil II) beschreiben und begründen.

5. Bei der Zubereitung von Radiopharmaka sind die Strahlenschutzvorschriften zu beachten.
6. Radiopharmaka, die parenteral angewendet werden, sollen steril sein und, soweit übertragbar, entsprechend den in Eudralex Volume 4, Anhang 1, beschriebenen Bedingungen für die Herstellung steriler Arzneimittel hergestellt werden.
7. Spezifikationen und Prüfverfahren in der Qualitätskontrolle für die am häufigsten eingesetzten Radiopharmaka sind im Europäischen Arzneibuch oder in den Zulassungsunterlagen aufgeführt.

Klinische Prüfungen

8. Radiopharmaka, die in der klinischen Prüfung als Prüfpräparate eingesetzt werden sollen, sollten zusätzlich in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Eudralex Volume 4 Anhang 13 hergestellt werden.

Qualitätssicherung

9. Die Qualitätssicherung ist bei der Herstellung von Radiopharmaka von noch größerer Bedeutung aufgrund deren besonderer Charakteristika, kleinen Produktionschargen und der unter bestimmten Umständen erforderlichen Anwendung des Produktes, bevor alle Freigabetests beendet sind.
10. Wie bei allen Arzneimitteln müssen die Produkte gut geschützt sein gegen Kontaminationen und Kreuzkontaminationen. Jedoch muss auch das Personal und die Umwelt vor radioaktiver Strahlung geschützt werden. Das bedeutet, dass die Rolle eines effektiven Qualitätssicherungssystems von größter Bedeutung ist.
11. Es ist wichtig, dass die beim Monitoring der Räumlichkeiten und Arbeitsabläufe erhaltenen Daten als Teil des Freigabeprozesses gründlich dokumentiert und evaluiert werden.
12. Die Grundsätze der Qualifizierung und Validierung sollten auf die Herstellung von Radiopharmaka angewendet werden. Zur Festlegung des Ausmaßes der Qualifizierung / Validierung sollte ein Verfahren des Risikomanagements eingesetzt werden, das neben

den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis auch die des Strahlenschutzes einbezieht.

Personal

13. Alle Herstellungstätigkeiten sollten unter der Verantwortung von Personen mit zusätzlicher Qualifikation im Strahlenschutz ausgeführt werden. Personen, die in Produktions-, analytischen Kontroll- und Freigabeaktivitäten von Radiopharmaka involviert sind, sollten angemessen in den für Radiopharmaka spezifischen Aspekten des Qualitätsmanagementsystems geschult sein. Die sachkundige Person (QP) sollte die Gesamtverantwortung für die Freigabe der Produkte haben.
14. Alle Personen (einschließlich Wartungs- und Reinigungspersonal), die in Bereichen arbeiten, in denen Radiopharmaka hergestellt werden, sollten geeignete zusätzliche Schulungen erhalten, die auf die Besonderheiten der dort eingesetzten Verfahren und der hergestellten Produkte abgestellt sind.
15. Wenn Produktionsbereiche zusammen mit Forschungseinrichtungen genutzt werden, muss das Personal der Forschungseinrichtungen entsprechend in GMP Regelungen ausgebildet werden und die QA Funktion muss die Forschungsaktivitäten überprüfen und genehmigen, um sicherzustellen, dass sie keine Gefährdung für die Herstellung der Radiopharmaka darstellen.

Räume und Einrichtungen

Allgemeines

16. Radioaktive Produkte sollten in kontrollierten Bereichen (bezogen auf die Umwelt und den Strahlenschutz) hergestellt werden. Alle Herstellungsschritte sollten in sich geschlossenen Räumlichkeiten durchgeführt werden, die ausschließlich der Herstellung von Radiopharmaka dienen.
17. Es sollten Maßnahmen etabliert und eingeführt werden, um eine Kreuzkontamination von Personen, Material, Radionukliden usw. zu vermeiden. Wann immer möglich, sollte die Herstellung in geschlossener Ausrüstung erfolgen. Wenn offene Produktionsanlagen genutzt oder Produktionsanlagen geöffnet werden, sollten Vorkehrungen getroffen werden, um das Risiko einer Kontamination zu minimieren. Mittels einer Risikoeinschätzung sollte nachgewiesen werden, dass die vorgesehenen Reinraumbedingungen für die Art des herzustellenden Produkts geeignet sind.

Anhang 3

18. Der Zutritt zu den Herstellungsbereichen sollte über eine Umkleideschleuse erfolgen und nur berechtigtem Personal möglich sein.
19. Arbeitsbereiche und ihre Umgebung sollten im Hinblick auf Radioaktivität, Partikelreinheit und mikrobiologische Qualität, wie während der Leistungsqualifizierung (PQ) festgelegt, überwacht werden.
20. Wartungs-, Kalibrierungs- und Qualifizierungsprogramme sollten durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass alle Räumlichkeiten und Einrichtungen, die bei der Herstellung von Radiopharmaka eingesetzt werden, geeignet und qualifiziert sind. Diese Aktivitäten sollten von dafür qualifiziertem Personal durchgeführt dokumentiert werden.
21. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine radioaktive Kontamination innerhalb der Einrichtung zu vermeiden. An Ort und Stelle sollten angemessene Kontrollen vorhanden sein, um jede radioaktive Kontamination festzustellen, sowohl direkt mit Hilfe eines Strahlendetektors als auch indirekt mittels Wischmethoden.
22. Die Ausrüstungen und Produktionsanlagen sollten so beschaffen sein, dass ihre Oberflächen, die mit dem Produkt in Kontakt kommen, nicht radioaktiv, additiv oder absorptiv sind und dadurch die Qualität der Radiopharmaka verändern.
23. Bei Luftströmen, die aus Bereichen abgezogen werden, in denen mit Radiopharmaka gearbeitet wird, sollte eine Rezirkulation vermieden werden, es sei denn, dass dies begründet werden kann. Die Abluftführungen sollten so konstruiert sein, dass eine Umweltkontamination durch radioaktive Partikel und Gase minimiert wird. Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um die kontrollierten Bereiche vor Partikeln und mikrobieller Kontamination zu schützen.
24. Um ein Entweichen von radioaktiven Partikeln zu vermeiden, kann es erforderlich sein, dass der Luftdruck in den Räumen, in denen Produkte exponiert sind, niedriger sein muss als in den angrenzenden Räumen. Jedoch ist es auch erforderlich die Produkte vor einer Kontamination aus der Umgebung zu schützen. Dies kann zum Beispiel erreicht werden durch den Gebrauch von Luftschleusen oder anderen Barriere-Technologien, die als Druckfallen wirken.

Sterilherstellung

Anhang 3

25. Sterile Radiopharmaka können in solche eingeteilt werden, die aseptisch hergestellt werden, und in solche, die endsterilisiert werden. Die Einrichtung sollte den Reinheitsgrad der Umgebung aufrechterhalten, der dem jeweiligen Herstellungsvorgang angemessen ist. Bei sterilen Produkten sollte der Arbeitsbereich, in dem Produkte oder Behälter möglicherweise der Umwelt ausgesetzt werden, die Anforderungen an den Reinheitsgrad der Umgebung erfüllen, die in Eudralex Volume 4, Anhang 1, festgelegt sind.
26. Für die Herstellung von Radiopharmaka kann eine Risikobewertung eingesetzt werden, um die geeigneten Druckdifferenzen, Lüftrichtungen und Luftqualitäten festzulegen.
27. Im Falle der Verwendung geschlossener und automatisierter Systeme (zur chemischen Synthese, Reinigung, on-line Sterilfiltration) sollte eine Umgebung der Reinheitsklasse C (z. B. in der Heißzelle) ausreichend sein. Geschlossene Heißzellen sollten bei gefilterter Luftzufuhr einen hohen Grad an Luftreinheit erreichen.
Aseptische Herstellungsaktivitäten müssen in einer Umgebung der Reinheitsklasse A ausgeführt werden.
28. Vor dem Beginn der Herstellung ist der Zusammenbau sterilisierter Ausrüstungs- und Verbrauchsgegenstände (Schläuche, sterilisierte Filter und sterile geschlossene und verplombte Vials, die an ein Befüllungsrohr angeschlossen sind) unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

Dokumentation

29. Alle Dokumente, die in Zusammenhang mit der Herstellung der Radiopharmaka stehen, sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren erstellt, überprüft, genehmigt und verteilt werden.
30. Spezifikationen sollten für Ausgangsstoffe, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterial, kritische Zwischenprodukte und die Radiopharmaka-Endprodukte vorhanden sein. Spezifikationen sollten auch vorhanden sein für andere kritische Dinge, die im Herstellungsprozess eingesetzt werden, wie Prozesshilfen, Dichtungen, Kits für Sterilfilter, die kritische Auswirkungen auf die Qualität haben könnten.
31. Für die Radiopharmaka sollten Akzeptanzkriterien erstellt werden, einschließlich der Kriterien für die Freigabe und die am Ende der Haltbarkeitsdauer notwendige Qualität (z.B. chemische Identität des Isotops, radioaktiver Gehalt, Reinheit und spezifische Aktivität).

Anhang 3

32. Protokolle sollten Aussagen über die wesentlichen verwendeten Herstellungsanlagen sowie die an diesen durchgeführte Reinigungen, Desinfektionen oder Sterilisationen und deren Wartungen ebenso enthalten wie den Produktnamen, die Chargenbezeichnung (soweit vorhanden), das Datum, die Uhrzeit und die Unterschrift der Person, die die jeweilige Tätigkeit durchgeführt hat.
33. Die Protokolle sollten mindestens 3 Jahre aufbewahrt werden, soweit dafür in nationalen Anforderungen kein anderer Zeitraum festgelegt wurde.

Produktion

34. Die gleichzeitige Produktion verschiedener Radiopharmaka im gleichen Arbeitsbereich (z.B. in einer Heißzelle oder in einer LAF-Einheit) sollte vermieden werden, um das Risiko einer Kreuzkontamination oder Verwechslungen möglichst niedrig zu halten.
35. Besondere Beachtung gilt der Validierung einschließlich der Validierung von Computersystemen, die in Übereinstimmung mit Eudralex Volume 4, Anhang 11, durchgeführt werden sollte. Neue Herstellungsprozesse sollten im Voraus validiert werden.
36. Die kritischen Parameter sollten üblicherweise vor oder während der Validierung identifiziert und der notwendige Rahmen für reproduzierbare Vorgänge festgelegt werden.
37. Integritätstests der Membranfilter sollten bei aseptisch abgefüllten Produkten unter Berücksichtigung des notwendigen Strahlenschutzes und Aufrechterhaltung der Filtersterilität durchgeführt werden.
38. Wegen der Strahlengefährdung ist es akzeptabel, dass die Kennzeichnung über die wesentlichen Angaben auf dem Primärbehältnis bereits im Voraus (vor der Herstellung) durchgeführt wird. Sterile, leere, verschlossene Vials können vor dem Abfüllen mit den bereits bekannten Informationen gekennzeichnet werden, vorausgesetzt, dass damit nicht der Sterilität geschadet oder die visuelle Kontrolle der gefüllten Vials verhindert werden.

Qualitätskontrolle

39. Es kann erforderlich sein, dass einige Radiopharmaka auf der Basis einer Bewertung der vorliegenden Chargendokumentation und bevor alle chemischen und mikrobiologischen Tests beendet wurden, ausgeliefert und angewendet werden. Die Freigabe von

Anhang 3

Radiopharmaka kann in zwei oder mehreren Phasen erfolgen, vor und nach der vollständigen analytischen Testung:

- a) Bewertung der Chargenprotokolle über die Herstellungsbedingungen und die bis zu diesem Zeitpunkt erfolgten analytischen Tests durch eine dafür festgelegte Person, bevor die Radiopharmaka im Quarantänestatus zur klinischen Einrichtung transportiert werden dürfen.
- b) Bewertung der endgültigen analytischen Testergebnisse unter Sicherstellung, dass alle Abweichungen von den normalen Verfahren vor der dokumentierten Zertifizierung durch die Sachkundige Person (QP) dokumentiert, begründet und entsprechend freigegeben wurden.

Sofern bestimmte Freigabeparameter vor der Anwendung des Produktes noch nicht verfügbar sind, sollte die sachkundige Person (QP) das radioaktive Arzneimittel unter Vorbehalt zur Anwendung freigeben. Die endgültige Freigabe des radioaktiven Arzneimittels kann erst erfolgen, wenn der sachkundigen Person alle Freigabetestergebnisse vorliegen.

40. Die meisten Radiopharmaka sind nur für den Gebrauch innerhalb eines kurzen Zeitrahmens geeignet. Die Verwendbarkeitsfrist muss klar festgelegt sein.
41. Auf Radionukliden mit längeren physikalischen Halbwertszeiten basierende Radiopharmaka sollten vor der Freigabe durch die sachkundige Person (QP) vollständig getestet werden, um zu zeigen, dass sie alle relevanten Freigabekriterien erfüllen.
42. Vor der Testung können die Proben gelagert werden, um ein ausreichendes Abklingen der Radioaktivität zu ermöglichen. Alle Tests, einschließlich des Steriltests, sollten sobald als möglich durchgeführt werden.
43. Es sollte ein schriftliches Verfahren etabliert werden, das die Bewertung der Herstellung und der analytischen Daten, die vor dem Vertrieb der Charge zu berücksichtigen sind, detailliert festschreibt.
44. Produkte, die die Akzeptanzkriterien nicht erfüllen, sollten zurückgewiesen werden. Falls das Material umgearbeitet wird, sollte dies nach im Voraus festgelegten Verfahren erfolgen; das Endprodukt sollte zur Freigabe die Akzeptanzkriterien erfüllen. Zurückgegebene Produkte dürfen nicht umgearbeitet werden und müssen als radioaktiver Abfall gelagert werden.

Anhang 3

45. Ein Verfahren sollte auch die Maßnahmen beschreiben, die die sachkundige Person (QP) zu ergreifen hat, falls unbefriedigende Testergebnisse (Out-of-Specification) nach dem erfolgten Vertrieb aber vor dem Verfalldatum erhalten werden. Solche Ereignisse sollten untersucht werden, um durch korrektive und vorbeugende Maßnahmen zukünftige Wiederholungen zu vermeiden. Dieser Vorgang ist zu dokumentieren.
46. Falls erforderlich sollten dem verantwortlichen Klinikpersonal die notwendigen Informationen gegeben werden. Um dies zu erleichtern, sollte für Radiopharmaka ein Rückverfolgungsverfahren eingeführt werden.
47. Es sollte ein System vorhanden sein, mit dem die Qualität des Ausgangsmaterials festgestellt werden kann. Die Lieferantenzulassung sollte eine Bewertung beinhalten, dass das Material mit ausreichender Sicherheit ständig den Spezifikationen entsprechen wird. Das Ausgangs- und das Verpackungsmaterial und die kritischen Prozesshilfen sollten nur von zugelassenen Lieferanten bezogen werden.

Referenzproben und Rückstellmuster

48. Für Radiopharmaka sollten ausreichende Proben jedes formulierten Bulkprodukts für mindestens sechs Monate aufbewahrt werden, soweit nichts anderes durch das Risikomanagementsystem gerechtfertigt wird.
49. Proben der Ausgangsstoffe (außer im Herstellungsprozess verwendete Lösungsmittel, Gase oder Wasser) müssen für mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Produkts aufbewahrt werden. Diese Frist kann verkürzt werden, wenn die Haltbarkeitsdauer des Materials, wie in der relevanten Spezifikation angegeben, kürzer ist.
50. Für die Probenahme und die Aufbewahrung der Rückstellmuster von Ausgangsmaterialien und von Produkten, die für den Einzelfall oder in kleinen Mengen hergestellt werden oder deren Lagerung besondere Probleme bereiten könnten, können mit Zustimmung der zuständigen Behörde andere Festlegungen getroffen werden.

Vertrieb

51. Der Vertrieb des Endprodukts ist, bevor alle erforderlichen Testergebnisse vorliegen, unter kontrollierten Bedingungen für Radiopharmaka akzeptabel, vorausgesetzt das Produkt wird in der Nuklearmedizinischen Einrichtung erst angewendet, nachdem es von einer dafür vorgesehenen Person aufgrund von zufrieden stellenden Testergebnissen für die Anwendung freigegeben wurde.

Glossar

Zubereiten: Die Herstellung von anwendungsbereiten radioaktiven Arzneimittel in nuklearmedizinischen Einrichtungen aus einem Kit für ein radioaktives Arzneimittel, einem Radionuklidgeneratoreluat oder einer Markerzubereitung (radioaktive Vorstufe, Radionuklidprecursor).

Kits für ein radioaktives Arzneimittel, Radionuklidgeneratoren und Markerzubereitungen sollten eine Zulassung oder nationale Lizenz haben.

Herstellung: Produktion, Qualitätskontrolle, Freigabe und Vertrieb von Radiopharmaka aus Wirkstoffen und Ausgangsstoffen.

Heißzelle: Abgeschirmte Arbeitsstationen für die Herstellung und Handhabung von radioaktivem Material. Heißzellen müssen nicht als Isolator konstruiert sein.

Sachkundige Person: QP gemäß der Richtlinie 2001/83/EG und 2001/82/EG. Die Verantwortlichkeiten der QP sind näher ausgeführt in Eudralex Volume 4, Anhang 16.