



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

**Consulta Pública nº 94, de 19 de outubro de 2007.
D.O.U. de 22/10/2007.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 1º de outubro de 2007.

adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas, por escrito, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Medicamentos, SEPN 515, Bloco "B", Ed. Ômega, Asa Norte, Brasília, DF, CEP 70.770-502; ou para o e-mail: cp94.2007@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidas e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação de texto final.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº

Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006;

considerando a definição de medicamento presente no art. 4º inciso II da Lei 5.991 de 1973;

considerando o disposto no § 1, inciso IX do art. 3º da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, que atribui à ANVISA a competência de regulamentar, controlar e fiscalizar radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia, que envolvam risco à saúde pública;

considerando a insuficiência da RDC nº 210/03, que estabelece as diretrizes para as Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, para a inspeção de estabelecimentos produtores de radiofármacos, devido às especificidades destes produtos;

considerando a necessidade de garantir e avaliar a qualidade dos radiofármacos;

considerando as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), sobre Certificação de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, objeto do comércio internacional;

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que trata do controle e da fiscalização de radiofármacos, em anexo.

Art 2º Fica concedido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias a contar da data de publicação em "Diário Oficial da União", para que as empresas, radiofarmácias, clínicas e institutos produtores procedam à devida adequação a esta legislação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos

1. Glossário

Para os fins desta resolução são adotadas as seguintes definições:

1. Gerador: sistema que incorpora um radionuclídeo pai que, por decaimento, produz um radionuclídeo filho que pode ser removido por eluição ou por algum outro método para ser utilizado como parte integrante de um radiofármaco.
2. Kit: preparação ou conjunto de reagentes que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a síntese do radiofármaco final, normalmente antes da administração.
3. Meia-vida física: tempo necessário para metade de uma população de átomos de um radionuclídeo decair para outra forma nuclear.
4. Precursor: radionuclídeo produzido para a marcação de outra substância antes da administração.
5. Radiofármaco: medicamento com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos.

2. Escopo

2.1. As determinações da presente Resolução destinam-se a suplementar aquelas estabelecidas pela Resolução de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Medicamentos estéreis. Os procedimentos regulatórios aplicáveis ao controle de radiofármacos são determinados, em grande parte, pela natureza destes produtos e pelos métodos de fabricação empregados.

2.2. Os processos de fabricação contemplados por esta Resolução incluem:

- a) A produção de radiofármacos por centros nucleares e institutos ou por indústrias fabricantes.
- b) A preparação e produção de radiofármacos em centros de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

2.3. Os radiofármacos podem ser classificados em quatro categorias:

- a) Radiofármacos prontos para o uso;
- b) Geradores de radionuclídeos;
- c) Componentes não radioativos (kits), usados na preparação de compostos marcados com um componente radioativo (geralmente o eluído de um gerador de radionuclídeo);
- d) Precursores utilizados na radiomarcagem de outras substâncias antes de sua administração.

Os radiofármacos incluem compostos inorgânicos, compostos orgânicos, peptídeos, proteínas, anticorpos monoclonais e seus fragmentos, e oligonucleotídeos marcados com radionuclídeos com meias-vidas físicas que variam de poucos segundos a vários dias.

3. Considerações Gerais

3.1. A fabricação dos radiofármacos deve ser realizada em conformidade com os princípios básicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF). As exigências contempladas nessa Resolução são suplementares aos requerimentos gerais de BPF anteriormente publicados e são relacionadas especificamente à produção e controle destes produtos.

3.2. Devido à sua curta meia-vida, muitos radiofármacos podem ser liberados para uso e administrados aos pacientes pouco tempo após sua produção. O controle de qualidade deve ser, nesses casos, retroativo. Desta forma, a adesão estrita às Boas Práticas de Fabricação torna-se obrigatória.

4. Pessoal

4.1. O local da produção e seu pessoal devem estar sob a responsabilidade de um farmacêutico com formação acadêmica comprovada e experiência demonstrada em radiofarmácia e radioproteção. O pessoal de apoio técnico e acadêmico deve possuir experiência apropriada ou treinamento técnico para suas funções.

4.2. O pessoal que realiza operações de manuseio de produtos radioativos ou executa tarefas em áreas limpas ou assépticas deve ser cuidadosamente selecionado, para assegurar que sejam seguidos os princípios de BPF e não devem apresentar qualquer doença ou condição que possa comprometer a integridade do produto. A avaliação do estado de saúde do pessoal deve ser realizada antes da admissão de funcionários e periodicamente, após seu ingresso. Alterações comprovadas do estado de saúde podem excluir, temporariamente, o profissional das atividades.

4.3. Nas áreas limpas ou assépticas, deve estar presente apenas o pessoal mínimo necessário para a execução do trabalho. Durante a fabricação de radiofármacos, o acesso a estas áreas deve ser restrito. Os procedimentos de inspeção e controle devem ser realizados, sempre que possível, fora destas áreas.

4.4. A movimentação do pessoal entre as áreas radioativas e não radioativas pode ser realizada desde que as normas de segurança de radioproteção sejam estritamente respeitadas. As áreas radioativas e não radioativas devem estar devidamente identificadas.

4.5. A liberação de lotes para o uso deve ser aprovada somente por um farmacêutico, que possua experiência na produção de radiofármacos.

4.6. Para garantir a fabricação segura dos radiofármacos, deve ser estabelecido um programa de capacitação contínua do pessoal, que contemple o treinamento em Boas Práticas de Fabricação, manuseio seguro de materiais radioativos e procedimentos de radioproteção. Os funcionários devem, ainda, participar de cursos periódicos e receber treinamentos que permitam a atualização sobre os desenvolvimentos mais recentes em suas áreas de atuação.

4.7. Os registros de treinamento devem ser mantidos e devem ser realizadas avaliações da eficácia do programa de treinamento.

4.8. Todo o pessoal envolvido em atividades de produção, manutenção e controle de qualidade de produtos radioativos deve seguir estritamente as normas estabelecidas para o manuseio destes produtos e deve ser monitorado quanto a uma possível contaminação e/ou exposição a radiações.

5. Instalações e equipamentos

5.1. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas. As áreas onde são manipulados materiais radioativos devem ser projetadas, levando em consideração aspectos relacionados à radioproteção, além daqueles relacionados às condições de limpeza e esterilidade. As superfícies internas (pisos, paredes e tetos) devem ser lisas, impermeáveis, livres de rachaduras e não devem desprender partículas, de forma a permitir fácil limpeza e sanitização. Os ralos devem ser evitados, sempre que possível, e devem ser excluídos das áreas assépticas, a menos que sua instalação seja essencial.

5.2. Deve haver sistemas específicos para a disposição dos efluentes radioativos. Estes sistemas devem ser efetivos e cuidadosamente mantidos, de forma a prevenir a contaminação ou a exposição de pessoas a resíduos radioativos, tanto dentro como fora das instalações.

5.3. As pias devem ser excluídas das áreas assépticas. As pias instaladas em outras áreas limpas devem ser de material adequado e regularmente sanitizadas. Devem ser tomadas as precauções necessárias para evitar contaminação do sistema de drenagem com efluentes radioativos.

5.4. A iluminação e os sistemas de ar condicionado e ventilação devem ser projetados de forma a manterem uma temperatura e umidade relativa satisfatórias que assegurem o conforto térmico do pessoal que trabalha com vestimenta protetora. Os edifícios e instalações devem ser mantidos em bom estado de conservação. A condição dos edifícios e instalações deve ser revisada regularmente, e operações de manutenção e reparos devem ser realizadas, sempre que necessário. Deve ser assegurado que tais operações não representem qualquer risco à qualidade dos produtos. As instalações devem ter espaço adequado para a execução das operações, de forma a permitir um fluxo de trabalho eficiente e comunicação e supervisão efetivas. Todos os edifícios e instalações devem ser mantidos limpos, em condições sanitárias e livres de contaminação radioativa.

5.5. O sistema de ventilação das áreas produtivas dos radiofármacos deve ser adequado, de forma a prevenir a contaminação dos produtos e a exposição do pessoal à radioatividade. Os requisitos de fluxo de ar e pressão devem ser mantidos por sistema de contenção apropriado. Os sistemas de ar, tanto os correspondentes às áreas radioativas como às não radioativas, devem possuir alarmes que permitam advertir o pessoal sobre possíveis falhas no sistema.

5.6. A fabricação de radiofármacos derivados de sangue ou plasma humano deve ser realizada em área e equipamentos dedicados. As autoclaves utilizadas nas áreas produtivas de radiofármacos devem ser providas de proteção adequada, de forma a minimizar a exposição dos operadores à radiação. Tais autoclaves devem ser verificadas quanto à contaminação, imediatamente após sua utilização, de modo a minimizar a possibilidade de contaminação cruzada por radioatividade dos produtos a serem submetidos aos próximos ciclos de esterilização.

5.7. Todos os recipientes que contenham substâncias radiofarmacêuticas, independentemente do estágio de produção em que se encontrem, devem estar corretamente identificados por rótulos bem fixados.

5.8. Devem ser adotadas algumas ou todas as seguintes medidas, de modo a prevenir a contaminação cruzada:

- a) Realizar as operações de processamento e envase em áreas segregadas;
- b) Evitar a fabricação simultânea de mais de um produto radioativo, a não ser que as áreas sejam efetivamente segregadas;
- c) Realizar a transferência de material por meio de antecâmara, extração de ar, troca de uniformes e cuidadosas operações de lavagem e descontaminação do equipamento;
- d) Instalar mecanismos de proteção quanto aos riscos de contaminação por recirculação de ar não tratado ou por reingresso acidental de ar extraído;
- e) Utilizar sistemas fechados de fabricação;
- f) Prevenir a formação de aerossóis;
- g) Utilizar recipientes esterilizados;

5.9. A produção de produtos estéreis não radioativos deve ser realizada em áreas sob pressão positiva. Em geral, qualquer radioatividade deve ser manejada dentro de área especificamente projetada e mantida sob pressão negativa. A produção de produtos radioativos estéreis deve ser realizada em áreas sob pressão negativa circundada de uma área sob pressão positiva, de forma a assegurar o cumprimento dos requisitos quanto à qualidade apropriada do ar.

5.10. Deve haver unidades de tratamento de ar independentes para as áreas radioativas e não radioativas. O ar proveniente das áreas onde ocorram operações envolvendo materiais radioativos deve ser extraído através de filtros apropriados, que sejam verificados periodicamente quanto ao desempenho.

5.11. Os encanamentos, válvulas e filtros de ar devem ser projetados de forma que permitam processos de limpeza e descontaminação validados.

6. Produção

- 6.1. Os produtos radioativos devem ser fabricados em áreas controladas. Todas as etapas de fabricação devem ser realizadas em áreas com sistema de auto-contenção dedicados aos radiofármacos.
- 6.2. A produção de radiofármacos deve ser supervisionada por farmacêutico com experiência comprovada em radiofarmácia e radioproteção.
- 6.3. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão para todas as operações realizadas. Tais procedimentos devem ser regularmente revisados e atualizados para todas as operações de fabricação. Todos os registros de produção devem ser realizados pelo operador e verificados, de forma independente, por outro operador ou supervisor.
- 6.4. As especificações de matéria-prima devem incluir detalhes de sua fonte, origem e, quando aplicável, do método de produção e dos ensaios de controle de qualidade utilizados para assegurar a sua adequação para o uso proposto.
- 6.5. Deve ser dada consideração especial ao processo de validação dos métodos de esterilização.
- 6.6. Equipamentos para cromatografia devem, em geral, ser dedicados para a preparação e purificação de um ou vários produtos marcados com o mesmo radionuclídeo, de forma a evitar a contaminação cruzada por radioatividade. O tempo de vida útil das colunas deve ser definido. Deve ser dada consideração especial à limpeza, esterilização e funcionamento dos equipamentos liofilizadores utilizados na preparação de *kits*.
- 6.7. Deve ser elaborada uma lista dos equipamentos mais críticos, tais como balanças, estufas de despirogenização, calibradores de dose, filtros esterilizantes, etc., cujos erros na leitura ou funcionamento podem potencialmente causar um prejuízo ao paciente que receberá o produto final. Tais equipamentos devem ser calibrados e testados em intervalos regulares, além de verificados diariamente ou antes do início da produção. Os resultados destes testes de verificação devem ser incluídos nos registros diários de produção.
- 6.8. Devem estar disponíveis equipamentos e dispositivos específicos para a medição da radioatividade, bem como os padrões de referência radioativa. Para a medida da meia-vida muito curta, a Autoridade Nacional competente deve ser contatada para a calibração do equipamento. Quando isto não for possível, métodos alternativos, como procedimentos documentados, podem ser utilizados.
- 6.9. No caso de kits rotulados, o processo de liofilização deve ser realizado sob condições assépticas. Se um gás inerte, tal como o nitrogênio, for utilizado para o envase de frascos, o mesmo deve ser filtrado, de forma a remover possível contaminação microbiana.
- 6.10. O acondicionamento e transporte de radiofármacos deve ser realizado segundo normas vigentes de vigilância sanitária e radioproteção.

7. Documentação

- 7.1. O sistema de documentação deve seguir as diretrizes gerais contempladas na Resolução de Boas Práticas de Fabricação. Os registros de processamento de lotes devem incluir o histórico completo de fabricação de cada lote de radiofármaco, de forma a demonstrar que a produção, os ensaios de controle de qualidade, envase e distribuição tenham ocorrido de acordo com os procedimentos escritos.
- 7.2. Devem ser mantidos registros separados de recebimento, armazenamento, uso e descarte de materiais radioativos, conforme a legislação vigente sobre radioproteção.
- 7.3. Devem ser mantidos registros de distribuição de todos os produtos. Tendo em vista que a devolução de produtos radioativos não tem sentido prático, o objetivo do procedimento de recolhimento destes produtos deve estar relacionado com a necessidade de prevenir seu uso no paciente. Caso necessário, a devolução de produtos radioativos deve ser realizada de acordo com as normas nacionais referentes ao transporte de material radioativo.

8. Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade

- 8.1. O Programa de Garantia da Qualidade deve ser estritamente implementado e cumprido, haja vista que os radiofármacos são, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade (por exemplo, teste de esterilidade).
- 8.2. A Garantia da Qualidade e/ou Controle de qualidade devem ter as seguintes responsabilidades:
 - (a) preparar instruções detalhadas para cada teste e análise;

- (b) assegurar a adequada identificação e segregação de amostras de testes para evitar misturas e contaminação cruzada;
- (c) assegurar que o monitoramento ambiental, a qualificação de equipamentos e a validação dos processos sejam conduzidos de maneira apropriada, de modo a permitir a avaliação da adequação das condições de fabricação;
- (d) liberar ou rejeitar matérias-primas e produtos intermediários;
- (e) liberar ou rejeitar materiais de embalagem e rotulagem;
- (f) liberar ou rejeitar cada lote de produto acabado;
- (g) avaliar a adequabilidade das condições sob as quais as matérias-primas, produto intermediário e produto acabado são armazenados;
- (h) avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas e dos produtos intermediários;
- (i) estabelecer as datas de expiração, com base no período de vida útil relacionado às condições específicas de armazenamento;
- (j) estabelecer e revisar os procedimentos de controle e das especificações;
- (k) assumir a responsabilidade pelas amostras de retenção de radiofármacos;
- (l) assumir a responsabilidade pela manutenção adequada dos registros de distribuição de radiofármacos.

8.3. As responsabilidades da Garantia da Qualidade e do Controle de Qualidade devem estar organizadas em grupos separados, sempre que o tamanho do estabelecimento permitir. A Garantia da Qualidade deve ser responsável pelo monitoramento e validação dos processos produtivos.

8.4. O laboratório de Controle de Qualidade deve estar localizado separadamente da área de produção. O laboratório de controle deve ser projetado, equipado e dimensionado para ser um local com sistema de auto-contenção, com capacidade suficiente para o armazenamento de amostras e documentação, preparação dos registros e realização dos ensaios necessários.

8.5. A realização de todos os ensaios qualitativos e quantitativos estabelecidos nas especificações de matéria-prima pode ser substituída pela análise dos certificados emitidos pelo fornecedor desses materiais, desde que observadas as seguintes condições:

- a) Haja um histórico confiável de produção;
- b) Todos os fabricantes/fornecedores de matéria-prima devem estar qualificados e devem obrigatoriamente ser auditados regularmente;
- c) Pelo menos um ensaio específico de identificação seja realizado pelo fabricante do produto radiofarmacêutico.

8.6. Devem ser mantidas quantidades suficientes de amostras de retenção de cada lote de produto intermediário e produto acabado, sob as condições de armazenamento apropriadas, de forma a permitir a repetição dos ensaios ou a verificação dos já realizados, caso seja necessário. Estas amostras devem ser mantidas por períodos apropriados, de acordo com a meia-vida física do componente radioativo. A retenção de amostras não é aplicável em certos casos, como por exemplo, para radiofármacos de meia-vida ultra-curta.

8.7. Os procedimentos de amostragem devem ser adequados para o propósito da amostragem, tipo de ensaios a serem realizados e natureza do material a ser amostrado (por exemplo, um lote de tamanho pequeno e/ ou seu conteúdo radioativo). Devem existir procedimentos escritos para a realização desta operação.