

## RADYOFARMASÖTİKLER

### 1. GİRİŞ

Radyofarmasötikler konusunda Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği geçerlidir. Avrupa Farmakopesinin ilgili hükümlerine dikkat edilmelidir. Diğer ilgili kılavuzlar da dikkate alınmalıdır.

Radyofarmasötiklerin çoğunluğu tıbbi tanı amacıyla kullanılır. Bunlar genellikle, yalnızca bir defa veya bazen birkaç kez verilirler ve sintigrafik görüntüleme veya biyolojik dağılımın ölçülmesini sağlamak üzere çok düşük miktarda etkin madde ile bu maddeye bağlanan bir radyonüklid içerirler. Bu tür radyofarmasötikler genellikle ölçülebilir düzeyde farmakodinamik etki göstermezler. Radyasyon, bütün radyofarmasötikler için genel bir özelliktir, uygulandıklarında hastaya engellenemeyen bir radyasyon dozu verirler. Tedavi amaçlı radyofarmasötiklerde ise, radyasyon etkisi istenen bir özelliktir. Radyofarmasötiklerin etkililik ve güvenilirlik değerlendirmesi, genel parametrelere ilave olarak radyofarmasötik ve radyasyon hijyeni yönlerini ve radyasyon dozimetresini de içermelidir.

Radyofarmasötikler, radyoaktif bozunmaya bağlı olarak zamanla bileşimlerini değiştirir. Radyonüklidin fiziksel yarı ömrü çoğunlukla o kadar kısadır ki, bu durumlarda, son hazırlama işleminin hastaya uygulanmadan hemen önce yapılması gerekir; bu da, radyonüklid jeneratörler, prekürsörler ve kitler gibi yarı mamul (= semi manufactured) ürünlerin kullanımı sonucunu doğurur. Radyofarmasötiklerin güvenilirlik ve etkililiğinin değerlendirilmesi, jeneratörlerin, kitlerin ve diğer yarı mamul ürünlerin spesifikasyonlarını da içine alır. Hastadan alınan örneklerin bir radyoaktif madde ile işaretlendikten sonra tekrar hastaya verildiği durumlarda (prekürsör radyofarmasötikler) da spesifikasyonlara özel bir dikkat gösterilmesi gerekli olabilir. Radyofarmasötiklerin jeneratörden direkt olarak hastaya verildiği durumlarda (örn: çok kısa ömürlü radyoaktif gazlar), üretim proseslerinin tutarlılığı özellikle büyük önem taşır.

Bu kılavuz notu aşağıdaki ürünleri kapsamaktadır:

- Kullanıma hazır radyofarmasötikler;
- Radyoaktif bir bileşenle (genellikle bir radyonüklid jeneratörden alınan eluat) biraraya getirilerek kullanılan radyoaktif olmayan bileşenler (kitler);
- Radyonüklid jeneratörler
- Hastaya uygulanmadan önce diğer maddelerin radyoaktif madde ile işaretlenmesi için kullanılan prekürsörler (hastalardan alınan örnekler gibi).

## 2. TIBBİ ÜRÜNLERİN FİZİKO-KİMYASAL, BİYOLOJİK VEYA MİKROBİYOLOJİK TESTLERİ

### 2.1 Bileşenlerin kalitatif ve kantitatif özellikleri ve farmasötiklerin geliştirme

Radyonüklidler için, nükleer parçalanma veya hedef materyalden hangisinin kullanıldığı gibi, radyonüklid kaynağı ile ilgili detaylar verilmelidir.

Radyoaktivite, uygun olan durumlarda, belirli bir gündeki ve uygunsa saatteki Bequerel cinsinden değeri ile ifade edilmelidir (diğer birimler ilave edilebilir). Kalibrasyon zamanı belirtilmişse, kullanılan zaman aralığı belirtilmelidir (GMT/CET gibi).

Uygulanabilir durumlarda, taşıyıcıdaki inaktif izotopların oranı (spesifik aktivite, taşıyıcısız veya taşıyıcı ilaveli) belirtilmelidir.

Radyofarmasötik kitler için, ilave edilen her hangi bir madde (bir Teknesyum  $^{99m}\text{Tc}$  jeneratöründen elde edilen eluattaki perteknetat iyonlarının indirgenmesi için kalay tuzu ilavesi gibi) ve radyoaktif işaretleme için gerekli manipülasyonlar belirtilmelidir.

Uygulanabildiği durumlarda, işaretleme maddesinin ( $^{99m}\text{Tc}$  gibi) radyoaktif işaretlemedeki etkililiğini ve spesifitesini doğrulayan kanıtlar temin edilmelidir. Kitlerde, radyoaktif işaretleme ortamı için gerekli spesifikasyonun (ör:safılık, Ph) tartışması yapılmalıdır.

Radyoaktif işaretlemeden sonra, ürünün kap ve kapaklarla geçimliliği, uygun olduğu durumlarda, dikkate alınmalı ve valide edilmelidir.

### 2.2 Hazırlama metodunun Tanımlanması

Radyofarmasötik üretiminin karmaşıklığı nedeniyle, üretim süresince (hazırlama ve montaj) sterilitenin sağlanması ve sürdürülmesi için kullanılan yöntemlerin yeterli düzeyde tanımlanmış olması önemlidir. Bu proseslerin validasyonu hakkında bilgi verilmelidir.

a) Radyofarmasötik kitler: son hazırlama talimatları şunları içermelidir:

- ilave edilecek hacmin ve radyoaktivite miktarının en düşük ve en yüksek değeri;
- radyoaktif işaretleme maddesi için her bir özel kalite gerekliliği;
- son hazırlama sırasında dayanıklılık süresi ve gerekli görülen diğer manipülasyonlar (detaylı ve gerekçelendirilmiş olarak);
- Hastaya uygulanmadan önce hazırlanmış olan radyofarmasötik ürünün radyokimyasal saflığının kontrolü gibi, kalite kontrol işlemleri ile ilgili önerileri destekleyici ayrıntılar;
- İlgili olduğu durumlarda, sulandırılma işlemi sonrasındaki partikül stabilitesi hakkında veriler (kolloidal boyut gibi) ve eklenen materyalin miktarının gerekçelendirilmesi.

Bu hususlar, dosyanın Farmasötik Geliştirme bölümünde yeterli derecede tartışılmalı ve belgelenmelidir.

b) Jeneratörler

Jeneratörlerin kullanımı için öneriler tartışılmalı ve belgelenmelidir.

c) Prekürsörler

Prekürsörlerin kullanımına ilişkin öneriler tartışılmalı ve belgelenmelidir.

### 2.3 Başlangıç maddelerinin kontrolü

Bu bölümün kapsamında “başlangıç maddeleri” terimi, tıbbi üründeki bütün bileşenleri, gerekli olduğunda, kaplarının ve kapaklarının bütün parçalarını ve uygulanabilir durumlarda, radyonüklid kaynağının bütün bileşenlerini ve hastaya uygulama öncesindeki son prosesinde kullanılan bütün malzemeleri ifade etmektedir. Spesifik aktivite (safsızlıklar ve bozunma ürünleri açısından) yanında, radyonüklidlerin ayrıştırılması ve radyonüklid saflığının kontrolü ile ilgili tam bir tanımlama verilmesi gereklidir. Kap bileşenlerinin spesifikasyonları (onaylanmış üreticilerin isimleri de dahil) verilmelidir. Bitmiş ürünün her bir radyasyon zırhlama spesifikasyonu da verilmelidir.

Bazı radyofarmasötikler için, bitmiş ürünün kontrolü ile başlangıç maddesinin kontrolünü birbirinden ayırmak zordur. Bu gibi ürünler için, bütün bilgilerin “Bitmiş üründeki kontrol testleri” bölümünde yer alması tercih edilir.

### 2.4 Bitmiş üründeki kontrol testleri

İntratekal uygulama amacıyla kullanılacak ürünler için, yapılmaması durumu tamamen ve yeterli derecede gerekçelendirilemediği sürece, hacim ne olursa olsun, uygun bir endotoksin testinin yapılması gereklidir.

Son kabında sterilize edilen ürünler için, proses parametre salımı\* (bazen parametrik salım olarak ifade edilir) iyi bir şekilde gerekçelendirilebilir. Aseptik koşullarda monte edilen ürünler için bir sterilite testi gerekliliktir.

Bazı radyofarmasötikler için ürün serbest bırakılmadan önce sterilite testi, pirojenite testi gibi bazı testlerin sonuçlarının alınması mümkün olmayabilir. Bununla birlikte bu testler, imalat prosesi izlenerek yapılmalıdır.

Olası ve bilinen safsızlıklar sadece hastalardaki her hangi bir direkt etki için değil, ama aynı zamanda ürünün radyokimyasal saflığı veya biyolojik dağılımı üzerindeki olası etkileri için de dikkate alınmalıdır.

### 2.5 Stabilite testleri

Bütün radyofarmasötikler için, ürünün üretici tarafından belirlenen raf ömrü, uygulanabilir durumlarda, sulandırma işleminden sonraki raf ömrü, radyokimyasal ve radyonüklid bozunma ürünleri de dikkate alınarak belirlenmeli ve kanıtlanmalıdır.

Radyofarmasötik kitler için, hazırlanan ürünün raf ömrü belirlenmelidir; bu durumda, hastaya uygulanacak ürünün hazırlanmasında kullanılması önerilen minimum ve maksimum radyoaktivite düzeyleri (ve minimum ve maksimum hacimler) ve diğer ilgili faktörleri detaylı olarak sağlayan veriler sunulmalıdır.

Çoklu doz şişeleri içinde hazırlanan radyofarmasötikler için, ardışık dozların alınmasından sonraki stabilite tartışılmalıdır.

---

\* Bu kılavuz kapsamında, proses parametre salım terimi, “bir ürünün bir serisini satış veya temin amacıyla, prosesin validasyonu, sürdürülmesi, işletilmesi ve kontrolü ile ilgili ölçülen ve kaydedilen bilgilerin değerlendirmesine dayanarak salım kararı” olarak tanımlanmıştır.

### 3. TOKSİKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK TESTLER

Toksisitenin radyasyon dozu ile ilgili olabileceği bilinmektedir. Bu toksisite, tanıda kullanılan radyofarmasötüğün bir sonucudur. Tedavide ise, kullanılan radyofarmasötüğün istenen bir özelliğidir. Bu nedenle, radyofarmasötüklerin güvenilirlik ve etkililik değerlendirmesi hem tıbbi ürünün genel parametreleri hem de radyasyon dozimetresi yönüyle yapılmalıdır.

Toksisite çalışmaları, toksisitenin radyasyon açısından çok, kimyasal incelemelerine yönelik olarak tasarlanmalıdır.

Ligandın kendi toksikolojisi hakkındaki bilgiler önemlidir. Bununla birlikte, radyoaktif işaretlemenin liganda kimyasal değişiklik yapma olasılığı varsa, toksisite çalışmalarının, test hayvanlarının ana kompleks yanında bozunma ürünlerine de maruz kalacağı şekilde radyoaktif bozunmanın yeterince ilerlediği materyalde yürütülmesi tercih edilir.

Diğer radyofarmasötükler için, ana molekülün toksisitesinin kesin olarak saptanmasına önem verilmelidir. Bu, ya söz konusu olan elementin radyoaktif olmayan izotopu ile ligandın reaksiyonu ile veya, uygunsa, ürünün bozunmasına izin vererek anlamlı bir kalıntı radyoaktivite kalmaması şeklinde yapılabilir.

Seçilen strateji ve yöntem ne olursa olsun, gerekçelendirilmelidir.

Dağılım ve atılım çalışmaları işaretlenmiş ürünle yapılmalıdır.

Taşıyıcı ilave edilmemiş radyoaktif elementler ve onların basit tuzları için, elementin veya basit tuzun toksisitesi biliniyorsa ve başvuruda sunulabiliyorsa, ilave toksisite çalışmaları normalde gerekmez.

Pek çok son preparatta içerik (örn. kit preparatları) o kadar az olabilir ki, toksisite testleri için bulk preparat kullanılarak doğrulama yapılabilir, ancak bulk materyalin test süresince olan stabilitesi valide edilmiş olmalıdır. Hayvan toksisite testlerinin süresi öngörülen klinik kullanım süresine göre belirlenmelidir. Radyofarmasötüğün farmakokinetik özelliklerinin ( belli organlarda tutulma gibi) uzun süreli maruz kalma sonucuna yol açtığı durumlarda, toksisite çalışmasının gözleme süresinin uzatılması gerekli olabilir.

Radyasyon dozu, hedef organlar ve fizyolojik işlevleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Radyofarmasötükler için, çalışmalar, aşağıdaki konuların analiz edilmesi için tasarlanmalıdır:

- a) radyonüklid kompleksin in vivo stabilitesi;
- b) radyonüklidin hayvanlarda biyodağılımı;
- c) potansiyel kimyasal toksisite
- d) radyofarmasötüğün uygulanması sonucunda dokuların radyasyon maruziyeti.

#### 3.1 Tek doz/tekrarlanan doz toksisitesi

Bu testler, diğer tıbbi ürünler için geçerli ilkelere göre yapılmalıdır. Çalışmaların süresi, radyofarmasötüğün klinik kullanım süresi ile bağlantılı olmalıdır. Örneğin: Hastaya tek doz (bir günlük) tedavi verilmesi durumunda, toksisite dozlama periyodu 2 hafta olmalıdır,

ancak advers etkilerin gözlenmesine, bu süreden daha uzun bir zaman devam edilmesi gerekebilir.

### **3.2 Üreme fonksiyonunun ve fetal toksisitenin incelenmesi**

Radyofarmasötikler normalde hamile olma olasılığı bulunan kadınlar için önerilmemesine rağmen, üreme üzerindeki çalışmalar belli durumlarda, özellikle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tekrarlanan dozlarda verilmesinin düşünülmesi halinde gerekebilir. Bunun dışında, üreme üzerine etkisi hakkında çalışmanın, fertilite üzerindeki etkisinin saptanması ile sınırlı kalması kabul edilebilir.

### **3.3 Mutajenik potansiyel**

Mutajenite testi, gen ve kromozom mutasyonlarının taranması ile sınırlı olabilir ve ürünün radyoaktif olmayan eşdeğerinin mutajenik potansiyelinin özelliklerini belirlemek üzere yapılmalıdır.

### **3.4 Karsinojenik potansiyel**

İlgili maddelerin karsinojenik potansiyelinin bir değerlendirmesi sunulmalıdır. Eğer hiç bir karsinojenite testi yapılmamışsa, bu “Kısa Ürün Bilgileri” bölümünde açıkça ifade edilmelidir.

### **3.5 Farmakodinami**

Radyofarmasötikler için normalde ölçülebilir farmakodinamik etki görülmesi beklenmez. Bunların bulunmama olasılığı toksisite testinden çıkarılabilir, ancak önemli organ sistemlerinde hiç bir farmakolojik etki görülmediği hakkında garanti edici bilgilerin sunulması gerekir.

### **3.6 Farmakokinetik**

Radyoaktif işaretli maddelerin dağılımını ve atılımını gösteren bilgiler sunulmalıdır. İlgili ise, emilim ve biyotransformasyon bilgileri de sunulmalıdır. Önemli farmakokinetik parametreler, toksikoloji çalışmalarında kullanılan hayvan türlerinde araştırılmalıdır.

Hayvan farmakokinetik çalışmaları, daima, insana uyarlanabilecek, doku ve tüm vücut radyasyon dozlarının tahminine yönelik verileri sağlamalıdır.

## **4. KLİNİK DOKUMANTASYON**

Tanı için kullanılan radyofarmasötikler tedavi için kullanılan radyofarmasötiklerden pek çok yönden farklılık gösterir. Sonuç olarak, tanı amaçlı radyofarmasötiklerdeki klinik belgeler, tedavi amaçlı radyofarmasötiklerin klinik belgelerinden farklı olacaktır.

Tanı için kullanılan radyofarmasötikler tanı sisteminin bir parçasıdır. Bu sistemde cihazlar, zamanlama gibi önemli role sahip olan diğer faktörlerin de değerlendirilmesi gerekir. Radyoaktif olmayan tedavi edici tıbbi ürünler için geçerli kriterler, tedavide kullanılan radyofarmasötikler için de aynen geçerlidir.

## 4.1 Klinik farmakoloji

Mümkün olduğu sürece, radyofarmasötiklere ait başlangıç farmakodinamik ve farmakokinetik çalışmalar, sağlıklı gönüllülerden çok, uygun olan hastalarda yapılmalıdır.

### Farmakodinami:

Pek çok radyofarmasötiğin her hangi bir farmakolojik etkisinin olmayacağı beklenir.

İlk çalışmalar sırasında, denekler, tatmin edici bir süreyle, önemli organ fonksiyonlarında olabilecek her hangi bir değişikliği belirlemek üzere izlenmelidir. Her hangi bir advers olay, doğası ve sıklığı belirtilerek bildirilmelidir.

### Farmakokinetik:

Farmakokinetik çalışmalar daima radyasyon dozunun hesaplanması için gerekli verileri sağlamalıdır.

Sonuçlar, önerilen radyasyon dozunun ve her bir radyonüklid / taşıyıcı kompleksin in vivo stabilitesine ait tartışmanın değerlendirilmesini sağlayacak bir şekilde sunulmalıdır.

## 4.2 Klinik araştırmalar

Yeni radyofarmasötiklerle yapılan klinik çalışmaların asıl amacı, bunların kullanımdaki güvenilirliğini ve tanı ve tedavi edici ajan olarak değerlerini kanıtlamaktır. Etkinliğinin kanıtlanması için mevcut ajanlarla ya da diğer ilgili tıbbi ürün ve işlemlerle karşılaştırma yöntem olarak seçilmelidir. Özellikle de, tanı için kullanılan radyofarmasötiklerin alternatif tekniklerle karşılaştırılması gerekli olabilir.

### Tanı/ tedavi etkinliği:

Her bir endikasyon en az bir farklı araştırmanın konusu olmalıdır.

### Advers etkiler:

Her bir advers etkinin doğası, şiddeti ve sıklığını ortaya koymak amacı ile yapılan araştırmaların bir özeti verilmelidir.

### Etkileşmeler:

Klinik araştırmalar süresince etkileşme belirtileri dikkatle izlenmeli ve aynı anda kullanılması muhtemel tıbbi ürünler konusu üzerinde durulmalıdır.

### Dozaj:

Klinik araştırmalar doz önerileri için güvenilir bir dayanak sağlamalıdır.

## 5. RADYASYON DOZİMETRESİ

Farmakokinetik hakkındaki bilgiler radyasyon dozimetre hesaplamaları için yeterli olmalıdır. Hastalardan sağlanan veriler, hayvan çalışmalarından sağlanan verilerin (insanlarda uyarlanan tahmini radyasyon dozları) ilgili olduğunu veya yerine geçebileceğini teyit etmelidir. Radyasyon dozu tahminlerinde, yaş ve klinik durumun etkisi, özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu dikkate alınmalıdır.

Organlara absorbe olan doza ait hesaplamaların Tıbbi İnternal Radyasyon Dozimetrosi (=Medical Internal Radiation Dosimetry = MIRD) tablosuna uygun olarak yapılması tavsiye edilir. Kaynak organdaki kümülatif aktivitenin (aktivitenin zaman integrali) hesaplanması için kullanılan model tanımlanmalıdır; kullanılan verinin kaynağı, hayvan çalışmaları veya insanlardaki ölçümler gibi, belirtilmelidir. Kaynak organlardaki birikmiş aktivitenin her bir birimi başına hedef organa absorbe olan doz gibi fiziksel parametreler, MIRD tablolarından alınmalıdır.

Etkin radyasyon doz eşdeğeri, Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu (= International Commission on Radiological Protection = ICRP) tarafından belirlenen güncel tartım faktörleri kullanılarak hesaplanmalıdır. Bu tartım faktörleri çocuklara, hamile kadınlara veya yaşlı hastalara uygulanamaz ve bu gibi hastalarda kullanımı öngörülen radyofarmasötikler için modifikasyonlar verilmelidir.

Organlarda absorbe olan doz hesaplamaları için diğer metodlar kullanılırsa, bunlar detaylı olarak orijinal raporlara referanslar ile verilmelidir.

En yüksek radyoaktiviteye maruz kalan organa ve etkili doz-eşdeğer hesaplamasına dahil edilen bütün organlara absorbe edilen doz belirtilmelidir. Birim, uygulanan aktivitenin birimi başına milliGray olmalıdır: mGy / MBq.

Radyasyon dozunun tahmini, ICRP tarafından verilen tartım faktörleri kullanılarak etkili doz-eşdeğer cinsinden özetlenmelidir. Birim, aktivite birimi başına milliSieverts olmalıdır: mSv / MBq.

## **6. ETİKETLEME VE AMBALAJLAMA**

### **6.1 Etiketleme**

Taşıyıcı kap etiketinde aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- Ürünün adı ve radyonüklidin adı;
- Ürün tanıtım kodu;
- Üreticinin adı;
- Bir kimlik numarası (seri numarası);
- Sıvı preparatlar için, kapta bulunan saptanan tarihteki ve gerekliyse saatteki toplam radyoaktivite, veya mililitredeki radyoaktif konsantrasyon, ve kaptaki sıvı hacmi;
- Liyofilize preparatlar gibi katı preparatlar için, saptanan tarihteki ve gerekliyse saatteki toplam radyoaktivite;
- Kapsüller için, saptanan tarihteki ve gerekliyse saatteki her bir kapsülün radyoaktivitesi, ve kaptaki kapsül sayısı;
- Gerekliğinde, uluslararası radyoaktivite sembolü.

İlave olarak, ambalaj üzerindeki etikette bulunması gerekli bilgiler:

- Kalitatif ve kantitatif bileşim;
- Uygulama yolu;
- Son kullanım tarihi;

- Özel saklama koşulları.

Seri kodlama bilgisi otoriteye verilmelidir.

## 6.2 Ambalaj

Ürün için ambalaj materyalinin ve yürütülen etiketleme işleminin uygunluğu açıklanmalıdır. Özel radyasyon zırhlamasının anlatılması gerekli olabilir.

## 6.3 Kullanma Talimatı

Kullanım talimatlarını, özellikle kit preparatları gibi yarı mamul ürünler için önemli rol oynar ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Ürünün adı ve kullanılışın açıklanması;
- Kit içeriğinin listesi;
- Kit üreticisinin adı ve adresi;
- Radyofarmasötik hazırlamak için kullanılabilecek radyoaktif işaretleme materyali ile ilgili teşhis ve kalite gereklilikleri;
- Radyofarmasötik hazırlamak için aktivite ve hacim aralığını da içeren hazırlama talimatı ve hazırlanan radyofarmasötiğin saklama koşulları;
- Hazırlanan radyofarmasötiğin kullanım süresi;
- Hazırlanan radyofarmasötiğe ait endikasyon ve kontraendikasyonlar;
- Radyasyon güvenilirliği yönü de dahil olmak üzere, hazırlanan radyofarmasötik ve bileşenlerle ilgili uyarılar ve önlemler;
- Uygulanabilen durumlarda, hazırlanan radyofarmasötiğin atılım yolu ve etkin yarı ömrünün de belirtildiği farmakoloji ve toksikoloji bilgileri;
- Hazırlanan radyofarmasötikten hastanın aldığı radyasyon dozu;
- Ürünü hazırlama ve uygulama sırasında kullanıcı ve hasta tarafından alınması gerekli önlemler ve taşıyıcı kaplar ile kullanılmayan içeriğin bertaraf edilmesi için özel önlemler;
- Hazırlanan radyofarmasötik için önerilen kullanım ve önerilen dozaj ile ilgili bilgi;
- Hazırlanan radyofarmasötiğin uygulama yoluna dair bilgi;
- Ve, özel bazı kitler için uygunsa (önerilen limitlerin dışında değişkenlik gösterenler için), radyokimyasal saflığı kontrol etmek için gerekli spesifikasyonlar ve yöntemler kullanma talimatında bulunmalıdır.