

<p align="center"><b>RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 63, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009</b></p> <p align="center">Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos.</p>	<p align="center"><b>PIC/S 2018</b></p>
	<p align="center"><b><u>PRINCIPLE</u></b></p> <p>The manufacture of radiopharmaceuticals should be undertaken in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I and II. This annex specifically addresses some of the practices, which may be specific for radiopharmaceuticals.</p> <p><u>Note i. Preparation of radiopharmaceuticals in radiopharmacies (hospitals or certain pharmacies), using Generators and Kits with a marketing authorisation or a national licence, is not covered by this guideline, unless covered by national requirement.</u></p> <p><u>Note ii. According to radiation protection regulations it should be ensured that any medical exposure is under the clinical responsibility of a practitioner. In diagnostic and therapeutic nuclear medicine practices a medical physics expert should be available.</u></p> <p><u>Note iii. This annex is also applicable to radiopharmaceuticals used in clinical trials.</u></p> <p><u>Note iv. Transport of radiopharmaceuticals is regulated by the International Atomic Energy Association (IAEA) and radiation protection requirements.</u></p> <p><u>Note v. It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this annex, which are capable of achieving the principles of Quality Assurance. Other methods should be validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this annex.</u></p>
<p align="center"><b>CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS</b></p>	
<p align="center"><b>Seção I Objetivo</b></p>	

<p>Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem observados na fabricação de radiofármacos, que deve cumprir com as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos e também com os princípios básicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos.</p>	
<p>Art. 2º As exigências contempladas nessa Resolução destinam-se a suplementar àquelas estabelecidas pela Resolução de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.</p>	
	<b>INTRODUCTION</b>
	<p><u>1. The manufacturing and handling of radiopharmaceuticals is potentially hazardous. The level of risk depends in particular upon the types of radiation, the energy of radiation and the half-lives of radioactive isotopes. Particular attention must be paid to the prevention of cross-contamination, to the retention of radionuclide contaminants, and to waste disposal.</u></p>
	<p><u>2. Due to short shelf-life of their radionuclides, some radiopharmaceuticals may be released before completion of all quality control tests. In this case, the exact and detailed description of the whole release procedure including the responsibilities of the involved personnel and the continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is essential.</u></p>
<p><b>Seção II</b> <b>Abrangência</b></p>	
<p>Art. 3º Esta Resolução se aplica aos seguintes processos de fabricação:</p>	<p>3. This guideline is applicable to manufacturing procedures employed by industrial manufacturers, <u>Nuclear Centres/Institutes and PET Centres for the production and quality control of the following types of products:</u></p>
<p>I - a preparação de radiofármacos em radiofarmácias <u>hospitalares</u>;</p>	<p>Radiopharmaceuticals</p>

II - a <u>preparação de</u> radiofármacos em radiofarmácias <u>centralizadas</u> ;	Radiopharmaceuticals
III - a produção de radiofármacos por centros e institutos nucleares ou por indústrias fabricantes; e	Radioactive Precursors for radiopharmaceutical production
IV - a preparação e produção de radiofármacos em centros de tomografia por emissão de pósitrons (PET).	Positron Emitting (PET) Radiopharmaceuticals
<u>Art. 4º Esta Resolução se aplica às seguintes categorias de classificação de medicamentos radiofármacos:</u>	
I - radiofármacos <u>prontos para o uso</u> ;	Radiopharmaceuticals
<u>II - componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo; e</u>	
III - radionuclídeos, incluindo eluatos de geradores de radionuclídeos.	Radionuclide Generators
	<u>4.The manufacturer of the final radiopharmaceutical should describe and justify the steps for manufacture of the active substance and the final medicinal product and which GMP (part I or II) applies for the specific process/manufacturing steps.</u>
	<u>5.Preparation of radiopharmaceuticals involves adherence to regulations on radiation protection.</u>
	<u>6.Radiopharmaceuticals to be administered parenterally should comply with sterility requirements for parenterals and, where relevant, aseptic working conditions for the manufacture of sterile medicinal products, which are covered in PIC/S GMP Guide, Annex 1.</u>

	<u>7.Specifications and quality control testing procedures for the most commonly used radiopharmaceuticals are specified in the European (or other relevant) Pharmacopoeia or in the marketing authorisation.</u>
	<i>Clinical Trials</i> <u>8.Radiopharmaceuticals intended for use in clinical trials as investigational medicinal products should in addition be produced in accordance with the principles in PIC/S GMP Guide, Annex 13.</u>
<b>Seção III</b> <b>Definições</b>	
<u>Art. 5º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:</u>	
<u>I - componentes não radioativos para marcação: preparação ou conjunto de reagentes que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a síntese do radiofármaco final, antes da administração ao paciente. Podem vir na forma de reagentes liofilizados ou outras substâncias;</u>	
<u>II - 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;</u>	
<u>III - matéria-prima: qualquer substância ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos;</u>	
<u>IV - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;</u>	
<u>V - meia-vida física: tempo necessário para metade de uma população de átomos de um radionuclídeo decair para outra forma nuclear;</u>	
<u>VI - radiofármacos: são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem também os</u>	

<u>componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos</u>	
<u>VII - radioisótopos: isótopos radioativos ou radionuclídeos. São isótopos instáveis os quais sofrem decaimento radioativo e transmutam-se em novo elemento. São átomos que se desintegram por emissão de radiação corpuscular (partícula) ou eletromagnética.</u>	
<b>CAPÍTULO II DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO</b>	
	<b>QUALITY ASSURANCE</b>
	<u>10.As with all pharmaceuticals, the products must be well protected against contamination and cross-contamination. However, the environment and the operators must also be protected against radiation. This means that the role of an effective quality assurance system is of the utmost importance.</u>
	<u>11.It is important that the data generated by the monitoring of premises and processes are rigorously recorded and evaluated as part of the release process.</u>
	<u>12.The principles of qualification and validation should be applied to the manufacturing of radiopharmaceuticals and a risk management approach should be used to determine the extent of qualification/validation, focusing on a combination of Good Manufacturing Practice and Radiation Protection.</u>
<b>Seção I Pessoal</b>	<b>PERSONNEL</b>
<u>Art. 6º 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.</u>  <u>Parágrafo único. O pessoal de apoio técnico e acadêmico deve possuir experiência apropriada e/ou treinamento técnico para suas funções.</u>	<u>13.All manufacturing operations should be carried out under the responsibility of personnel with additional competence in radiation protection. Personnel involved in production, analytical control and release of radiopharmaceuticals should be appropriately trained in radiopharmaceutical specific aspects of the quality management system.</u>
<u>Art. 7º O pessoal que realiza operações de manuseio de produtos radioativos ou executa tarefas em áreas limpas ou assépticas deve ser</u>	

<p><u>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.</u></p> <p><u>§ 1º A avaliação do estado de saúde do pessoal deve ser realizada antes da admissão de funcionários e periodicamente, após seu ingresso.</u></p> <p><u>§ 2º Alterações comprovadas do estado de saúde podem excluir, temporariamente, o profissional das atividades.</u></p>	
<p><u>Art. 8º Nas áreas limpas ou assépticas deve estar presente apenas o pessoal mínimo necessário para a execução do trabalho.</u></p> <p><u>§ 1º Durante a fabricação de radiofármacos, o acesso a estas áreas deve ser restrito.</u></p> <p><u>§ 2º Os procedimentos de inspeção e controle devem ser realizados, sempre que possível, fora destas áreas.</u></p>	
<p><u>Art. 9º 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.</u></p> <p><u>Parágrafo único. As áreas radioativas e não radioativas devem estar devidamente identificadas.</u></p>	
<p><u>Art. 10. A liberação de lotes para o uso deve ser aprovada somente por um farmacêutico, que possua experiência na produção de radiofármacos.</u></p>	<p><b>(13...)</b> <u>The Authorised Person should have the overall responsibility for release of the products.</u></p>
<p><u>Art. 11. Para garantir a fabricação segura dos radiofármacos, deve ser estabelecido um programa de capacitação contínua do pessoal que contemple o treinamento em <u>Boas Práticas de Fabricação, manuseio seguro de materiais radioativos e procedimentos de radioproteção.</u></u></p> <p><u>Parágrafo único. Os funcionários devem participar de cursos periódicos e receber treinamentos que permitam a atualização sobre os desenvolvimentos mais recentes em suas áreas de atuação.</u></p>	
<p><u>Art. 12. Os registros de treinamento devem ser mantidos e devem ser realizadas avaliações da eficácia do programa de treinamento.</u></p>	
<p><u>Art. 13. Todo o pessoal envolvido em atividades de produção, manutenção e controle de qualidade de produtos radioativos deve seguir estritamente as</u></p>	<p>14. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where radioactive products are manufactured</p>

normas estabelecidas para o manuseio destes produtos e deve ser monitorado quanto a uma possível contaminação e/ou exposição a radiações.	should receive additional training adapted to this class of products.
	<u>15. Where production facilities are shared with research institutions, the research personnel must be adequately trained in GMP regulations and the QA function must review and approve the research activities to ensure that they do not pose any hazard to the manufacturing of radiopharmaceuticals.</u>
<b>Seção II</b> <b>Instalações e Equipamentos</b>	
	<b>PREMISES AND EQUIPMENT</b>
	General
	<u>17. Measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, radionuclides etc. Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, precautions should be taken to minimize the risk of contamination. The risk assessment should demonstrate that the environmental cleanliness level proposed is suitable for the type of product being manufactured.</u>
	<u>18. Access to the manufacturing areas should be via a gowning area and should be restricted to authorised personnel.</u>
	<u>19. Workstations and their environment should be monitored with respect to radioactivity, particulate and microbiological quality as established during performance qualification (PQ).</u>
	<u>20. Preventive maintenance, calibration and qualification programmes should be operated to ensure that all facilities and equipment used in the manufacture of radiopharmaceutical are suitable and qualified. These activities should be carried out by competent personnel and records and logs should be maintained.</u>
	<u>21. Precautions should be taken to avoid radioactive contamination within the facility. Appropriate</u>

	<u>controls should be in place to detect any radioactive contamination, either directly through the use of radiation detectors or indirectly through a swabbing routine.</u>
	22.Equipment should be constructed so that surfaces that come into contact with the product are not reactive, additive or absorptive so as to alter the quality of the radiopharmaceutical.
<p>Art. 14. Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.</p> <p><u>§ 1º As áreas onde são manipulados materiais radioativos devem ser projetadas levando em consideração os aspectos relacionados à radioproteção, condições de limpeza e esterilidade.</u></p> <p><u>§ 2º 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.</u></p> <p><u>§ 3º Os ralos devem ser evitados, sempre que possível. Se forem essenciais, devem ser excluídos das áreas assépticas.</u></p>	<p>16.Radioactive products should be manufactured in controlled (environmental and radioactive) areas. <u>All manufacturing steps should take place in self-contained facilities dedicated to radiopharmaceuticals</u></p>
<p><u>Art. 15. Deve haver sistemas específicos para a disposição dos efluentes radioativos.</u></p> <p>Parágrafo único. 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.</p>	
<p><u>Art. 16. As pias devem ser excluídas das áreas assépticas</u></p> <p><u>§ 1º As pias instaladas em outras áreas limpas devem ser de material adequado e regularmente sanitizadas.</u></p> <p><u>§ 2º Devem ser tomadas as precauções necessárias para evitar contaminação do sistema de drenagem com efluentes radioativos.</u></p>	
<p><u>Art. 17. 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.</u></p>	
<p><u>Art. 18. Os edifícios e instalações devem ser mantidos em bom estado de conservação.</u></p>	

<p><u>§ 1º A condição dos edifícios e instalações deve ser revisada regularmente e operações de manutenção e reparos devem ser realizadas sempre que necessário e com a segurança de que tais operações não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.</u></p> <p><u>§ 2º 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.</u></p> <p><u>§ 3º Todos os edifícios e instalações devem ser mantidos limpos, em condições sanitárias e livres de contaminação radioativa.</u></p>	
<p>Art. 19. 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.</p> <p><u>§ 1º Os requisitos de fluxo de ar e pressão devem ser mantidos por sistema de contenção apropriado.</u></p> <p><u>§ 2º 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.</u></p>	<p>24. <u>In order to contain radioactive particles, it may be necessary for the air pressure to be lower where products are exposed, compared with the surrounding areas. However, it is still necessary to protect the product from environmental contamination. This may be achieved by, for example, using barrier technology or airlocks, acting as pressure sinks.</u></p>
<p><u>Art. 20. A fabricação de radiofármacos derivados de sangue ou plasma humano deve ser realizada em área e equipamentos dedicados.</u></p>	
<p><u>Art. 21. As autoclaves utilizadas nas áreas produtivas de radiofármacos devem ser providas de proteção adequada, de forma a minimizar a exposição dos operadores à radiação.</u></p> <p><u>Parágrafo único. As 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.</u></p>	
<p><u>Art. 22. Todos os recipientes que contenham substâncias radiofarmacêuticas, independentemente do estágio de produção em que se encontrem, devem estar corretamente identificados por rótulos bem fixados.</u></p>	
<p><u>Art. 23. Devem ser adotadas algumas ou todas as seguintes medidas, de modo a prevenir a contaminação cruzada:</u></p>	
<p><u>I - realizar as operações de processamento e envase em áreas segregadas;</u></p>	

<p><u>II - evitar a fabricação simultânea de mais de um produto radioativo, a não ser que as áreas sejam efetivamente segregadas;</u></p>	<p>34. <u>Production of different radioactive products in the same working area (i.e. hotcell, LAF unit), at the same time should be avoided in order to minimise the risk of cross-contamination or mix-up.</u></p>
<p><u>III - realizar a transferência de material por meio de antecâmara, extração de ar, troca de uniformes e cuidadosas operações de lavagem e descontaminação do equipamento;</u></p>	
<p><u>IV - instalar mecanismos de proteção quanto aos riscos de contaminação por recirculação de ar não tratado ou por reingresso acidental de ar extraído;</u></p>	<p><u>23. Re-circulation of air extracted from area where radioactive products are handled should be avoided unless justified. Air outlets should be designed to minimize environmental contamination by radioactive particles and gases and appropriate measures should be taken to protect the controlled areas from particulate and microbial contamination.</u></p>
<p><u>V - utilizar sistemas fechados de fabricação;</u></p>	
<p><u>VI - prevenir a formação de aerossóis;</u></p>	
<p><u>VII - utilizar recipientes esterilizados.</u></p>	
<p><u>Art. 24. Qualquer radioatividade deve ser manejada dentro de área especificamente projetada e mantida sob pressão negativa.</u></p> <p><u>§ 1º A produção de produtos estéreis não radioativos deve ser realizada em áreas sob pressão positiva.</u></p> <p><u>§ 2º 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.</u></p>	
<p><u>Art. 25. Deve haver unidades de tratamento de ar independentes para as áreas radioativas e não radioativas.</u></p> <p><u>Parágrafo único. 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.</u></p>	
<p><u>Art. 26. Os encanamentos, válvulas e filtros de ar devem ser projetados de forma que permitam processos de limpeza e descontaminação validados.</u></p>	

Seção III Produção	Sterile production
	<p><u>25. Sterile radiopharmaceuticals may be divided into those, which are manufactured aseptically, and those, which are terminally sterilised. The facility should maintain the appropriate level of environmental cleanliness for the type of operation being performed. For manufacture of sterile products the working zone where products or containers may be exposed to the environment, the cleanliness requirements should comply with the requirements described in the PIC/S GMP Guide, Annex 1.</u></p>
	<p><u>26. For manufacture of radiopharmaceuticals a risk assessment may be applied to determine the appropriate pressure differences, air flow direction and air quality.</u></p>
	<p><u>27. In case of use of closed and automated systems (chemical synthesis, purification, on-line sterile filtration) a grade C environment (usually “Hot-cell”) will be suitable. Hot-cells should meet a high degree of air cleanliness, with filtered feed air, when closed. Aseptic activities must be carried out in a grade A area.</u></p>
	<p><u>28. Prior to the start of manufacturing, assembly of sterilised equipment and consumables (tubing, sterilised filters and sterile closed and sealed vials to a sealed fluid path) must be performed under aseptic conditions</u></p>
<p><u>Art. 27. Os produtos radioativos devem ser fabricados em áreas controladas.</u></p> <p><u>Parágrafo único. Todas as etapas de fabricação devem ser realizadas em áreas com sistema de auto-contenção dedicado aos radiofármacos.</u></p>	
<p><u>Art. 28. A produção de radiofármacos deve ser supervisionada por farmacêutico com experiência comprovada em radiofarmácia e radioproteção.</u></p>	
<p><u>Art. 29. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para todas as operações realizadas.</u></p> <p><u>§ 1º Os POPs devem ser regularmente revisados e atualizados para todas as operações de fabricação.</u></p>	

<p><u>§ 2º Todos os registros de produção devem ser realizados pelo operador e verificados, de forma independente, por outro operador ou supervisor.</u></p>	
<p><u>Art. 30. As especificações de matéria-prima devem incluir detalhes de sua fonte, origem e, quando aplicável, método de produção e ensaios de controle de qualidade utilizados para assegurar a sua adequação para o uso proposto.</u></p>	
<p><u>Art. 31. Deve ser dada consideração especial ao processo de validação dos métodos de esterilização.</u></p>	
<p><u>Art. 32. 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.</u></p> <p><u>Parágrafo único. Deve ser definido o tempo de vida útil das colunas cromatográficas.</u></p>	
<p><u>Art. 33. Deve ser dada consideração especial à limpeza, esterilização e funcionamento dos equipamentos liofilizadores utilizados na preparação de reagentes liofilizados.</u></p>	
<p><u>Art. 34. 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.</u></p> <p><u>§ 1º Estes equipamentos devem ser calibrados e testados em intervalos regulares, além de verificados diariamente ou antes do início da produção.</u></p> <p><u>§ 2º Os resultados dos testes de verificação devem ser incluídos nos registros diários de produção.</u></p>	
<p><u>Art. 35. Devem estar disponíveis equipamentos e dispositivos específicos para a medição da radioatividade, bem como os padrões de referência radioativa.</u></p> <p><u>§ 1º Para a medida da meia-vida muito curta, a Autoridade Nacional competente deve ser contatada para a calibração do equipamento.</u></p> <p><u>§ 2º Quando não for possível contatar a Autoridade Nacional competente, podem ser utilizados métodos alternativos, como procedimentos documentados.</u></p>	

<p><u>Art. 36. No caso de reagentes liofilizados rotulados, o processo de liofilização deve ser realizado sob condições assépticas.</u></p> <p><u>Parágrafo único. 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.</u></p>	
<p><u>Art. 37. O acondicionamento e transporte de radiofármacos deve ser realizado segundo normas vigentes de vigilância sanitária e radioproteção.</u></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Seção IV</b> <b>Documentação</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>DOCUMENTATION</b></p>
<p><u>Art. 38. O sistema de documentação deve seguir as diretrizes contempladas na Resolução da Anvisa que disciplina as boas práticas de fabricação de medicamentos.</u></p> <p><u>Parágrafo único. 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, o envase e a distribuição tenham ocorrido de acordo com os procedimentos escritos.</u></p>	<p><u>29.All documents related to the manufacture of radiopharmaceuticals should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures.</u></p>
	<p><u>30.Specifications should be established and documented for raw materials, labelling and packaging materials, critical intermediates and the finished radiopharmaceutical. Specifications should also be in place for any other critical items used in the manufacturing process, such as process aids, gaskets, sterile filtering kits, that could critically impact on quality.</u></p>
	<p><u>31.Acceptance criteria should be established for the radiopharmaceutical including criteria for release and shelf life specifications (examples: chemical identity of the isotope, radioactive concentration, purity, and specific activity).</u></p>
<p><u>Art. 39. Devem ser mantidos registros separados de recebimento, armazenamento, uso e descarte de materiais radioativos, conforme a legislação vigente sobre radioproteção.</u></p>	<p><u>32.Records of major equipment use, cleaning, sanitisation or sterilisation and maintenance should show the product name and batch number, where appropriate, in addition to the date and time and signature for the persons involved in these activities.</u></p>

	<u>33.Records should be retained for at least 3 years unless another timeframe is specified in national requirements.</u>
<u>Art. 40. Devem ser mantidos registros de distribuição de todos os produtos.</u>  <u>Parágrafo único. Se necessário, a devolução de produtos radioativos deve ser realizada de acordo com as normas nacionais referentes ao transporte de material radioativo.</u>	
	<b>PRODUCTION</b>
	<u>35.Special attention should be paid to validation including validation of computerised systems which should be carried out in accordance in compliance PIC/S GMP Guide, Annex 11. New manufacturing processes should be validated prospectively.</u>
	<u>36.The critical parameters should normally be identified before or during validation and the ranges necessary for reproducible operation should be defined.</u>
	<u>37.Integrity testing of the membrane filter should be performed for aseptically filled products, taking into account the need for radiation protection and maintenance of filter sterility.</u>
	<u>38.Due to radiation exposure it is accepted that most of the labelling of the direct container, is done prior to manufacturing. Sterile empty closed vials may be labelled with partial information prior to filling providing that this procedure does not compromise sterility or prevent visual control of the filled vial.</u>
<b>Seção V Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade</b>	
<u>Art. 41. Um sistema de Garantia da Qualidade, conforme contemplado na Resolução da Anvisa que disciplina as boas práticas de fabricação de medicamentos, deve ser estritamente implementado e cumprido, uma vez que os radiofármacos são, em geral, utilizados antes da</u>	<u>9.Quality assurance is of even greater importance in the manufacture of radiopharmaceuticals because of their particular characteristics, low volumes and in some circumstances the need to administer the product before testing is complete.</u>

obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade (por exemplo, teste de esterilidade).	
	<b>QUALITY CONTROL</b>
	<p><u>39. Some radiopharmaceuticals may have to be distributed and used on the basis of an assessment of batch documentation and before all chemical and microbiology tests have been completed. Radiopharmaceutical product release may be carried out in two or more stages, before and after full analytical testing:</u></p> <p style="padding-left: 40px;">a) <u>Assessment by a designated person of batch processing records, which should cover production conditions and analytical testing performed thus far, before allowing transportation of the radiopharmaceutical under quarantine status to the clinical department.</u></p> <p style="padding-left: 40px;">b) <u>Assessment of the final analytical data, ensuring all deviations from normal procedures are documented, justified and appropriately released prior to documented certification by the Authorised Person. Where certain test results are not available before use of the product, the Authorised Person should conditionally certify the product before it is used and should finally certify the product after all the test results are obtained.</u></p>
	<p><u>40. Most radiopharmaceuticals are intended for use within a short time and the period of validity with regard to the radioactive shelf-life, must be clearly stated.</u></p>
	<p><u>41. Radiopharmaceuticals having radionuclides with long half-lives should be tested to show, that they meet all relevant acceptance criteria before release and certification by the Authorised Person.</u></p>

	<u>42. Before testing is performed samples can be stored to allow sufficient radioactivity decay. All tests including the sterility test should be performed as soon as possible.</u>
	<u>43. A written procedure detailing the assessment of production and analytical data, which should be considered before the batch is dispatched, should be established.</u>
	<u>44. Products that fail to meet acceptance criteria should be rejected. If the material is reprocessed, pre-established procedures should be followed and the finished product should meet acceptance criteria before release. Returned products may not be reprocessed and must be stored as radioactive waste.</u>
	<u>45. A procedure should also describe the measures to be taken by Authorised Person if unsatisfactory test results (Out-of-Specification) are obtained after dispatch and before expiry. Such events should be investigated to include the relevant corrective and preventative actions taken to prevent future events. This process must be documented.</u>
	<u>46. Information should be given to the clinical responsible persons, if necessary. To facilitate this, a traceability system should be implemented for radiopharmaceuticals.</u>
	<u>47. A system to verify the quality of starting materials should be in place. Supplier approval should include an evaluation that provides adequate assurance that the material consistently meets specifications. The starting materials, packaging materials and critical process aids should be purchased from approved suppliers.</u>
<u>Art. 42. As áreas de Garantia da Qualidade e/ou Controle de qualidade devem ter as seguintes atribuições:</u>	
<u>I - preparar instruções detalhadas para cada teste e análise;</u>	
<u>II - assegurar a adequada identificação e segregação de amostras de testes para evitar misturas e contaminação cruzada;</u>	

<u>III - assegurar que o monitoramento ambiental, a qualificação de equipamentos e a validação dos processos sejam realizados apropriadamente de modo a permitir a avaliação da adequação das condições de fabricação;</u>	
<u>IV - liberar ou rejeitar matérias-primas e produtos intermediários;</u>	
<u>V - liberar ou rejeitar materiais de embalagem e rotulagem;</u>	
<u>VI - liberar ou rejeitar cada lote de produto acabado;</u>	
<u>VII - avaliar a adequabilidade das condições sob as quais as matérias-primas, produto intermediário e produto acabado são armazenados;</u>	
<u>VIII - avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas e dos produtos intermediários;</u>	
<u>IX - estabelecer as datas de expiração, com base no período de vida útil relacionado às condições específicas de armazenamento;</u>	
<u>X - estabelecer e revisar os procedimentos de controle e das especificações;</u>	
<u>XI - assumir a responsabilidade pelas amostras de retenção de radiofármacos;</u>	
<u>XII - assumir a responsabilidade pela manutenção adequada dos registros de distribuição de radiofármacos.</u>	
<u>Art. 43. As atribuições das áreas de Garantia da Qualidade e de Controle de Qualidade devem estar organizadas em grupos separados, sempre que o tamanho do estabelecimento permitir.</u>	
<u>Parágrafo único. A Garantia da Qualidade deve ser responsável pelo monitoramento e validação dos processos produtivos.</u>	
<u>Art. 44. O laboratório de Controle de Qualidade deve estar localizado separadamente da área de produção.</u>	
<u>Parágrafo único. 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.</u>	
<u>Art. 45. A realização de todos os ensaios qualitativos e quantitativos estabelecidos nas especificações de matéria-prima pode ser substituída pela análise dos certificados emitidos</u>	

<u>pelo fornecedor desses materiais, desde que observadas as seguintes condições:</u>	
<u>I - haja um histórico confiável de produção;</u>	
<u>II - todos os fabricantes/fornecedores de matéria-prima devem estar qualificados e devem obrigatoriamente ser auditados regularmente;</u>	
<u>III - pelo menos um ensaio específico de identificação seja realizado pelo fabricante do produto radiofarmacêutico</u>	
<u>Art. 46. Deve ser mantida quantidade suficiente 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.</u>	
<u>§ 1º As amostras devem ser mantidas por períodos apropriados, de acordo com a meia-vida física do componente radioativo.</u>	
<u>§ 2º A retenção de amostras não é aplicável em certos casos, como por exemplo, para radiofármacos de meia-vida ultra-curta.</u>	
<u>Art. 47. 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 seu conteúdo radioativo).</u>	
<u>Parágrafo único. Devem existir procedimentos escritos para a realização dos procedimentos de amostragem</u>	
<b><u>CAPÍTULO III</u></b> <b><u>DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E</u></b> <b><u>TRANSITÓRIAS</u></b>	
<u>Art. 48. Fica concedido o prazo de 2 (dois) anos a contar da data de publicação desta Resolução para que as empresas, radiofarmácias, clínicas e institutos produtores procedam à devida adequação a esta legislação. (Prazo prorrogado por 2 anos pela Resolução – RDC nº 66, de 9 de dezembro de 2011)</u>	
<u>Parágrafo único. A partir da publicação desta Resolução, os novos estabelecimentos e aqueles que pretendem reiniciar suas atividades, devem atender na íntegra às exigências nela contida, previamente ao seu funcionamento.</u>	
<u>Art. 49. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de</u>	

<p><u>agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.</u></p>	
<p><u>Art. 50. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.</u></p>	
	<p><b>REFERENCE AND RETENTION SAMPLES</b></p>
	<p><u>48.For radiopharmaceuticals sufficient samples of each batch of bulk formulated product should be retained for at least six months after expiry of the finished medicinal product unless otherwise justified through risk management.</u></p>
	<p><u>49.Samples of starting materials, other than solvents gases or water used in the manufacturing process should be retained for at least two years after the release of the product. That period may be shortened if the period of stability of the material as indicated in the relevant specification is shorter.</u></p>
	<p><u>50.Other conditions may be defined by agreement with the competent authority, for the sampling and retaining of starting materials and products manufactured individually or in small quantities or when their storage could raise special problems.</u></p>
	<p><b>DISTRIBUTION</b></p>
	<p><u>51.Distribution of the finished product under controlled conditions, before all appropriate test results are available, is acceptable for radiopharmaceuticals, providing the product is not administered by the receiving institute until satisfactory test results has been received and assessed by a designated person.</u></p>
	<p style="text-align: center;"><b><u>GLOSSARY</u></b></p> <p><b><u>Preparation:</u></b> handling and radiolabelling of kits with radionuclide eluted from generators or radioactive precursors within a hospital. Kits, generators and precursors should have a marketing authorisation or a national licence.</p> <p><b><u>Manufacturing:</u></b> production, quality control and release and delivery of radiopharmaceuticals from the active substance and starting materials.</p>

	<p><u><b>Hot-cells:</b> shielded workstations for manufacture and handling of radioactive materials. Hot-cells are not necessarily designed as an isolator.</u></p> <p><u><b>Authorised person:</b> Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.</u></p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------