

2. Procedimientos normalizados de fabricación:

a) Cada fabricante validará cada uno de los procesos críticos de las áreas de producción y control de calidad de los medicamentos hemoderivados.

b) Una vez validado el proceso, deberán ser controlados rutinariamente los parámetros críticos para confirmar que corresponden a los especificados inicialmente en la validación.

c) Si el proceso o alguna etapa de la fabricación se modifica en algún momento, deberán ser revalidados para comprobar que no afecta a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso. Esta revalidación será efectuada bajo la supervisión de personal cualificado y autorizado.

d) Los procedimientos normalizados de fabricación estarán escritos e incluirán todos los pasos que hayan de seguirse en el procesamiento, almacenamiento y distribución del plasma.

Estos procedimientos incluirán, como mínimo, las siguientes descripciones:

1.^a Métodos de ensayo de calidad y criterios de aceptación, incluyendo valores máximos y mínimos cuando sean factores determinantes.

2.^a Métodos utilizados en la fabricación del producto, incluyendo los controles en proceso y criterios de aceptación.

3.^a Todos los ensayos realizados al plasma antes y durante el proceso, incluyendo la determinación del Ags de la hepatitis B (VHB) y los anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia (VIH) y contra el virus de la hepatitis C (VHC).

4.^a Temperaturas de almacenamiento y controles.

5.^a Fechas de caducidad y período de validez.

6.^a Protocolos y procedimientos de mantenimiento de equipos y calibrado.

7.^a Procedimientos de etiquetado, incluyendo garantías para impedir confusiones.

8.^a Los fabricantes de medicamentos hemoderivados utilizarán métodos y procedimientos adecuados para inactivar los posibles contaminantes infecciosos que pudiera contener el material de partida (plasma), productos intermedios y productos finales, que serán comunicados al Ministerio de Sanidad y Consumo. Se prestará especial atención a los virus de la hepatitis B y C y retrovirus humanos. Se validará la efectividad de los métodos utilizados en la inactivación.

9.^a La fabricación de medicamentos hemoderivados será considerada satisfactoria, cuando se hayan seguido los procedimientos que otorguen al producto las características de calidad y eficacia, y se haya asegurado, hasta donde sea posible, la inactivación de los contaminantes infecciosos.

5. Documentación.

1. Se registrarán:

a) Cada una de las etapas de procesamiento, almacenamiento y distribución de cada unidad de plasma; todas las etapas habrán de registrarse de modo claro e inequívoco.

b) Cada uno de los lotes de plasma utilizados, indicando:

1.º Nombre del banco.

2.º Número de autorización del banco.

3.º Fecha de extracción de cada bolsa o unidad.

4.º Tipo y denominación del plasma.

5.º Número o símbolo de identificación de la donación o unidad.

6.º Identificación de cada donante.

7.º Volumen de cada bolsa o unidad.

8.º Evidencia del resultado de cada test.

El sistema de registro de las unidades que conforman un lote de plasma debe permitir, en cualquier caso, la posibilidad de identificar a todos los donantes de las unidades que lo componen, así como la posibilidad de conocer el lote de plasma al que pertenece la donación de un determinado donante.

2. Se mantendrán registros que incluyan, como mínimo, los siguientes datos, cuando sean aplicables:

a) Procesamiento de plasma, resultados e interpretaciones de todos los ensayos y reensayos.

b) Preparación de los componentes, incluyendo todos los datos relevantes y períodos de tiempo en que se realizan.

c) Etiquetado, incluyendo el nombre del Director técnico.

11806 REAL DECRETO 479/1993, de 2 de abril, por el que se regula los medicamentos radiofármacos de uso humano.

Los radiofármacos son medicamentos que han adquirido gran importancia en la práctica clínica por su aplicación con finalidades tanto terapéuticas como diagnósticas.

La mayor parte de los radiofármacos se usan con fines de diagnóstico médico. Suelen administrarse sólo una vez o, a veces, en repetidas ocasiones. Contienen solamente pequeñas cantidades de principios activos, con un radionucleido unido a ellas de manera que se pueda conseguir una imagen por gammagrafía o una medida de su biodistribución. A menudo, estos radiofármacos no muestran ningún efecto farmacodinámico medible. La radiación es una propiedad general de todos los radiofármacos, cuya administración hace que el paciente reciba una dosis de radiación inevitable. En el caso de los radiofármacos con fines terapéuticos, la radiación es el efecto que se busca. La evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos debe incluir, además de los parámetros generales, aspectos radiofarmacológicos y de protección contra las radiaciones, así como una dosimetría de la radiación.

La composición de los radiofármacos cambia con el tiempo de acuerdo con la desintegración radiactiva. El período de semidesintegración del radionucleido a menudo es tan corto que, en algunos casos, el producto final debe prepararse inmediatamente antes de administrarlo al paciente, lo que da lugar a utilizar productos semimanufacturados como generadores, precursores y equipos reactivos. En la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos deben tenerse en cuenta las especificaciones de los generadores, equipos y otros productos semimanufacturados. Hay que prestar una atención especial en los casos en los que se marca con una sustancia radiactiva una muestra del paciente antes de volver a administrarla (radiofármacos autólogos). Cuando los radiofármacos van directamente del generador al paciente, la homogeneidad del proceso de producción es de especial importancia.

El presente Real Decreto incluye los productos siguientes:

— Radiofármacos preparados para uso inmediato.

— Componentes no radiactivos (equipos) para combinarlos con un componente radiactivo (generalmente, el eluido de un generador de radionucleidos).

— Generadores de radionucleidos.

— Precursores para marcar radiactivamente otras sustancias antes de su administración.

Sus características especiales han motivado un tratamiento específico en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, que los regula en la sección sexta del capítulo cuarto del título segundo, y a nivel de la Comunidad Europea, mediante la aprobación de la Directiva 89/343/CEE, que extiende a los radiofármacos el ámbito de aplicación de las Directivas generales sobre medicamentos y establece disposiciones complementarias.

Estos condicionantes hacen necesario establecer una regulación específica que desarrolle la citada Ley del Medicamento y armonice ésta con lo dispuesto en la Directiva 89/343/CEE y demás normas comunitarias sobre medicamentos.

El presente Real Decreto, dictado en base a la competencia que en materia de legislación sobre productos farmacéuticos atribuye al Estado el artículo 149.1.16.^ª de la Constitución y los artículos 51 al 53 de la citada Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, establece los requisitos necesarios para garantizar la observancia de los criterios de seguridad, eficacia y calidad en la autorización, producción y control de los radiofármacos, así como los criterios para la utilización de un radiofármaco preparado en el momento de su uso.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos el Consejo de Seguridad Nuclear y los sectores afectados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de 2 de abril de 1993,

DISPONGO:

Artículo 1.

1. La regulación que establece el presente Real Decreto será de aplicación a todos los medicamentos radiofármacos; que incluyen, además de los radiofármacos definidos como tales, los generadores, equipos reactivos y precursores, cuyas definiciones son las siguientes:

Radiofármaco: Cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

Generador: Cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

Equipo reactivo: Cualquier preparado industrial que debe combinarse con el radionucleido para obtener el radiofármaco final.

Precursor: Todo radionucleido producido industrialmente para el mercado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

2. No se consideran incluidos en el presente Real Decreto los radionucleidos en forma de fuentes selladas ni los reactivos radiactivos que no sean administrados al paciente.

Artículo 2.

1. Los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos fabricados industrialmente tienen la consideración de medicamentos y están sometidos a autorización y registro previos por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para la autorización y registro de estos medicamentos serán de aplicación las normas generales que rigen para los medicamentos de fabricación industrial, con las excepciones y con las previsiones específicas que incor-

pora este Real Decreto o puedan incorporar las disposiciones que lo desarrollen.

2. La autorización prevista en el punto anterior no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, que sólo se podrá preparar a partir de generadores, precursores y equipos reactivos debidamente autorizados y de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 de este Real Decreto.

3. Los preceptos de este Real Decreto no afectan a las medidas legales sobre protección contra las radiaciones ionizantes de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o para la protección de la salud pública y de los trabajadores.

Artículo 3.

Para la fabricación de estos medicamentos radiofármacos deberán aplicarse las Normas de Correcta Fabricación establecidas para las especialidades farmacéuticas adaptadas a las especiales características de los mismos, de acuerdo con los preceptos establecidos en las normas de correcta fabricación de medicamentos radiofármacos que se incluyen en el anexo I de este Real Decreto. En los medicamentos radiofármacos se aceptará el número de lote de fabricación asignado por el fabricante.

Artículo 4.

El expediente que se presente en solicitud de la autorización prevista en el artículo 2 para los preparados incluidos en este Real Decreto, además de los resultados y datos necesarios para las especialidades farmacéuticas, contendrá información sobre los aspectos radiofarmacéuticos propios de la naturaleza del medicamento radiofármaco objeto de la solicitud.

Se deberá especificar la monografía de la Farmacopea, de acuerdo con lo indicado en el artículo 55.4 de la Ley del Medicamento, cuyas características satisface el medicamento radiofármaco objeto de registro.

Los datos referentes a la actividad irán expresados en bequerelios en una fecha determinada, especificando, además, la hora y referencia horaria, si fuese necesario. Los datos referentes a otras magnitudes radiológicas, tales como los dosimétricos, deberán ir expresados en unidades del Sistema Internacional, aunque potestativamente también podrán expresarse en otras unidades de uso frecuente.

Los estudios farmacocinéticos proporcionarán los datos necesarios para calcular la dosis de radiación.

En el desarrollo galénico se indicará su pureza química o radioquímica y su biodistribución.

En los controles de materias primas, se incluirá el del material diana para la irradiación en la obtención de radionucleidos. En los controles del producto final, se incluirá la pureza radioquímica y la actividad específica, cuando ésta sea aplicable. La desviación del contenido en radiactividad total declarado no podrá exceder de ± 10 por 100.

En los preparados inyectables, se realizará un ensayo de pirógenos o de endotoxinas bacterianas sistemáticamente, independientemente del volumen de la dosis inyectada, aunque sus resultados sean posteriores a la entrega del producto debido a su corta vida.

En los ensayos de estabilidad, se realizarán además, en su caso, los correspondientes a envases multidosis.

En la valoración de la seguridad y eficacia, se tendrán en cuenta los aspectos relativos a la dosimetría interna y se podrán utilizar, con fines comparativos, otros medicamentos, medicamentos radiofármacos o métodos de diagnóstico conocidos, en la realización de los correspondientes ensayos clínicos.

En aquellos casos en que, por razones técnicas, sea difícil diferenciar entre productos intermedios y producto final, las características citadas y controles necesarios deberán ser los del producto listo para su uso.

Artículo 5.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un generador prevista en el artículo 2, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general y de los contenidos en el artículo 4, se incluirá una descripción general del sistema, junto con una descripción detallada de los componentes del mismo que puedan afectar a la composición o calidad del preparado radionucleido hijo, así como las características cualitativas y cuantitativas del eluido o del sublimado.

Artículo 6.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un radiofármaco prevista en el artículo 2, se incluirá, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general y de los contenidos señalados en el artículo 4, dentro del resumen de las características del producto, la explicación detallada de la dosimetría interna de la radiación.

Los estudios farmacocinéticos en animales proporcionarán datos que permitan valorar las dosis de radiación en el tejido y en todo el organismo que puedan extrapolarse al hombre.

Siempre que sea posible, los estudios farmacodinámicos y farmacéuticos iniciales se realizarán en pacientes adecuados.

Artículo 7.

En el expediente que se presente en solicitud de la autorización de un equipo reactivo prevista en el artículo 2, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general y de la indicada en los artículos 4 y 6, se consignará en su composición, como principio activo (portador o ligando) de la misma, la parte de la fórmula que lleva o liga al radionucleido y se informará sobre el origen del radionucleido y sobre todo componente indispensable para el marcaje. Igualmente se informará sobre todo compuesto añadido y toda manipulación esencial para el marcado radiactivo.

Se darán instrucciones detalladas suplementarias para la preparación extemporánea y el control de calidad de esta preparación y, en su caso, tiempo máximo de almacenamiento durante el cual cualquier preparado intermedio, como el eluido o el radiofármaco listo para su empleo, cumpla las especificaciones previstas.

Al exponer el control de los productos finales se incluirán pruebas del rendimiento del marcaje radioisotópico, controles de la pureza radioquímica y radionucleídica del compuesto marcado y la identificación y control de todo el material imprescindible para el marcaje.

En las pruebas de estabilidad, se definirá el período de validez del producto preparado, niveles máximos y mínimos de radiactividad (volúmenes máximo y mínimo) y otros factores a tener en cuenta durante la preparación del producto que vaya a administrarse al paciente.

Artículo 8.

El embalaje exterior y el envase de los medicamentos que contengan radionucleidos estarán etiquetados con arreglo a las disposiciones legales que regulan el transporte de materiales radiactivos.

El etiquetado del blindaje de protección incluirá, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general, la explicación completa de

los códigos utilizados en el vial e indicará, en su caso, para un tiempo y fecha dados, la cantidad de radiactividad por dosis o por vial y el número de cápsulas o, si se trata de líquidos, el número de mililitros contenidos en el envase.

El vial irá etiquetado con la siguiente información:

- El nombre y código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionucleido.
- Indicación del lote y fecha de caducidad.
- El símbolo internacional de radiactividad.
- El nombre del fabricante.
- La cantidad de radiactividad según lo indicado en el párrafo anterior.
- Vía de administración.

Artículo 9.

El prospecto informativo destinado a los usuarios que se adjunta en los envases de radiofármacos, generadores y precursores, además de la información exigida para las especialidades farmacéuticas en general, incluirá:

- Nombre del producto y descripción de su uso.
- Descripción del contenido.
- Nombre y dirección del fabricante.
- Identificación y características de los componentes radiactivos para la preparación extemporánea del radiofármaco.
- Instrucciones detalladas para la preparación extemporánea del radiofármaco, incluyendo el rango de actividad y volumen, así como los requisitos para la conservación y período de validez del mismo tras su preparación.
- Indicaciones y contraindicaciones del radiofármaco preparado.
- Advertencias y precauciones relativas a los componentes y al radiofármaco preparado, incluidos los aspectos de seguridad radiológica.
- Precauciones especiales necesarias por parte del usuario y del paciente durante la preparación y administración del radiofármaco, así como para la eliminación del envase y de los residuos generados.
- Cuando sea aplicable, farmacología y toxicología del radiofármaco, vía de eliminación y vida media efectiva.
- Dosimetría interna del paciente debido al radiofármaco preparado.
- Pureza radioquímica requerida y otras características importantes, y método analítico para realizar el control de calidad final.
- Recomendaciones de uso del radiofármaco preparado y dosis recomendada.

El prospecto en los productos semimanufacturados, como son los equipos reactivos, debe incluir:

- Nombre del producto y descripción de su uso.
- Lista del contenido del equipo.
- Nombre y dirección del fabricante del equipo.
- Identificación y requisitos de calidad relativos a los materiales de marcado radiactivo que pueden usarse para preparar el radiofármaco.
- Indicaciones para la preparación del radiofármaco, incluido el rango de actividad y el volumen, así como una declaración de los requisitos de conservación para el radiofármaco preparado.
- Una indicación de la vida útil del radiofármaco preparado.
- Indicaciones y contraindicaciones del radiofármaco preparado.
- Cuando sea aplicable, farmacología y toxicología del radiofármaco preparado, incluida la vía de eliminación y la vida media efectiva.

i) Dosis de radiación recibida por el paciente debida al radiofármaco preparado.

j) Precauciones que hay que tomar por parte del usuario y del paciente durante la preparación y administración del producto, así como precauciones especiales para la eliminación del envase y de su contenido no usado.

k) Recomendaciones de uso del radiofármaco preparado y dosificación recomendada.

l) Indicación de la vía de administración del radiofármaco preparado.

m) En el caso de determinados equipos (es decir, los que están sometidos a una radiactividad que sobrepasa los límites recomendados), el prospecto del envase contendrá los métodos y las especificaciones necesarias para controlar la pureza radioquímica.

n) Los prospectos se redactarán, al menos, en la lengua española oficial del Estado, y podrán tener añadidos redacciones en otras lenguas de la Comunidad Europea, siempre que la información incluida en cada versión lingüística del prospecto sea la misma.

Artículo 10.

Se entiende por preparación extemporánea de un radiofármaco el marcaje radioisotópico de un equipo reactivo (kit frío) o de muestras autólogas del propio paciente (células, proteínas), con un radionucleido precursor o un radionucleido producido por un generador, para obtener un radiofármaco listo para su uso.

Artículo 11.

La preparación extemporánea de un radiofármaco sólo se podrá realizar si se cumplen los siguientes requisitos:

a) Petición mediante prescripción médica.

b) Preparación extemporánea en Unidades de Radiofarmacia realizada por una persona cualificada, bajo la supervisión y control de un facultativo, experto en Radiofarmacia.

c) Cumplimiento de las normas de correcta preparación extemporánea de radiofármacos indicadas en el anexo II.

d) Dado el carácter especial de estos medicamentos, las responsabilidades de su buen uso recaerán en el responsable de la Unidad de Radiofarmacia, sin perjuicio de las competencias de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de acuerdo con lo dispuesto en la Ley del Medicamento.

Artículo 12.

Las entidades que almacenen o distribuyan los medicamentos radiofármacos necesitarán una autorización específica y, en su caso, complementaria cuando la entidad posea autorización para el almacenamiento o distribución de especialidades farmacéuticas en general.

Artículo 13.

En lo no previsto en el presente Real Decreto, los medicamentos radiofármacos se registrarán por lo dispuesto en la Ley del Medicamento.

Artículo 14.

Los órganos de la Administración General del Estado que intervengan en los trámites de importación y exportación de medicamentos radiofármacos tomarán medidas excepcionales para conseguir que dichas operaciones se realicen sin retención de dichos productos, cuando su corta fecha de caducidad así lo requiera.

Disposición adicional primera.

A partir de la entrada en vigor del presente Real Decreto, los medicamentos radiofármacos requerirán la correspondiente autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Disposición adicional segunda.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de la competencia exclusiva y plena que el artículo 149.1.16.^a de la Constitución atribuye al Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, y en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición adicional tercera.

Las competencias atribuidas en este Real Decreto al Ministerio de Sanidad y Consumo se entienden sin perjuicio de las que corresponden al Consejo de Seguridad Nuclear de acuerdo con las normas en vigor.

Disposición transitoria única.

No obstante lo indicado en la disposición adicional primera, los medicamentos radiofármacos regulados en el presente Real Decreto que a la entrada en vigor del mismo se encuentren comercializados en España, se podrán continuar comercializando provisionalmente si dentro de los seis meses siguientes a la entrada en vigor del presente Real Decreto se presenta en el Registro del Ministerio de Sanidad y Consumo la documentación de solicitud de autorización y registro correspondiente.

Disposición final primera.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo del presente Real Decreto.

Disposición final segunda.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar las Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos radiofármacos a fin de adaptarlas a los avances y exigencias materiales, tecnológicos o científicos.

Dado en Madrid a 2 de abril de 1993.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de Sanidad y Consumo,
JOSE ANTONIO GRIÑAN MARTINEZ

ANEXO I

Normas suplementarias para la correcta fabricación de medicamentos radiofármacos

1. Introducción.

La fabricación de medicamentos radiofármacos se debe llevar a cabo de acuerdo con estas normas, además de con las normas de correcta fabricación para medicamentos en general, y de aquellos medicamentos específicos como pueden ser los preparados estériles.

La fabricación y manejo de medicamentos radiofármacos son potencialmente peligrosos. Los tipos de radiación que se emiten y los períodos de semidesintegración de los isótopos radiactivos son parámetros que contribuyen al grado de riesgo que se asocia con los mismos.

Esta fabricación se debe acomodar y cumplir las exigencias de la Directiva 80/836/EURATOM y de sus posteriores modificaciones la cual ha dejado sentados los principios básicos para la protección sanitaria del público

en general y de los trabajadores ante los peligros de las radiaciones ionizantes.

En esta clase de medicamentos se debe prestar una atención especial a la prevención de la contaminación cruzada, a la retención de los contaminantes y a la eliminación de los materiales de desecho.

Muchas veces llama la atención el pequeño tamaño de los lotes y el que algunos medicamentos radiofármacos se comercialicen antes de que se hayan terminado de hacer algunas pruebas de control de calidad. En estos casos cobra especial importancia la evaluación continua de la eficacia del sistema de verificación de la calidad.

2. Personal.

Todo el personal (entre ellos los que se dedican a labores de limpieza y mantenimiento) empleado en zonas en donde se fabrican medicamentos radiofármacos debe recibir una formación adicional adaptada a esta clase de productos. En concreto, se debe proporcionar al personal información detallada y una formación adecuada sobre la protección frente a las radiaciones.

3. Locales y equipo.

Los productos radiactivos se deben guardar, procesar, empaquetar y controlar en instalaciones de auto-contención dedicadas especialmente a ellos. El equipo que se utilice para las operaciones de fabricación se debe reservar para medicamentos radiofármacos.

Con el fin de contener la radiactividad, puede ser necesario que la presión del aire sea inferior en donde se exponen dichos medicamentos que en las zonas de alrededor de los mismos. De todas maneras, sigue siendo necesario proteger al medicamento de la contaminación ambiental.

En cuanto a los productos estériles, la zona de trabajo en donde los productos o contenedores puedan estar expuestos debe cumplir las exigencias ambientales de los medicamentos estériles en general. Ello se puede llevar a cabo mediante la provisión de un flujo laminar de aire filtrado adecuadamente en la estación de trabajo y con la colocación de cierres herméticos al aire en las puertas de entrada. Las estaciones de trabajo de contención total pueden satisfacer estas exigencias, pero deben estar situadas en un ambiente adecuado, que como mínimo debe ajustarse a un grado D.

No se deberá recircular el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radiactivos; se diseñarán las salidas de aire de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radiactivos.

Deberá disponerse de un mecanismo para evitar que el aire penetre en la zona limpia a través de conductos de extracción, por ejemplo, cuando no esté en funcionamiento el ventilador de extracción.

4. Producción.

Se debe evitar la producción de distintos productos radiactivos en las mismas estaciones de trabajo y al mismo tiempo, con el fin de mantener en un mínimo el riesgo de contaminación cruzada o de que se produzcan mezclas.

La validación del proceso, los controles durante el mismo y la monitorización o vigilancia de los parámetros y el ambiente del susodicho proceso adquieren una importancia especial en los casos en que sea necesario tomar la decisión de comercializar o rechazar un medicamento radiofármaco antes de finalizar todos los ensayos.

5. Control de calidad.

Cuando los productos se deban poner en circulación antes de haber llevado a cabo en su totalidad todas las pruebas, ello no exime de la necesidad de que el Director técnico a que se refiere el artículo 75 de la Ley del Medicamento tome una decisión formal sobre la conformidad del lote y la registre como tal. En dicho caso, debe haber un procedimiento escrito en el que se detallen todos los datos referentes a la producción y al Control de Calidad, que se debe tomar en consideración antes de poner el lote en circulación. También debe haber un procedimiento que describa las medidas que se deben tomar por parte de dicho Director técnico en el caso de que se obtengan resultados no satisfactorios después de haber puesto el lote en circulación.

A no ser que se especifique otra cosa en la autorización para la comercialización, se deben retener muestras de referencia de cada lote. El tamaño de la muestra puede estar limitado a la cantidad que sea estrictamente necesaria para un nuevo análisis.

6. Distribución y operaciones de retirada.

Se debe mantener unos archivos o registros de la distribución del producto y debe haber procedimientos que describan las medidas a emprender para detener la utilización de los productos que resulten defectuosos. Se debe demostrar que las operaciones de retirada son operativas en un plazo muy corto de tiempo.

ANEXO II

Normas de correcta preparación extemporánea y uso de radiofármacos

1. Introducción.

Los radiofármacos constituyen un grupo de medicamentos que reúnen una serie de características que los diferencian de los demás medicamentos. Además de su carácter radiactivo, son medicamentos que normalmente requieren una mayor manipulación antes de su administración, siendo una fracción pequeña los radiofármacos de fabricación industrial listos para su uso, que son normalmente preparados inmediatamente antes de su administración.

Las Normas de Buena Preparación Radiofarmacéutica (BPR) combinan las normas de protección radiológicas con las tradicionales normas de Buena Fabricación Farmacéutica. Su objeto es obtener unos radiofármacos con una determinada calidad y ser administrados al paciente en la forma y dosis prescrita.

2. Procedimientos radiofarmacéuticos.

La preparación y uso de radiofármacos incluye una serie de operaciones diferentes. Los requerimientos en Radiofarmacia dependerán del tipo de las operaciones que se realicen:

a) Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso. Preparación de dosis para cada paciente, con la actividad y volumen requerido, con manipulaciones simples, tales como dilución y reconstitución.

b) Preparación de radiofármacos a partir de generadores y equipos reactivos. Preparación de acuerdo con las instrucciones del fabricante aprobadas por las autoridades sanitarias.

c) Producción de otros radiofármacos, tales como los obtenidos a partir de muestras autólogas del propio paciente, de equipos reactivos de fabricación propia, etc.

3. Principios generales de buena preparación radiofarmacéutica.

Las operaciones en Radiofarmacia deben observar los aspectos farmacéuticos y los de protección radiológica.

A. Personal.

El personal debe ser el suficiente para atender todos los aspectos del trabajo adecuadamente.

Las personas con deberes y responsabilidades de cada puesto o función deben tener, según su competencia, la formación necesaria tanto en BPF como en protección radiológica.

La responsabilidad en la preparación de un radiofármaco corresponderá a un farmacéutico u otro facultativo con formación teórico-práctica en Radiofarmacia suficiente para asumir tal responsabilidad, de acuerdo con la legislación vigente.

La persona responsable deberá:

1.º Asegurar que la adquisición, preparación, control, documentación y conservación de radiofármacos se realiza de acuerdo con los principios de BPR y la legislación nacional.

2.º Establecer y firmar las instrucciones específicas para la preparación de cada radiofármaco que vaya a ser preparado.

3.º Comprobar el mantenimiento de los locales y equipos utilizados en la preparación, control y conservación de los radiofármacos.

4.º Revisar y firmar el control y autorización de administración de cada radiofármaco.

5.º Conservar el resultado analítico de los controles y verificaciones realizados.

Todas las operaciones citadas serán realizadas por personas cualificadas y adiestradas. El adiestramiento debe ser mantenido y revisado periódicamente, y adecuado al tipo de trabajo a realizar.

B. Locales y equipos.

Los locales y equipos deben estar ubicados, diseñados y contruidos considerando las normas de BPR y de protección radiológica, de forma que se adapten bien a las operaciones que se vaya a realizar, permitiendo su funcionamiento, evitando errores y contaminaciones cruzadas, y permitiendo las operaciones de limpieza y mantenimiento.

Los locales estarán divididos en salas de almacenamiento, de preparación, control de calidad y almacén de residuos. En ningún caso podrán almacenarse residuos de ningún tipo en las salas destinadas a almacén, preparación o manipulación de radiofármacos.

La manipulación de generadores, la preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos autorizados y radionucleidos obtenidos de generadores o precursores, deberá realizarse en una instalación que asegure las condiciones higiénicas y evite el riesgo de contaminación microbiológica (vitrina tipo C). La preparación de radiofármacos basados en muestras autólogas y equipos reactivos de fabricación propia deberá realizarse observando todas las precauciones necesarias en la preparación de inyectables (vitrina de flujo laminar tipo A, presión positiva en la sala, filtros adecuados).

La limpieza de los equipos empleados en la preparación y manipulación de radiofármacos, incluidos los blindajes y protectores de jeringas, así como los locales, se realizará de acuerdo con protocolos detallados por escrito. Los equipos de medida deberán ser comprobados periódicamente.

C. Procedimiento de trabajo.

a) *Preparación de dosis individuales de radiofármacos listos para su uso.*

Estas operaciones pueden incluir procesos simples, tales como dilución o reconstitución. Cada dosis preparada debe estar convenientemente etiquetada, indicando el contenido, la actividad, y si es necesario la hora de preparación y tiempo de validez, y precauciones en su administración. Estas operaciones se realizarán en vitrinas higiénicas adecuadas.

b) *Preparación de radiofármacos a partir de equipos reactivos y radionucleidos precursores o generadores.*

Los generadores deben ser controlados para verificar el cumplimiento de las características descritas en la Farmacopea Europea (eficiencia de elución, pureza radionucleídica, pureza radioquímica, ausencia de aluminio, pH).

La preparación de radiofármacos se realizará según las instrucciones particulares. Se controlarán los parámetros necesarios para garantizar su calidad: pureza radioquímica, número y tamaño y de partícula, etc. Los métodos analíticos empleados serán los descritos en la Farmacopea Europea, o los normalmente aceptados en la práctica radiofarmacéutica.

La preparación de radiofármacos se realizará en vitrinas tipo C.

c) *Producción de otros radiofármacos.*

En la producción de otros radiofármacos, incluidos los basados en muestras autólogas del propio paciente, se extremarán todas las medidas de precaución, realizándose la preparación en ambiente estéril cuando se trate de preparaciones inyectables.

En la producción de radiofármacos propios, no industrial, se controlarán todos los aspectos de la forma farmacéutica final.

En el transporte de medicamentos radiofármacos se tendrán en cuenta las medidas de protección radiológica.

El almacenamiento de medicamentos radiofármacos se realizará respetando las condiciones necesarias para la correcta conservación de los productos, y las medidas de protección radiológica.

En la preparación de medicamentos radiofármacos se empleará ropa de trabajo especial.

Los residuos generados se tratarán y evacuarán en función de su naturaleza, observando las normas legales al respecto.

D. Control de calidad.

El control de calidad debe abarcar todas las medidas tendentes a hacer que cada radiofármaco cumpla las especificaciones establecidas y reúna la calidad requerida para su administración.

El control de calidad incluye el mantenimiento y calibrado de los aparatos y equipos de detección y medida, limpieza de material y locales, revisión periódica de los protocolos, control analíticos de los medicamentos radiofármacos, etc.

Cada radiofármaco debe tener su propio plan de control de calidad, según su naturaleza.

a) *Radiofármacos listos para su uso.*

Su control debe incluir verificación del acondicionamiento comprobación de la identidad, dosis y fecha de calibración, lote de producción y caducidad, etc. Periódicamente se debe comprobar la actividad, pureza radionucleídica, etc.

b) *Radiofármacos preparados de generadores y equipos reactivos.*

Los generadores deben ser inspeccionados como los radiofármacos listos para su uso. En el control se incluirá el rendimiento de la elución, la pureza radionucleídica, pureza radioquímica, ausencia de aluminio, partículas, pH, etc., de acuerdo con las especificaciones del fabricante y de la Farmacopea Europea.

En los radiofármacos preparados con equipos reactivos se controlarán el rendimiento de la reacción de marcaje, número y tamaño de partícula cuando sea necesario, pureza radioquímica, etc. En caso de obtener algún resultado disconforme con las especificaciones, deberá repetirse el control analítico. Los métodos aplicados serán los indicados por el fabricante, aceptados por la Farmacopea Europea, conforme al avance científico y técnico.

c) *Otros radiofármacos.*

En el caso de otros radiofármacos el control de calidad estará adaptado a la naturaleza del radiofármaco, tendiendo siempre a asegurar las características del producto final.

E. Documentación.

En los procesos de preparación y control de radiofármacos deberán consignarse por escrito todos los datos necesarios de cada producto para poder recapitular, si es necesario, todo el proceso seguido por cada radiofármaco. Los datos a consignar son:

- 1.º Nombre, fabricante y lote de producción.
- 2.º Fecha de recepción.
- 3.º Fecha de producción y caducidad.
- 4.º Resultado de la inspección visual.
- 5.º Resultados del control analítico y técnicas empleadas.
- 6.º Hora y fecha de la preparación, materias primas, dosis preparadas, peticionario, actividad de cada una, etcétera.
- 7.º Persona que lo prepara, controla y autoriza.
- 8.º Cuantos datos permitan la recapitulación del radiofármaco.

Las reacciones adversas producidas en pacientes en relación con la administración de radiofármacos deben ser notificadas a las autoridades sanitarias de farmacovigilancia correspondientes, y los defectos encontrados en el control de calidad a las autoridades sanitarias competentes en dicha materia.

11807 REAL DECRETO 592/1993, de 23 de abril, por el que se determina la composición y el funcionamiento de la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del Sida.

Por Acuerdo del Consejo de Ministros de 5 de junio de 1987 se crea la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del Sida para la coordinación de los programas impulsados por las Administraciones sanitarias en la prevención y control de las infecciones producidas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Como órgano permanente de dicha Comisión, y adscrita al Ministerio de Sanidad y Consumo, empezó a funcionar la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.

El Real Decreto 858/1992, de 10 de julio, por el que se determina la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, ha introducido diversas

modificaciones organizativas en el Departamento que afectan a la composición de la Comisión, por lo que se hace necesario adecuar ésta a la actual asignación de funciones en materia de prevención de la enfermedad, promoción de la salud, investigación sanitaria e información epidemiológica.

Al propio tiempo, el reforzamiento de las actividades desarrolladas en la lucha contra el VIH/SIDA, su mayor complejidad y el creciente número de entidades, públicas y privadas, que en ellas participan, aconsejan proceder a una definición más precisa de las funciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, siempre en el contexto de la nueva estructura del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Por ello, de acuerdo con lo previsto en los artículos 18.5, 48, 70.2.b) y 73 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, previa aprobación del Ministro para las Administraciones Públicas, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 23 de abril de 1993,

DISPONGO:

Artículo 1. *Denominación, adscripción y funciones.*

1. La Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del Sida es el instrumento de coordinación de los programas desarrollados por las Administraciones públicas para la prevención y control del VIH/SIDA, a cuyos efectos realiza las funciones de informe y seguimiento de las actuaciones sometidas a su consideración.

2. La Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del Sida se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. Para el adecuado ejercicio de las funciones señaladas se contará con un asesoramiento permanente de índole técnico-científica.

4. La Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención del Sida estará asistida por un Consejo Asesor Clínico, cuyos miembros serán designados por el Presidente de la Comisión.

Artículo 2. *Funcionamiento.*

1. La Comisión actuará en Pleno o en Subcomisiones.

2. El Pleno se reunirá en sesión ordinaria, al menos, dos veces al año. Asimismo, podrá reunirse con carácter extraordinario, previa convocatoria del Presidente, por propia iniciativa o a petición de un tercio de sus componentes.

3. La preparación de los trabajos de la Comisión en el terreno técnico-científico y, especialmente, en materias como prevención, asistencia, formación, investigación y epidemiología está atribuida a las Subcomisiones que la Comisión establezca.

4. El funcionamiento de la Comisión se regirá por las normas sobre procedimiento administrativo común en materia de órganos colegiados.

Artículo 3. *Del Pleno.*

1. El Pleno estará constituido por los siguientes miembros:

- a) Presidente: el Secretario general de Salud.
- b) Vicepresidente: el Secretario general de Planificación.
- c) Vocales por razón de su cargo:

- 1.º El Director general de Salud Pública.
- 2.º El Director general de Ordenación de la Investigación y Formación.