

Radioaktív gyógyszerek engedélyezése: a múlt és a jelen¹

Rakiás Ferenc

Bevezetés

A gyógyszerek engedélyezésére a korábbi törzskönyvezés fogalma helyett a forgalomba hozatali engedélyezés kifejezést használjuk, jóllehet a törzskönyv fizikailag még mindig létezik. A radiógyógyszereket a korábbi – az egyéb gyógyszerektől eltérő engedélyezési szabályok miatt – külön törzskönyvbe jegyezték be, amiben az első bejegyzés 1968-ban született (a Ri-01 ²⁴NaCl oldat). Érdekes, hogy a sokkal nagyobb jelentőséggel bíró 125 Jód izotóp oldatot – Na¹²⁵I, Ri-14 szám alatt – két évvel később, 1970. március 19-én törzskönyvezték. Az OGYI-ban a törzskönyv mellett az elektronikus nyilvántartás ma már teljes jogú, sőt előnyösebb, mint a kézzel írott törzskönyv.

Néhány fogalmat bevezetőként tisztázni kell. Elsőként azt, hogy mit értünk izotóp és mit radioaktív gyógyszer alatt?

Izotópoknak [1] azokat az elemeket nevezzük, amelyek atommagjai azonos számú protonból, de eltérő számú neutronból épülnek fel. Természetesen egy adott elem izotópjai ugyanazon a helyen vannak a periódusos rendszerben (*innen az elnevezés is: izotóp = azonos hely*), csupán a tömegszámuk különbözik. Egy elem izotópjainak kémiai tulajdonságai gyakorlatilag azonosak (kivéve a hidrogént). Azok az izotópok, amelyeknél nincs radioaktív bomlás, stabil izotópok. Az azonos elemek különböző izotópjai eltérő energiaszintet képviselnek, és arra törekednek, hogy a legalacsonyabb energiaszinten stabilizálódjanak. Ez tulajdonképpen a radioaktív bomlás, amikor is egy elem adott izotópjá minden külső ráhatás nélkül energiát veszít és stabil izotópformába kerül. Ez az energiavesztés radioaktív sugárzás formájában valósul meg.

Három fajta radioaktív bomlást ismerünk, mégpedig, alfa, béta és gamma bomlást / sugárzást.

Alfa bomlás [2]: az atommagból két protonból és két neutronból álló, úgynevezett alfa-részecske válik ki. Az alfa-részecske tulajdonképpen azonos a hélium 4-es tömegszámú izotópjával. Alfa-sugárzást csak nagy, 82-nél nagyobb rendszámú izotópok bocsátanak ki. Ez erősen ionizáló sugárzás, viszont a levegőben 1 cm hatótávolságú, vagyis könnyen elnyelődik.

Béta-sugárzás [2]: tipikusan a neutron felesleggel

rendelkező atommagok bomlási módja. Ekkor ugyanis egy neutron átalakul protonná, miközben egy elektron keletkezik. Az így felszabaduló energia jelentős részét az elektron mozgási energiája viszi el. Az atomból nagy sebességgel kilépő elektron a béta-részecske. Vagyis a béta-sugárzás nem más, mint elektronsugárzás. Ebben az esetben az atom tömegszáma változatlan marad, viszont a rendszáma eggyel nő. A kibocsátott béta -sugárzás közepesen ionizáló hatású, hatótávolsága a levegőben tíz centiméterekben mérhető, közepesen roncsoló hatású.

Gamma-sugárzás [2]: ebben az esetben energia távozik az atomból fotonként, nem változik meg az atommag összetétele. Többnyire az előbbi két sugárzás kísérő jelensége, hatótávolsága igen nagy. Az alfa és a béta sugárzás során ugyanis az új atommag gerjesztett állapotban van, és ezt az energiáját egyben vagy lépésenként, elektromágneses sugárzás formájában adja le. Ezt a sugárzást nevezzük gamma-sugárzásnak.

A *radioaktív bomlás* [3] mértékegysége az aktivitás, ami alatt az egy másodperc alatt lezajló bomlások számát értjük, mértékegysége a Becquerel, jele Bq. Minden izotóp saját jellemzője a felezési idő, ami alatt azt az időtartamot értjük, ami alatt az aktivitása a felelére lecsökken. A bomlás ideje szerint megkülönböztünk *hosszú*, *rövid* és *ultrarövid* idejű felezési idővel bomló izotópokat.

Felhasználásuk szerint a radiógyógyszerek nagy része, mintegy 90%-a *in vivo* diagnosztikum, elsősorban gammasugárzó izotóp, kisebb részüket terápiás céllal alkalmazzák, és többnyire alfa sugárzók.

Az *in vivo* diagnosztikumok olyan, izotópot, vagy izotóppal jelzett molekulát tartalmazó készítmények, amelyek az emberi szervezet fiziológiás folyamataiban részt vesznek, de azokat nem változtatják meg, viszont az izotóp jelenléte miatt ez a fiziológiás folyamat nyomon követhető. Az izotóp sugárzása a szervezetben kívülről detektálható és a szervezetben megtett útvonal nyomon követhető.

A radioaktív gyógyszerek kifejlesztése elképzelhetetlen lett volna *Hevesy György* Nobel-díjas magyar származású vegyész munkája nélkül. Hevesy dolgozta ki a nyomjelzés technikáját, és ennek alkalmazásával a növények és állatok anyagcsere-folyamatait tanulmányozta. A mai nukleáris medicina ezen eljárás kidolgozásán alapul.

A radioaktív gyógyszerek fajtái

Radioaktív gyógyszer minden olyan gyógyszer, amely

¹A jogszabályi rendelkezések ismertetése során a szerző elsődleges fontosságúnak tartotta a kodifikált szövegekre történő precíz hivatkozást, azonban sem a közlemény jellege, sem a vonatkozó jogszabályok nem indokolják sem a §-ok és bekezdések számszerű hivatkozását, sem pedig a jogszabályi hivatkozások idézőjeles megjelenítését.

felhasználásra kész állapotában, valamilyen gyógyászati cél elérése érdekében egy vagy több radio-nuklidot (radioaktív izotópot) tartalmaz. Ezen kívül az alábbi termékek is radiogyógyszernek minősülnek:

Izotóp generátor [4]: anyaiizotópot tartalmazó rendszer, amelyből radioaktív bomlás során leányelem keletkezik. Ezt a leányelemet elúcióval, vagy más módszerrel elválasztják az anyaelemtől és steril formában kinyerik. A nukleáris medicinai laborokban legelterjedtebben használt generátor a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generátor. A kinyert $^{99\text{m}}\text{Tc}$ steril, fiziológiás konyhasóoldatban van, és az ún. inaktív készletek jelzésére, vagy diagnosztikumként használják fel.

Radioaktív készlet vagy kit [5]: olyan készítmény, amelyet a felhasználás helyén a radioaktív izotóppal jeleznek és így *in vitro* jelzett radiogyógyszer keletkezik. Ez a jelzési folyamat kritikus, többnyire egy lépésben zajlik, de többlépcsős helyszíni jelzés is ismert.

Radioaktív prekursor: egy másik anyag izotópos jelölésére használt radionuklid.

Magyarországon az izotóp előállítását az Országos Atomenergia Bizottság által 1959-ben alapított, később a Magyar Tudományos Akadémiához került Izotóp Intézet 1964-ben kezdte meg. Az első gyógyászati szempontból jelentős izotópok a ^{131}I , ill. ^{125}I izotópok voltak, amelyeket az OGYI 1970-ben vette nyilvántartásba. Ahogy rendelkezésre álltak a különféle izotópok, az OSSKI-ban (Országos Frederick Joliot Curie Sugárbiológiai és Sugár egészségügyi Kutató Intézet) megindult a különböző molekulák jelzése, és ennek eredményeként vette nyilvántartásba az OGYI a ^{131}I , ill. ^{125}I jelzett Hippuránt a vese statikus és dinamikus vizsgálatára, majd később a különböző fehérjék (Humán szérum albumin) jelzése következett, amit aztán egy sor vegyület követett.

Törzskönyvezés

A múlt

A radioaktív gyógyszerek előállítására, forgalomba hozatalára és ellenőrzésére korábban a sugárzó (radioaktív) anyagokról és készítményekről szóló 10/1964. (V. 7.) Korm. rendelet, valamint a 8/1965 (Eü. K. 5.) sz. EüM számú utasítás volt az irányadó. A 19/1970. (Eü. K. 10.) EüM utasítás – a radioaktív gyógyszerek előállításával, minőségi követelményeivel és forgalomba hozatalával kapcsolatos egyes rendelkezésekről – volt a következő jogforrás, amely hatálya alá a gyógyászati cél elérésére illetve az emberi szervezetbe bevitt, valamint embergyógyászati célra *in vitro* vizsgálatokhoz használatos nyitott radioaktív gyógyszerkészítmények (radioaktív gyógyszerek), ill. a radioaktív gyógyszer előállítására szolgáló úgynevezett izotóp generátorok tartoztak.

A szabályok értelmében radioaktív gyógyszert csak engedély alapján lehetett gyártani. Az engedély iránti kérelmet az MTA Izotóp Intézetén keresztül az Egészségügyi Minisztériumhoz kellett benyújtani. A kérelemhez csatolni kellett az előállításra vonatkozó dokumentációt, valamint egy izotóp alkalmazási munkabizottság véleményét.

Az előállítás engedélyezésének kérdésében az Egészségügyi Minisztérium döntött és döntéséről értesítette az OGYI-t. Az OGYI helyszíni ellenőrzést tartott a gyártóhelyen (bár akkor még a GMP elvek itt nem érvényesültek), valamint folyamatosan ellenőrizte a radioaktív gyógyszer minőségét (amelyhez a mintát az előállító díjmentesen bocsájtotta az OGYI részére) és ha annak minőségében eltérést észlelt, értesítette az Egészségügyi Minisztériumot. Vagyis az OGYI, mint hatóság, független minőségellenőrző szerepet töltött be, amire abban az időben nagy szükség volt! Nem egyszer kellett az OGYI-nak változtatásokat kérni, mert pl. a megadott lejáratú időn belül nem tartotta az előírt minőségi követelményeket a termék. Másrészről nem szabad megfeledkezni az izotóp azon tulajdonságáról, hogy gyorsan bomlik, emiatt sok esetben a jelzés utáni lejáratú idő, ami alatt a radiogyógyszernek a rögzített minőségi követelményt tartani kell, gyakran csak pár óra!

A szabályozás értelmében az Egészségügyi Minisztérium adta ki a forgalomba hozatali engedélyt az OGYI javaslata alapján.

A 19/1970. EüM utasítás hatálya alatt *in vivo diagnosztikumokról* beszéltünk és a forgalomba hozatali engedély kiadása eltért a gyógyszerektől. Igazából a 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és a forgalomba hozataluk engedélyezéséről c. rendelet volt az első, amely a gyógyszereket szabályozó rendelet hatálya alá vonta az *in vivo* radioaktív diagnosztikumokat és mint radiogyógyszereket nevesítette ezeket. Miután addig csak Ri jelöléssel, számmal jelzett *in vivo* diagnosztikumokról beszéltünk, ekkor kezdődött meg az úgynevezett áttörzskönyvezés, aminek során elsődleges cél volt, hogy a radiofarmakonok egységesen a gyógyszer törzskönyvezési eljárásba illeszkedjenek be. Vagyis, több mint 30 éven keresztül annak ellenére, hogy a radioaktív gyógyszerek nagy része injekciós készítmény volt, mégsem a gyógyszerekre vonatkozó törzskönyvezési eljárás szerint kerültek forgalomba. Mindebben megkülönböztetett szerepe volt a sugárzásnak, az izotópnak és annak, hogy ezek a termékek *in vivo* diagnosztikumoknak számítottak!

A 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet alapján mind egyik radiofarmakon OGYI-T számot kapott és a forgalomba hozatali engedélyeket annak mellékleteivel együtt [alkalmazási előírás (SmPC), beteg tájékoztató (PIL), címkeszöveg] adta ki az OGYI. Ezzel párhuzamosan visszaszorult az OGYI „minőségellenőrző”

szerepe (egyre kevesebb radiofarmakon vizsgálata zajlott az OGYI-ban!).

Izotóppal jelzett gyógyszerek forgalomba hozatala esetén a 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet szerint nem kell külön engedélyezés, ha a forgalomba hozatalra engedélyezett izotópgenerátor, készlet vagy radioaktív-perkurzor alkalmazásával – közvetlenül a felhasználás előtt – a gyártó használati utasítása szerint állítják elő az izotóp gyógyszert, többnyire kórházi izotópdiagnosztikai laboratóriumokban. Ez azt jelenti, hogy az inaktív kit, az izotóp vagy a prekursor külön-külön rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel, pusztán a radioaktív jelölést végzik a helyszínen, ami egyes esetektől eltekintve többnyire egyszerű folyamatból áll [mint inkubáció (melegítés) stb.].

Az izotópgenerátor forgalomba hozatali engedélyre iránti kérelemhez mellékelni kell:

- a) a rendszer általános leírását azoknak az alkotó elemeknek a részletes leírásával, amelyek a leányizotóp-készítmény minőségét vagy összetételét befolyásolhatják,
- b) az eluátum vagy szublimátum mennyiségi és minőségi jellemzését.

Radioizotópot tartalmazó gyógyszer alkalmazási előírásában fel kell tüntetni

- a) a belső sugár dozimetria részletes leírását,
- b) a részletes előírásokat az ilyen módon felhasználandó készítmények alkalmazás előtti előállítására és minőség-ellenőrzésére,
- c) azt a felhasználhatósági időtartamot – ha ez a követelmény alkalmazható –, amelyen belül bármely köztitermék (pl. az eluátum), vagy a felhasználásra kész gyógyszerkészítmény megfelel a követelményeknek.

A radioizotópot tartalmazó tartályon és csomagoláson – az akkori Gytv. 11. §-ában meghatározott adatokon túl² – fel kell tüntetni

- a) a külső csomagoláson – az árnyékoláson található címkén – a részletes magyarázatot az edényen található valamennyi kódról, valamint – ahol ez a követelmény alkalmazható, megadott felhasználhatósági időtartamon belül – az adagra és a csomagolási egységre vonatkozó radioaktivitást, a kapszulák, illetve folyadékok esetén a milliliterek mennyiségét a tartályban, valamint
- b) a közvetlen csomagoláson
 - a gyógyszerkészítmény nevét vagy kódját, a radioizotóp nevének vagy vegyjelének feltüntetésével,
 - a gyártási sorozat azonosító adatát,

- a felhasználhatóság időtartamát,
- a radioaktivitás nemzetközi piktogramját,
- a radioaktivitás mennyiségét az a) pont alatt rögzített módon.

A betegájékoztatónak – a Gytv. 12. §-ában meghatározott adatokon túl³ – tartalmaznia kell a felhasználónak szóló biztonsági intézkedéseket, valamint a tartály és a benne maradó fel nem használt anyag ártalmatlanítására vonatkozó speciális előírásokat.

A 83/2004 (IX. 28.) EszCsM rendelet hatályon kívül helyezte a 19/1970 EüM utasítást. Vagyis egyfajta ketősség alakult ki, mert a 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet egyértelműen hatálya alá vonta az *in vivo* radioaktív diagnosztikumokat és nevesítette ezeket, mint radiogyógyszereket, de ugyanakkor maradt az Ri jelölés és a külön törzskönyv!

A jelen

Míg a 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet a radioaktív gyógyszerek törzskönyvezését a gyógyszerekével azonos módon rendelte el, addig az 52/2005 (XI. 18) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról c. rendelet a gyógyszerek, beleértve most már a radioaktív készítményeket is, EU szerinti egységes forgalomba hozataláról rendelkezik. E rendelet hatálya a következő radioaktív gyógyszerekre terjed ki:

- minden olyan gyógyszer, amely emberi felhasználásra kész formájában egy, vagy több radioizotópot tartalmaz,
- izotópgenerátor: olyan kötött anyaizotópot tartalmazó rendszer, amelyből a radioaktív bomlás során olyan leányizotóp keletkezik, amely leoldással vagy más elválasztási módszerrel kinyerhető és gyógyszerként vagy más anyagok radioaktív jelölésére felhasználható;
- radioaktív készlet (kit): olyan gyógyszer, amely – általában közvetlenül felhasználás előtt – radioizotóppal történő jelöléssel radioaktív gyógyszer készítésére alkalmas;
- radioizotóp-perkurzor: olyan radioizotóp, amellyel más anyagokat jelölnek felhasználásuk előtt.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedély kiadását megelőző értékelésének több szempontja van. Radiogyógyszerek estében új gyógyszernek minősül

- az olyan radiogyógyszer, amelyet Magyarországon

²A gyógyszer csomagolásán magyar nyelven, közérthetően fel kell tüntetni: a gyógyszer nevét, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nevét és székhelyét, a gyógyszer törzskönyvi számát, a gyártási tétel számát, a gyártás időpontját, a hatóanyagok nevét és adagolási egységenkénti mennyiségét, az alkalmazás módját, a gyógyszer eltarthatósági idejét, a szükséges tárolási intézkedések megjelölését, a gyógyszerre vonatkozó alkalmazási utasításokat. (Gytv 11. §)

³Tartalmaznia kell a gyógyszer nevét, a gyógyszerforma vagy erősség megjelölését, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nevét és székhelyét, a hatóanyagok és egyéb összetevők teljes felsorolását adagolási egységenkénti mennyiségét, a terápiás csoport vagy hatás-típus megnevezését, eltarthatósági idejét, tárolási intézkedések megjelölését, a gyógyszer terápiás javallatait és ellenjavallatait, az alkalmazás során betartandó megfelelő óvintézkedéseket, a más gyógyszerekkel való kölcsönhatások megjelölését, mellékhatások leírását, amelyek a gyógyszer rendes alkalmazása során előfordulhatnak a gyógyszerre vonatkozó alkalmazási utasításokat, ideértve az adagolás gyakoriságát és az alkalmazás módját, a kezelés időtartamát, a túladagolás esetén foganatosítandó intézkedéseket. (Gysztv 12. §)

humán gyógyászati felhasználásra még nem engedélyeztek,

- az olyan radiogyógyszer, amely alkalmazásának módja, gyógyszerformája, hatáserőssége, aktivitása, előállításához használt segédanyagai – a terápiás alkalmazást befolyásoló módon – a már engedélyezettől eltér,
- az új radiogyógyszer-kombináció;
- az olyan radiogyógyszer, amelynek adagolása, javallata, vagy gyártásának módja a már engedélyezettől eltér.

A rendelet szerint a gyógyszer forgalomba hozatalának engedélyezése – ha jogszabály eltérően nem rendelkezik – kérelemre indul. A kérelemnek a kérelmet benyújtó adminisztratív adatain (számlázási és levelezési cím stb.) túl, tartalmaznia kell:

- a radiogyógyszer nevét;
- a radiogyógyszer összetevőinek megnevezését, ideértve a nemzetközi szabadnevét – ha ilyen név létezik –, minőségi és mennyiségi adatait gyógyszerforma-egységként illetve tömeg- vagy térfogategységre vonatkoztatva (radioaktív készlet esetében – amelynek a radiojelzése a felhasználás előtt, nem pedig a gyártás során történik – hatóanyag az összetevők azon részét értjük, amely hordozza, vagy megköti a radioaktív izotópot);
- a radiogyógyszer jelentette potenciális környezeti veszélyekre vonatkozó, megfelelő vizsgálatra alapozott értékelést, a veszély csökkentésére esetlegesen megteendő intézkedéseket;
- a diagnosztikai, esetlegesen terápiás javallatokat, ellenjavallatokat, mellékhatásokat, sugárterhelést,
- az adagolást és a gyógyszerformát, valamint az alkalmazás módját és az alkalmazással kapcsolatos tudnivalókat;
- a felhasználhatóság javasolt időtartamát és a tárolás körülményeit;
- a készítmény tárolásánál, alkalmazásánál, valamint az ártalmatlanításánál betartandó elővigyázatossági és biztonsági intézkedéseket, valamint a készítmény környezetre gyakorolt bármely lehetséges kockázatának feltüntetését;
- a gyártási eljárás leírását; radioaktív készletek esetében a gyártás leírásának tartalmaznia kell a készlet gyártásának módját és a radiojelzés részletes leírását;
- az izotópra vonatkozó szükséges jellemzőket, lehetőleg az Európai Gyógyszerkönyv általános és egyedi cikkelyeivel összhangban, továbbá le kell írni minden, a radioizotópos jelzéshez felhasznált anyagot. A radioizotóppal jelzett vegyület szerkezetét is ismertetni kell. Radioizotópok esetében tárgyalni kell a végbemenő magreakciót. Az izotópgenerátorokban anya- és az ebből képződő leányelem hatóanyagának számát;
- meg kell adni a radioizotóp jellegét, az izotóp azonosítására szolgáló adatokat (felezési idő), várható

szennyezőit, a hordozót, az alkalmazást és a fajlagos aktivitást. A besugárzás célanyagai is kiindulási anyagnak számítanak;

- a gyártó által alkalmazott minőség-ellenőrző eljárások leírását;
- a kémiai és radiokémiai tisztaságra vonatkozó megfontolásokat, valamint az alkalmazott vizsgálati módszereket és azt, hogy ez mennyiben befolyásolja a szerv megoszlást. A radioizotópos tisztaságot, a radiokémiai tisztaságot és a fajlagos aktivitást meg kell adni;
- az izotópgenerátorok esetében mind az anyaelem mind a leányelem vizsgálatait meg kell adni. A generátor eluátumokra vonatkozóan az anyaelem és a generátor egyéb komponenseinek vizsgálatára vonatkozó részletes adatokat szintén le kell írni;
- az a követelmény, hogy a hatóanyagok mennyiségét – a hatást valójában hordozó alkotórészek tömegével – jellemezzük, csak radioaktív készletek esetén alkalmazható. A radioizotópok adott napra, és ha szükséges, órára vagy percre vonatkozó radioaktivitását Becquerel-ben kell kifejezni. Az időpont megadásánál az időzónára is hivatkozni kell. A sugárzás fajtáját szintén jelezni kell;
- készletek esetében a végtermék minőségi követelményeinek tartalmaznia kell a termék, jelzés utáni hatékonyságára vonatkozó vizsgálatokat. Le kell írni a radioaktív izotóppal jelzett termék radiokémiai és radioizotópos tisztaságára vonatkozó megfelelő ellenőrző módszereket. A radioaktív jelzés szempontjából lényeges valamennyi anyagot azonosítani kell és tartalmát meg kell határozni;
- radioizotóppal jelzett gyógyszerek esetében a stabilitásra vonatkozóan információt kell adni az izotópgenerátorokról, a radioaktív készletekről és a radioaktív izotóppal jelzett termékekről. Ha a kiszerelés úgy történt, hogy egy üveg több adagot tartalmaz, az alkalmazás tartama alatti stabilitást dokumentálni kell;
- össze kell foglalni a farmakológiai, toxikológiai és más preklinikai vizsgálatokat. Izotóppal jelzett gyógyszerek esetében elfogadható közelítés, hogy a toxicitás a sugárdózisból ered. Diagnosztikumok esetében ez az izotóppal jelzett gyógyszer alkalmazásának a következménye, míg terápiás célból történő alkalmazáskor ez maga a kívánt hatás. Ezért az izotóppal jelzett gyógyszerek ártalmatlanságának és hatósságának értékelésekor mind a gyógyszerre, mind a sugárzásra (dozimetriai) vonatkozó szempontokat figyelembe kell venni. A szervek és szövetek sugárzásnak való kitettségét dokumentálni kell. A becsült elnyelt sugárdózis mennyiségét részleteiben bemutató, a gyógyszerbeviteli módra vonatkozó, nemzetközileg elfogadott módszerrel kell kiszámítani;
- a klinikai vizsgálatok eredményeit – ahol csak lehet – be kell nyújtani, eltérő esetben hiányukat a klinikai áttekintésekben kell megindokolni;

- abban a különleges esetben, ha a radioaktív prekursor kizárólag jelzési célra akarják felhasználni, az első számú cél, hogy adatokat szolgáltatassanak arról, mik a várható következményei. Ha a jelzés hatékonysága alacsony, vagy ha az izotóppal jelzett konjugátum *in vivo* disszociál, meg kell adni, hogy milyen hatásai lesznek a szabad radioizotópnak a beteg szervezetére nézve. Továbbá ki kell térni a foglalkozási veszélyekre vonatkozó információkra is, mint a kórházi személyzet és a környezet sugárzás expozíciója.
- Az alkalmazási előírás tervezetét, valamint a gyógyszer külső csomagolásának, közvetlen csomagolásának és beteg tájékoztatójának tervezetét az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és beteg tájékoztatójáról szóló rendeletnek megfelelően a GYEMSZI-OGYI részére meg kell küldeni;
- be kell adni a készítmény és a hatóanyag(ok) minőség értékeléséhez szükséges, de legalább három teljes analízisre alkalmas mennyiségű (értékelési) mintát, és amennyiben az értékeléshez különleges, kereskedelmi forgalomban nem beszerezhető referencia anyagra is szükség van, ebből az előzőeknek megfelelő mennyiségű mintát;
- be kell adni továbbá
 - a tervezett csomagolás mintadarabját vagy annak (színes csomagolás esetén színes) grafikáját;
 - írásos nyilatkozatot arról, hogy a gyógyszer gyártója az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről szóló miniszteri rendeletben foglaltakkal összhangban elvégzett ellenőrzések során meggyőződött arról, hogy a hatóanyag gyártója eleget tett a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó elveknek és iránymutatásoknak, valamint
 - az ellenőrzés napjára való utalást és annak kifejezett rögzítését, hogy az ellenőrzés eredménye megerősíti, hogy a gyártás megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó elveknek és iránymutatásoknak.

Értékelés és engedélyezés

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem értékelése során a GYEMSZI-OGYI elrendelheti az egyes minőségvizsgálati eljárások laboratóriumi megismétlését.

Az értékelést megelőzően a már korábban felsorolt adatokon kívül csatolni kell,

- a gyártási szándékról szóló nyilatkozatot, ha a radiogyógyszer gyártása Magyarországon történik,
- a gyártásra vonatkozó engedély másolatát, ha a radiogyógyszer gyártása valamelyik tagállamban történik,
- ha a radiogyógyszer gyártása EGT tagállamon kívül történik,

- ha más tagállam már a gyártási tevékenységet ellenőrizte, az erről szóló igazolást,
- abban az esetben, ha Magyarországgal GMP elfogadásáról kölcsönös elismerési megállapodást aláírt országban történik a gyártás, az ország illetékes hatóságának a gyártásra vonatkozó igazolás másolatát.

Ezek alapján a GYEMSZI-OGYI értékelő jelentést készít a kérelmezett radiogyógyszer gyógyszerészeti, preklinikai, valamint klinikai vizsgálatainak eredményei, kockázatkezelési rendszere és farmakovigilancia-rendszere tekintetében összeállított dokumentációról. Az értékelő jelentést – valahányszor új, a készítmény minőségét, biztonságosságát vagy hatásosságát érintő adat jut tudomására – megfelelően módosítja.

Ha a GYEMSZI-OGYI az értékelés során megállapítja, hogy a radiogyógyszer megfelel a gyógyszer-törvény előírásainak, valamint a fent ismertetett rendeletben meghatározott feltételeknek, a radiogyógyszer forgalomba hozatalát engedélyezi. A forgalomba hozatali engedély megadását követően a jogosult tájékoztatja a GYEMSZI-OGYI-t a radiogyógyszer Magyarországon történő forgalomba hozatalának tényleges időpontjáról, figyelembe véve a különböző engedélyezett kissereléseket, aktivitási egységeket.

Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás a forgalomba hozatali engedély része. Radioizotópot tartalmazó gyógyszer alkalmazási előírásában az általános részek mellett fel kell tüntetni

- a belső sugár dozimetria részletes leírását,
- további részletes előírásokat az ilyen módon felhasználandó készítmények alkalmazása előtti előállítására és minőség-ellenőrzésére,
- azt a felhasználhatósági időtartamot – ha ez a követelmény alkalmazható –, amelyen belül bármely köztitermék (pl. az eluátum), vagy a felhasználásra kész gyógyszer megfelel a követelményeknek.

A radiogyógyszer esetében a feltételezett mellékhatások jelentési módjára vonatkozó eljárási rendet is ismertetni kell!

A forgalomba hozatali engedély nyilvántartása

A radiogyógyszer nyilvántartási számot kap. A nyilvántartási szám az OGYI-T-jelzésből, sorszámából, „/” (per) jelzésből, gyógyszerformánként, hatáserősségenként, csomagolási egységenként, illetve csomagolási módonként 01-essel kezdődő sorszámából áll. A forgalomba hozatali engedélyezési eljárás során a szakmai hatóság – Magyarországon a GYEMSZI-OGYI – értékeli az új szer minőségét, relatív ártalmatlanságát és hatásosságát. Megfelelés esetén pedig a készítményt államigazgatási határozattal gyógyszerre nyilvánítja. Magyarországon, akárcsak az EGT más tagállamaiban is, a gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyezése négyféle módon lehetséges:

1. kölcsönös elismerési eljárás,
2. decentralizált eljárás,
3. nemzeti eljárás,
4. centralizált eljárás.

ad 1. és 2.) *Kölcsönös elismerési eljárás (Mutual Recognition Procedure/MRP)*: olyan készítmény esetén, amely a beadás időpontjában már legalább egy tagországban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Az értékelésre és az engedélyezésre a GYEMSZI- OGYI jogosult.

Decentralizált eljárás (Decentralised Procedure/DCP): olyan készítmény esetén, amely a beadás időpontjában még egyetlen tagországban sem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Az értékelésre és az engedélyezésre a GYEMSZI-OGYI jogosult.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének több tagállamban történő megadása céljából a kérelmező a kölcsönös elismerési (MRP), illetve a decentralizált (DCP) eljárás megindítása érdekében kérelmet nyújt be az adott tagállamokban. A benyújtott dokumentumok tartalmazzák a kérelem által érintett tagállamok jegyzékét. Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben a jogosult más tagállamban kívánja kezdeményezni a GYEMSZI-OGYI által forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadását, erről a tényről a GYEMSZI-OGYI-t – mint a referencia-tagállam megfelelő hatáskörrel rendelkező hatóságát – előzetesen értesíti. Az értesítés tartalmazza, hogy a GYEMSZI-OGYI-nak korábban benyújtott dokumentációhoz képest a másik tagállamban milyen további vagy módosított dokumentációt kíván benyújtani. A GYEMSZI-OGYI ilyen esetben kérheti az új vagy módosult dokumentumok benyújtását. A kérelmező a dokumentumok benyújtásával egyidejűleg felkéri a GYEMSZI-OGYI-t a radiogyógyszerre vonatkozó értékelő jelentés kiadására, vagy frissítésére. A GYEMSZI-OGYI ezt – ami az esetleges új adatokat is tartalmazza – a kérelem beérkezésétől számított 90 napon belül angol nyelven elkészíti és a jogosultnak, valamint annak a tagállamnak, amelyben a jogosult kezdeményezni kívánja a GYEMSZI-OGYI által forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadását, megküldi.

Decentralizált eljárás esetén, amely esetben a gyógyszer nem rendelkezik az EGT-n belül forgalomba hozatali engedéllyel, a kérelmező a kérelmezett tagállamok közül felkér egy tagállamot, hogy mint referencia-tagállam működjön közre és készítse el a gyógyszer értékelő jelentésének tervezetét. Ha ez a referenciahatóság a GYEMSZI-OGYI, úgy az a kérelem benyújtását követő 120 napon belül elkészíti az értékelő jelentést, az alkalmazási előírást, a címkét és betegájékoztató tervezetét, és megküldi az érintett tagállamoknak és a kérelmezőnek.

Ha nem a GYEMSZI-OGYI a kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás esetében a referenciaha-

tóság, úgy a referencia tagállam által elkészített értékelő jelentés, vagy az értékelő jelentés tervezetének kézhezvételét követő 90 napon belül jóváhagyja az értékelő jelentést, az alkalmazási előírást, valamint a címkét és betegájékoztatót vagy azok tervezetét, és erről tájékoztatja a referencia-tagállamot.

Kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás esetében, ha a GYEMSZI-OGYI a referenciahatóság, lezárja az engedélyezési folyamatot, írásban összesíti valamennyi tagország jóváhagyását a forgalomba hozatali engedély kiadására, és értesíti a kérelmezőt és az érintett tagállamokat.

Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben a GYEMSZI-OGYI a referenciahatóság, az eljárást követő 30 napon belül a korábban kiadott forgalomba hozatali engedélyt szükség esetén módosítja.

Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben nem a GYEMSZI-OGYI a referenciahatóság, az eljárás lezárása után, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül, amennyiben a gyógyszer Magyarországon nem rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel, azt kiadja, vagy ha már rendelkezett, azt módosítja.

Decentralizált eljárás esetében, amennyiben a GYEMSZI-OGYI a referenciahatóság, az eljárást lezárja, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül a GYEMSZI-OGYI kiadja a forgalomba hozatali engedélyt.

Decentralizált eljárás esetében, amennyiben nem a GYEMSZI-OGYI a referenciahatóság, az eljárás lezárása után, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül a GYEMSZI-OGYI kiadja a forgalomba hozatali engedélyt.

Módosítás

A jogosult a radiogyógyszer gyártásával, minőségével, annak ellenőrzésével, valamint a készítmény alkalmazásával kapcsolatban – a tudomány és a technika új eredményei felhasználásával – a tudomására jutott új tényt vagy adatot köteles a GYEMSZI-OGYI-nak haladéktalanul bejelenteni.

Ha a jogosultnak olyan adat jut tudomására, amely nem felel meg a forgalomba hozatali engedély alapjául szolgáló dokumentációban foglaltaknak, arról tájékoztatnia kell a GYEMSZI-OGYI-t és kérelmeznie kell a forgalomba hozatali engedély módosítását. Ennek a tájékoztatásnak ki kell terjednie a klinikai és egyéb vizsgálatok mind pozitív, mind negatív eredményeire valamennyi javallat és betegcsoport vonatkozásában, függetlenül attól, hogy a forgalomba hozatali engedély tartalmazza-e azokat, valamint ki kell terjednie a gyógyszer alkalmazására vonatkozó adatokra akkor is, ha az alkalmazás kívül esik a forgalomba hozatali engedélyben foglaltakon.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondos-

kodik az alkalmazási előírás, a betegtájékoztató és a címkeszöveg naprakészen tartásáról, figyelembe véve a legújabb tudományos ismereteket is. A módosítási kérelemhez mellékelni kell a módosítás szükségességét igazoló adatokat, vizsgálati eredményeket, valamint – szükség esetén – a vizsgálatokhoz szükséges gyógyszermintát. Egyazon módosítási kérelem nem vonatkozhat egynél több módosítására, kivéve, ha a módosítás egy vagy több módosítást von maga után. Ebben az esetben egy kérelemben kell előterjeszteni valamennyi módosítási kérelmet. A változás bejegyzése, illetve a forgalomba hozatali engedély módosítása iránti kérelemhez mellékelni kell a jogosultság megváltozását igazoló nyilatkozatok, illetve egyéb okiratok másolatát is.

Amennyiben a gyógyszer Magyarországon történő forgalomba hozatalának engedélyezése kölcsönös elismerési vagy decentralizált eljárás alapján történt, a jogosult minden módosítási kérelmet először a referencia-tagállamhoz nyújt be, s az így jóváhagyott módosítás jóváhagyását kell – az erre vonatkozó, a referencia-tagállam által készített értékelő jelentés alapjául szolgáló dokumentáció benyújtásával – a GYEMSZI-OGYI-tól kérni.

Megújítás

A forgalomba hozatali engedély megújítását – a jogosult – a szükséges aktualizált dokumentáció benyújtásával kérelmezi, vagy nyilatkozik, hogy az engedélyt nem kívánja megújítani. A megújításhoz az alábbi dokumentumokat kell beadni:

- a minőségre, biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó dokumentáció egységes szerkezetbe foglalt változatát, beleértve az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló miniszteri rendelet alapján benyújtott, feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentések és időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések adatainak értékelését,
- a forgalomba hozatali engedély megadása után végrehajtott valamennyi módosítást.

A forgalomba hozatali engedély akkor újítható meg, ha a GYEMSZI-OGYI újraértékelte a gyógyszer minőségére, hatásosságára és relatív ártalmatlanságára, kockázat/előny arányára, valamint a bejelentett mellékhatásokra vonatkozó legújabb adatokat. A GYEMSZI-OGYI a forgalomba hozatali engedély megújítását – kivételesen indokolt esetben – további vizsgálatok elvégzéséhez kötheti.

ad 3.) Nemzeti eljárás: A gyógyszer dokumentációjának értékelését a GYEMSZI-OGYI végzi, a forgalomba hozatali engedély csak Magyarországra érvényes.

ad 4.) Centralizált eljárás. Az új gyógyszer dokumentációjának értékelését az EMA-CHMP végzi, az összes tagállamban érvényes engedélyt pedig az Európai

Bizottság adja ki. A gyógyszer tényleges forgalmazásáról azonban a gyártó maga dönthet.

A centralizált értékelésre és törzskönyvezésre kötelezett potenciális gyógyszerek körét a 726/2004 rendelet melléklete tartalmazza. Ezek köre egyébként egyre bővül, és ma már gyakorlatilag bármely gyógyszert centrális eljárással lehet értékelni, ha a londoni székhelyű Európai Gyógyszerügynökség úgy ítéli meg, hogy a készítmény bevezetésének nagy a társadalmi jelentősége.

Összefoglalás

A radioaktív gyógyszerek forgalomba hozatali eljárását tekintettük át az első Magyarországon megjelent radioaktív készítmény törzskönyvi bejegyzésétől napjainkig. Kezdetekben *in vivo diagnosztikumoknak* tekintették a radioaktív gyógyszereket. Törzskönyvezésük külön utat járt a gyógyszereketől. Kiemelkedő szerepe volt az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és a forgalomba hozataluk engedélyezéséről szóló 12/2001. EüM rendeletnek, amely nevesítette a radioaktív izotópos készítményeket, mint gyógyszereket. Ezt követte az egységes Európai Unió belüli forgalomba hozatali eljárási rend átvétele.

IRODALOM

1. Nagy Lajos György: Radiokémia és Izotoptechnika, Műegyetemi Kiadó 1997. – 2. Radiochemistry and Nuclear Chemistry, Third Edition Gregory Choppin; Author, Jan Rydberg; Author 2001. november 19. – 3. Radiation Detection and Measurement; Glenn F. Knoll 2012, March 20. – 4. Radionuclide Generator Technology: Boyd RE, Herterington ELR, Moore OW; 1984, IAEA Viena 79-94. – 5. Technetium-99m Pharmaceuticals: Ilze Zolle Editor, Spingler 2007

JOGFORRÁSOK

- Sugárzó (radioaktív) anyagokról és készítményekről szóló 10/1964 (V. 7.) Korm. rendelet, valamint a 8/1965 (Eü. K. 5.) sz. EüM számú utasítás (hatályon kívül helyezve: 1970).
- 19/1970 (Eü. K. 10.) EüM utasítás – a radioaktív gyógyszerek előállításával, minőségi követelményeivel és forgalomba hozatalával kapcsolatos egyes rendelkezésekről (A 83/2004 (IX.28) EszCsM rendelet hatályon kívül helyezte a 19/1970 EüM utasítást)
- 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és a forgalomba hozataluk engedélyezéséről.
- 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról.

Rakiás, F.: *Registration of Radiopharmaceuticals, Past and Present.*