



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

LIGNE DIRECTRICE PARTIE QUALITE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

Référence du document : AMMPS-LD EA-004

Version : 1.0

Date : 01/10/2025

Table des matières

INTRODUCTION	04
DÉFINITIONS	06
MODULE 2 :	08
2.3.S.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES	08
2.3.S.2 FABRICATION	08
2.3.S.3 CARACTÉRISATION	08
2.3.S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE	08
2.3.S.5 STANDARD OU MATÉRIEL DE RÉFÉRENCE	08
2.3.S.6 CONDITIONNEMENT ET SYSTÈME DE FERMETURE	08
2.3.S.7 STABILITÉ	08
2.3.P.1 DESCRIPTION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX	09
2.3.P.2 DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE	09
2.3.P.3 FABRICATION	09
2.3.P.4 CONTRÔLE DES EXCIPIENTS	09
2.3.P.5 CONTRÔLE DU PRODUIT FINI	09
2.3.P.6 NORMES OU SUBSTANCES DE RÉFÉRENCE	09
2.3.P.7 CONDITIONNEMENT ET SYSTÈME DE FERMETURE	09
2.3.P.8 STABILITÉ	09

MODULE 3 :	11
3.2.S. SUBSTANCE ACTIVE	11
3.2.S.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES	11
3.2.S.2 FABRICATION	11
3.2.S.3 CARACTÉRISATION	11
3.2.S.4 CONTRÔLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE	12
3.2.S.5 NORMES OU SUBSTANCES DE RÉFÉRENCE :	13
3.2.S.6 CONDITIONNEMENT ET SYSTÈME DE FERMETURE	13
3.2.S.7 STABILITÉ	13
3.2.P. PRODUIT FINI	13
3.2.P.1 Description et composition du produit fini	13
3.2.P.2 Développement pharmaceutique	13
3.2.P.3 Fabrication	14
3.2. P.4 Contrôle des excipients	15
3.2.P.5 Contrôle du produit fini	15
3.2.P.6 Normes ou substances de référence	16
3.2. P.7 Conditionnement et système de fermeture	16
3.2.P.8 Stabilité	16
3.2. A ANNEXES	18
3.2. R INFORMATIONS REGIONALES	18
REFERENCES	18

Introduction

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit répondre aux exigences de qualité pharmaceutique requises pour tous les médicaments. Leur commercialisation est soumise à une autorisation de mise sur le marché (AMM), garantissant que les produits commercialisés ont été évalués par une autorité compétente et qu'ils sont conformes aux normes admises en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Bien que la constitution générale du dossier d'AMM en format CTD, d'un radiopharmaceutique soit analogue à celle des autres médicaments, quelques particularités concernant la demande d'AMM sont citées par l'article 3 de **décret n°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain** :

« Lorsqu'il s'agit d'un médicament radiopharmaceutique, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter outre les pièces prévues à l'article 2 ci-dessus :

- La description générale concernant le générateur, la trousse ou le précurseur ou l'ensemble de ces trois éléments, selon l'objet de la demande ;
- Un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements ;
- Les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, la période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications propres audit médicament. »

Cette ligne directrice couvre les produits suivants :

- Les produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, y compris les produits radiopharmaceutiques TEP ;
- Composants non radioactifs (kits et précurseurs chimiques, y compris ceux pour la tomographie par émission de positrons) à combiner avec un composant radioactif (par exemple, éluat d'un générateur de radionucléide ou d'un radionucléide produit par cyclotron) ;
- Générateurs de radionucléides ;
- Précurseurs de radionucléides utilisés pour le radiomarquage d'autres substances avant leur administration.

Ce document décrit les informations complémentaires spécifiques qui doivent être soumises concernant les produits radiopharmaceutiques, dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou de modifications de médicaments autorisés.

DÉFINITIONS

L'article 2 de la loi 17-04 définit le médicament radiopharmaceutique comme étant :

« Tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur.

On désigne sous les noms de :

- Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;
- Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final ;
- Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ».

Module 2 :

2.3.S. Substance active (Nom, fabricant)

2.3.S.1 Informations générales

Un résumé des informations fournies de la section 3.2.S.1. doit être inclus.

2.3.S.2 Fabrication

Informations sur le fabricant (source de tous les matériaux et site(s) d'irradiation).
Brève description des étapes de fabrication, y compris l'isolement et la purification.
Pour les radionucléides, inclure la réaction nucléaire impliquée dans la production du radioisotope souhaité, en précisant la demi-vie du radionucléide parent et de filiation.
Dans le cas de radionucléides produits par cyclotron ou réacteur, les caractéristiques de désintégration doivent être expliquées au moyen d'un schéma de désintégration.
Discussion des étapes critiques, avec justification de la sélection des contrôles du procédé de production et des critères d'acceptation établis.

2.3.S.3 Caractérisation

Informations sur la période approximative et/ou la nature et l'énergie du ou des rayonnements émis.
Brève discussion sur les impuretés chimiques, radiochimiques et radionucléidiques potentielles.

2.3.S.4 contrôle de la substance active

Fournir un bref résumé des justifications des spécifications, des essais de contrôle et de la validation des méthodes d'analyse. Indiquer, le cas échéant, la monographie pharmacopée appliquée ou s'il s'agit de monographie interne.
Toutes les impuretés radioactives et non radioactives doivent être caractérisées. Toute impureté non caractérisée doit être limitée au seuil le plus bas possible. Si le taux d'impureté accepté est plus élevé, cela doit être scientifiquement justifié.

2.3.S.5 Standard ou matériel de référence

Présenter un résumé sous forme de tableau des standards de référence utilisés.
Indiquer, le cas échéant, la traçabilité des étalons de référence.
En cas de standards de référence internes, fournir une brève discussion sur leur caractérisation ; ou justifier toute autre méthode d'étalonnage utilisée.

2.3.S.6 Conditionnement et système de fermeture

Brève discussion des informations de la section 3.2.S.6.

2.3.S.7 Stabilité

Fournir un résumé des études de stabilité réalisées, en précisant la durée de conservation et conditions de stockage conclues.

2.3.P. Produit fini (Nom, forme posologique)

2.3.P.1 Description du produit médicamenteux

Un résumé des informations de la section 3.2.P.1. doit être fourni.

2.3.P.2 Développement pharmaceutique

Brève discussion des informations de la section 3.2.P.2.

2.3.P.3 Fabrication

Fournir l'information sur le fabricant.
Brève discussion de l'impact du procédé de production sur la formation des impuretés ; et des étapes critiques de la validation du procédé.

- Pour les générateurs :

Inclure une brève description de la radiochimie du générateur qui doit inclure, la réaction nucléaire (radionucléide parent et de filiation), les composants du générateur (colonne, adsorbant, éluant, filtres stériles, flacon de collecte, etc.).
Fournir également la formule quantitative (en masse ou en radioactivité) des composants, le cas échéant.

2.3.P.4 contrôle des excipients

Bref résumé de la qualité des excipients décrits à la section 3.2.P.4.

2.3.P.5 Contrôle du produit fini

Bref résumé des spécifications établies, avec la justification des critères d'acceptation et une brève discussion de la validation des méthodes d'analyses.

2.3.P.6 Normes ou substances de référence

Résumé des informations de la partie 3.2.P.6.

2.3.P.7 Conditionnement et système de fermeture

Brève discussion du système conditionnement et fermeture et des normes et réglementations appliquées pour le stockage des substances radioactives.

2.3.P.8 Stabilité

Résumé des études réalisées (conditions, lots, essais, etc.), avec une discussion sur la durée de conservation et conditions de stockage et d'expédition conclues.

Module 3 : Qualité

3.2.S. Substance Active

Sont considérées comme une substance active radiopharmaceutique :

- Les radionucléides parents et de filiation pour un générateur de radionucléides.
- La partie de la formulation destinée à transporter ou à lier le radionucléide ou à permettre sa liaison, pour les kits radiopharmaceutiques. La forme radiomarquée obtenue après radiomarquage, avec un radionucléide approprié, doit être décrite.

Les substances actives radiopharmaceutiques ne sont généralement pas sous forme isolée, mais plutôt sous forme de solutions. Cela facilite la manipulation et réduit l'effet de la radiolyse.

3.2.S.1 Informations générales

3.2.S.1.2 Structure

La structure chimique doit être précisée, indiquant la position du radionucléide et une description de la structure du composé radiomarqué, pour les kits radiopharmaceutiques, quand possible.

3.2.S.1.3 Propriétés Générales

- **La source du radionucléide doit être précisée** : fission ou non-fission.
- **Les caractéristiques de désintégration doivent être indiquées** : demi-vie, type de désintégration, énergie et probabilité d'émission.
- **Le statut du radionucléide** : Exempt d'entraîneur isotopique, avec ou sans entraîneur ajouté.

3.2.S.2 Fabrication

3.2.S.2.1 Fabricant (s)

Fournir les renseignements sur la source du matériau cible irradié, et le(s) site(s) d'irradiation.

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

Pour les composants radioactifs, fournir une description complète sur le procédé de production du radionucléide, y compris des détails sur le cyclotron, l'accélérateur, le réacteur, ou le générateur utilisé. Cette description doit inclure l'isolement ou la fabrication de la matière de départ radioactive.

Les procédés de fabrication complets (pour les nucléides : de la cible ou du nucléide parent jusqu'au principe actif) doivent être indiqués. Le cas échéant, il convient également de présenter des DMF.

3.2.S.2.3 Contrôle des matières

Décrire les exigences du matériau cible (spécifications et méthodes de contrôles).

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication

Pour les radionucléides, le fabricant devrait fournir tout travail de développement pharmaceutique qui a été effectué dont :

- Les transformations nucléaires : y compris les transformations indésirables qui peuvent se produire dans les conditions d'irradiation utilisées en raison des impuretés isotopiques présentes dans le matériau cible.
- Les conditions d'irradiation : y compris l'effet des variations sur les réactions nucléaires.
- Le processus de séparation : les radionucléides doivent être séparés des autres produits de la réaction nucléaire. Il est important de décrire et de valider les processus de séparation utilisés.
- L'influence de la géométrie de la chambre cible et son matériau.

3.2.S.3 Caractérisation

3.2.S.3.1 Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques

Pour les kits radiopharmaceutiques : la structure du composé radiomarqué doit être décrite, quand possible.

3.2.S.3.2 Impuretés

Les impuretés chimiques, radiochimiques ou radionucléidiques potentielles faisant l'objet de limites dans les essais prescrits, figurent dans une liste, accompagnées si possible d'une formule développée.

• **Description des impuretés radionucléidiques :**

- Identification des différents types d'impuretés radionucléidiques présentes.
- Détermination de leur origine et leur mode d'introduction.
- Précision de leur activité spécifique et leur demi-vie.
- Indication de leurs caractéristiques physiques, telles que le type de rayonnement émis et l'énergie des photons ou des particules.

• **Discussion des impuretés radiochimiques :**

- Évaluation de l'impact des impuretés radiochimiques sur la qualité du produit.
- Identification des risques potentiels liés à leur présence.
- Définition des limites acceptables pour les impuretés radiochimiques.
- Proposition des méthodes d'analyse et de contrôle pour garantir la conformité aux exigences de pureté.

• **Prise en compte de l'effet de la radiolyse :**

- Évaluation de l'impact de la radiolyse sur la dégradation du produit.
- Identification des produits de radiolyse et leurs effets néfastes.
- Définition des stratégies pour minimiser l'effet de la radiolyse sur la pureté.
- Mise en place des mesures de protection pour garantir la stabilité du produit.

3.2.S.4 Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1 Spécifications :

Lorsqu'il s'agit de substances radioactives, les spécifications doivent inclure au minimum :

- L'identité et la pureté du radionucléide : déterminer le type du radioisotope présent et sa proportion dans l'échantillon.
- L'identité et la pureté radiochimique : identifier les éléments chimiques présents et leur niveau de contamination radioactive.
- La radioactivité spécifique : quantifier l'activité radioactive par unité de masse de l'échantillon.
- La concentration radioactive : déterminer l'activité radioactive par unité de volume de l'échantillon.

Lorsqu'une substance active n'est pas isolée durant le procédé de production, les informations sur les spécifications peuvent être présentées à la section 3.2.P.5.1.

3.2.S.4.2 Procédures analytiques

Les types les plus courants de procédures analytiques considérés ici sont les suivants :

- Essais d'identification.
- Essais quantitatifs de détermination de la radioactivité (équivalent du dosage dans les monographies de substances chimiques).
- Détermination quantitative de la teneur en impuretés.
- Essais limites pour le contrôle des impuretés.

3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques

Les procédures de mesure de la radioactivité doivent impérativement inclure des détails sur l'étalonnage de l'équipement.

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

Les spécifications concernant la quantité de radioactivité et des impuretés radiochimiques peuvent différer des principes généraux de dosage de la substance active et des substances apparentées.

Plusieurs facteurs expliquent cet écart :

- Les limites des techniques de mesure.
- Les propriétés chimiques spécifiques.
- Les faibles quantités des substances chimiques.

3.2.S.5 Normes ou substances de référence :

Fournir les informations sur les étalons de référence utilisés pour les mesures de radioactivité (Bulletins d'analyses, etc.).

Si un étalon traçable approprié de l'isotope n'est pas disponible, justifier l'utilisation de toute autre méthode d'étalonnage.

3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture

Le contenant blindé de protection est un emballage secondaire et ne doit être décrit que brièvement.

3.2.S.7 Stabilité

La durée de conservation et les conditions de stockage de la substance active doivent être clairement définies et justifiées.

Les directives générales sur la stabilité (ICH-Q1) :

- S'appliquent pleinement à la substance active non marquée utilisée dans les kits radiopharmaceutiques et aux précurseurs chimiques pour la production des produits radiopharmaceutiques TEP.
 - Ne s'appliquent pas pleinement aux substances médicamenteuses des produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, aux générateurs de radionucléides et aux précurseurs radioactifs, en raison de la nature radioactive de ces substances.
- Dans certains cas, des tests de stabilité simulés peuvent être effectués sur la forme chimique non radioactive.

3.2.P. Produit Fini

3.2.P.1 Description et composition du produit fini

La radioactivité doit être exprimée uniquement en Becquerel (Bq) à une date et une heure précise, si nécessaire.

Si une heure d'étalonnage est fournie, le fuseau horaire utilisé doit être indiqué (exp. GMT/CET).

La radioactivité spécifique doit être précisée, si possible, sans entraîneur isotopique, avec ou sans entraîneur ajouté.

Pour les produits radiopharmaceutiques sous forme de solutions, une seule concentration radioactive (activité volumique en Bq/mL) peut être indiquée dans la demande.

Les demandes pour les produits diagnostiques et thérapeutiques doivent être séparées.

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

3.2.P.2.1.1 Principe actif

L'influence de la radioactivité sur les excipients doit être discutée.

3.2.P.2.1.2 Développement de la formulation

Les données sur la stabilité des particules (ex. de taille colloïdale) sont à présenter.

3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication

- Pour les kits radiopharmaceutiques :

La conformité de la procédure de radiomarquage proposée doit être démontrée avec les valeurs extrêmes de volume et de radioactivité recommandées.

Les spécifications des matières radioactives nécessaires pour les kits d'étiquetage doivent être établies, incluant la teneur en radioactivité, le volume, la pureté et le pH.

Les instructions pour la préparation finale doivent être détaillées et justifiées, incluant le temps de réaction et toute manipulation nécessaire avant administration du produit au patient. Toute exigence particulière en matière de qualité du diluant doit être indiquée.

Les procédures de contrôle qualité à appliquer par l'utilisateur final doivent être justifiées et validées.

- Pour les générateurs de radionucléides :

Une description générale du système doit être fournie, avec une description détaillée des composants influençant la composition de l'éluat.

Les matériaux fournis avec le générateur pour l'élution doivent être décrits.

Les recommandations d'utilisation des générateurs doivent être discutées et documentées.

Les mesures à prendre pour éviter un dysfonctionnement dû à une mauvaise utilisation doivent être discutées.

- Pour les produits radiopharmaceutiques produits dans des unités automatisées :

L'influence de la pureté des substances et des paramètres du procédé sur la qualité de la préparation finale doit être discutée.

Les impuretés potentielles et réelles doivent être prises en compte pour leur effet direct sur le patient et leur influence sur la pureté radiochimique et/ou la biodistribution du produit.

3.2.P.2.4 Conditionnement et système de fermeture

La compatibilité du produit radiomarké avec le contenant et le système de fermeture doit être étudiée et validée si nécessaire. Il est important de décrire si des problèmes de compatibilité entre le produit et les matériaux représentatifs des seringues ou des fermetures des récipients utilisés pour les doses administrées aux patients sont observés ou attendus.

3.2.P.3 Fabrication

3.2.P.3.1 Fabricant(s)

Nom, adresse, étape de fabrication.

3.2.P.3.2 Formule de fabrication du lot

La taille des lots des produits radiopharmaceutiques contenant des radionucléides peut varier d'un lot à l'autre.

Les tailles minimale et maximale doivent être définies et justifiées par les données de validation du procédé.

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations

- Pour les kits radiopharmaceutiques :

Description du procédé de radiomarquage.

- Pour les générateurs de radionucléides :

Une description détaillée de la procédure d'élution est nécessaire. En raison de la complexité de la production, une attention particulière doit être portée à la stérilité lors de la fabrication (préparation et assemblage).

- Pour les radiopharmaceutiques à courte demi-vie (exp. TEP) :

Il est important de garantir la pureté de tous les composants (matières de départ, réactifs, solvants) utilisés dans leur synthèse et purification.

- Pour les produits radiopharmaceutiques synthétisés dans des unités automatisées, y compris les produits radiopharmaceutiques TEP :

Une description détaillée de l'unité et de toutes les étapes de production est nécessaire y compris le nettoyage et les étapes pour éviter la contamination, le cas échéant. Les indicateurs de dysfonctionnement de la commande informatique doivent être indiqués.

Dans le cas de suspensions radiopharmaceutiques, les informations sur la distribution granulométrique de la taille des particules doivent être fournies.

3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

Pour les radiopharmaceutiques contenant des radionucléides à courte demi-vie (exp. TEP), qui nécessitent une libération avant que tous les résultats de contrôle du produit fini ne soient disponibles, il est crucial de surveiller attentivement les paramètres critiques du procédé de production.

3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé

Le procédé de fabrication doit être entièrement validé pour les produits radiopharmaceutiques fabriqués in situ pour être administrés directement au patient, et pour les produits radiopharmaceutiques contenant des radionucléides à demi-vie physique courte, qui peuvent être libérés avant que tous les résultats des tests de produits finis ne soient disponibles.

3.2. P.4 Contrôle des excipients

Les excipients des kits tels que les agents de charge, les radioprotecteurs, les tampons et l'eau doivent être sélectionnés, sur la base à la fois de la disponibilité des matériaux de qualité pharmaceutique et sur l'absence d'impact négatif sur le procédé de radiomarquage ultérieur.

Les excipients de qualité pharmaceutique ou officinale peuvent être acceptés sur la base d'un examen des bulletins d'analyse fournis par un fournisseur qualifié. Dans les cas où un excipient de produit pharmaceutique où la qualité officinale n'est pas disponible, l'identité du matériau, sa pureté chimique et son dosage doivent être confirmés en effectuant des tests analytiques de confirmation supplémentaires sur des échantillons du matériau.

3.2.P.5 Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1 Spécifications

Au minimum :

→ L'identité et la pureté radiochimiques ;

→ La pureté chimique ;

→ La radioactivité spécifique, le cas échéant ;

→ L'identité et la pureté radionucléidiques ;

→ La concentration radioactive (les limites d'acceptation sont entre [90% - 110%] pour les produits radiopharmaceutiques diagnostiques et entre [95% - 105%] Pour les produits radiopharmaceutiques thérapeutiques). Des limites plus larges doivent être justifiées de manière concluante.

- Pour les kits radiopharmaceutiques :

Les spécifications du produit fini doivent inclure des tests sur la qualité des produits après radiomarquage. Tout matériau essentiel au radiomarquage doit être identifié et analysé.

- Pour les générateurs de radionucléides :

Les informations détaillées sur les tests de radionucléides parents et de filiation sont indispensables. Pour les éluats du générateur, des tests d'activité spécifique, de radionucléides parents, de radionucléides de filiation et d'autres impuretés radionucléidiques et chimiques provenant du générateur doivent être fournis.

- Pour les matériaux livrés avec le générateur :

Fournir les spécifications.

La conformité à la monographie doit dans tous les cas être démontrée (pour les produits décrits aux pharmacopées officielles) ; et les méthodes de contrôle des impuretés, non décrites par la monographie doivent être fournies.

Pour certains produits radiopharmaceutiques, il pourrait ne pas être possible d'obtenir les résultats de certains tests avant la libération du produit fini (exp. Stérilité). Cependant il est important d'inclure ces tests dans la validation du procédé. Les essais réalisés avant la libération de ceux réalisés après, doivent être déterminés. Ces derniers sont à justifier.

2.P.5.2 Procédures analytiques

Les tests de contrôle de qualité effectués, après l'étiquetage des kits, par l'utilisateur final, doivent être décrits le cas échéant. Les méthodes de ces essais doivent être validées par rapport aux méthodes appliquées par le fabricant (validation croisée).

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

Sans exigences spécifiques.

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

Si les informations sur les impuretés sont transférées de la section 3.2.S.3.2 à la section 3.2.P.5.5, toutes les impuretés doivent être prises en compte, et pas seulement les produits de dégradation.

3.2.P.5.6 Justification des spécifications

Discussion des impuretés radionucléidiques susceptibles d'être présentes et les changements dans les niveaux de ces impuretés au cours de la durée d'utilisation.

Pour les générateurs, le potentiel de percée du radionucléide parent ainsi que d'autres impuretés potentielles provenant des systèmes générateurs, doivent être discutés.

La libération des produits radiopharmaceutiques avant que tous les résultats des tests ne soient obtenus doit être justifiée dans chaque cas.

3.2.P.6 Normes ou substances de référence

Des informations devraient être fournies sur les étalons radioactifs utilisés pour l'étalonnage des équipements de mesure de la radioactivité. Si un étalon traçable approprié de l'isotope n'est pas disponible, la justification de l'utilisation d'une autre méthode d'étalonnage doit être incluse.

3.2. P.7 Conditionnement et système de fermeture

Les matériaux peuvent être acceptés sur la base d'un examen du certificat de conformité fourni par le fabricant du matériau ; satisfaisant aux règlements nationaux et internationaux régissant le stockage des substances radioactives.

3.2.P.8 Stabilité

Pour les produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi et les TEP, la quantité ou les concentrations minimale et maximale de radioactivité au moment de la fabrication doivent être prises en compte lors des tests de stabilité.

Lors de la sélection des lots des produits radiopharmaceutiques contenant des radionucléides, il ne faut pas se référer à l'échelle pilote ou à l'échelle de production car il n'est généralement pas possible de définir une taille d'échelle de production fixe. En raison de la courte durée de conservation, la taille des lots est déterminée par la demande du marché.

Les résultats de stabilité doivent être présentés sur trois lots pour lesquels le procédé de fabrication appliqué, simule de manière significative celui qui sera appliqué à la commercialisation, en tenant compte des limites supérieures de la taille du lot.

Les périodes minimales couvertes lors de la soumission définies dans les lignes directrices sur la stabilité (12 mois d'essais à long terme, 6 mois d'essais accélérés, etc.) ne peuvent pas être appliquées pour les produits radiopharmaceutiques dont la durée de conservation proposée est inférieure à un an. Dans ces situations, la fréquence des tests doit être adaptée et justifiée en fonction de la durée de conservation, et présentée lors de la soumission.

- Pour les kits radiopharmaceutiques :

La durée de conservation et les conditions de stockage recommandées du produit préparé doivent en outre être définies et justifiées. Des données doivent être fournies sur la stabilité (y compris la performance du radiomarquage et la biodistribution) du kit (pour estimer la durée de conservation) et du produit radiomarké reconstitué en utilisant les maxima et minima de la teneur en radionucléides et du volume du milieu de reconstitution (pour établir la durée de conservation maximale du radiomarquage).

- Pour les générateurs de radionucléides :

La durée de conservation et les conditions de stockage recommandées de l'éluat et des différents matériaux permettant l'élution (par exemple, l'éluant et les flacons sous vide) doivent en outre être définies et justifiées. L'influence du vieillissement et de la fréquence d'élution sur la qualité de l'éluat doit être discutée.

- Pour les produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi :

La durée de conservation après la fabrication doit être établie. L'établissement de la durée de conservation après l'étalonnage peut également être accepté, à condition que le délai entre la fabrication et l'étalonnage soit strictement défini.

La relation entre la date de production, la date d'étalonnage et la date d'utilisation doit être indiquée. De plus, l'influence sur les spécifications du produit (par exemple, la pureté radionucléidique) et la performance doivent être discutées.

- Pour les produits radiopharmaceutiques préparés en flacons multidoses :

La stabilité après le retrait des doses successives, simulant l'utilisation réelle du produit, doit être étudiée pendant la durée de conservation proposée.

- Pour les produits radiopharmaceutiques stériles :

Sont souvent sans conservateur, la durée de conservation maximale doit généralement être de 8 heures après la première utilisation ou après la reconstitution, à moins que les données ne le justifient de manière adéquate.

La stabilité en cours d'utilisation du produit radiopharmaceutique reconstitué doit être déterminée pour attribuer un délai de péremption approprié pour les futurs lots de produits radiopharmaceutiques reconstitués. Au minimum, les tests de stabilité en cours d'utilisation doivent inclure la surveillance des changements de pureté radiochimique, d'apparence et de pH.

Les conditions de stockage doivent être déclarées à l'aide des déclarations de stockage données dans la note explicative correspondante.

- Pour les produits radiopharmaceutiques préparés en flacons multidoses :

La stabilité après le retrait des doses successives, simulant l'utilisation réelle du produit, doit être étudiée pendant la durée de conservation proposée.

Les produits radiopharmaceutiques stériles sont souvent sans conservateur, la durée de conservation maximale doit généralement être de 8 heures après la première utilisation ou après la reconstitution, à moins que les données ne le justifient de manière adéquate.

La stabilité en cours d'utilisation dans les seringues peut être incluse ici si elle est disponible, mais relève généralement de la responsabilité de l'utilisateur final.

3.2. A ANNEXES

Sans exigences spécifiques

3.2. R INFORMATIONS REGIONALES

Sans exigences spécifiques

REFERENCES

1. Loi n° 17-04 portant Code du Médicament et de la Pharmacie.

2. Décret n° 2-14-841 relatif à l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain.

3. EMA 2008, Guideline on Radiopharmaceuticals, Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007.

4. Pharmacopée Européenne, Monographies Générales, Préparations Radiopharmaceutiques.

5. Pharmacopée Internationale, Monographie Générale : Produits Radiopharmaceutiques. Document de travail QAS/13.542/Rev.2.

6. Bonnes Pratiques de Fabrication, Ligne Directrice 3, Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques.

7. WHO 2023, Draft Working Document for Comments, IAEA/WHO good manufacturing practices for in-house cold kits radiopharmaceutical preparations, Working QAS/23.932, July 2023.

8. Suissmedic 2023, Guide complémentaire : Autorisation d'un produit radiopharmaceutique, document ZL000_00_034 version 2.1

9. Santé Canada 2019, Ligne Directrice: Radiopharmaceutiques, trousses et générateurs: Renseignements pour les présentations de médicaments de l'annexe C, date 2019-07

10. Santé Canada, Projet de lignes directrices à l'intention de l'industrie, préparation des informations sur la qualité des produits radiopharmaceutiques (médicaments de l'annexe C) à l'aide du résumé des informations sur la qualité - Produits radiopharmaceutiques (QIS-R) et du document d'information sur les produits certifiés

Historique des révisions

Version	Date	Modification apportées
1.0	01/10/2025	Création



الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
الوكالة المغربية للأدوية و المنتجات الصحية
Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé
Moroccan Agency for Medicine and Health Products

Adresse

Rue Lamfadal Charkaoui B.P. 6206
Rabat Institut - Maroc

Tel. +212 537 682 289 / +212 537 770 645

E-mail. contact@ammeps.gov.ma