

Annexe 3A des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – drogues de l'annexe C (GUI-0026)



GUI-0026

3 juillet 2024

Date de publication: 3 juillet 2024
Date d'entrée en vigueur: 3 juillet 2024
Édition: 3
Remplace: Document d'orientation Annexe 3 à l'édition actuelle des Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues à l'Annexe C (GUI-0026), 19 novembre 2010

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et toutes les Canadiennes et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title : Annex 3A to the Good manufacturing practices guide, Schedule C drugs (GUI-0026)

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télécopieur : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel: publications-publicationsc@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2024

Date de publication : juillet 2024

La présente publication peut être reproduite sans autorisation à des fins personnelles ou internes seulement, mais à la condition de bien en mentionner la source.

Cat. : H139-43/2024F-PDF
ISBN : 978-0-660-44409-3
Pub. : 240246

Avertissement : Le présent document ne constitue pas une mesure législative. En cas d'incompatibilité ou de conflit entre la loi et le présent document, la loi a préséance. Le présent document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la loi et les politiques administratives applicables.

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	3
BUT	5
PORTÉE	5
INTRODUCTION	7
REMARQUE SUR LES DOCUMENTS D'ORIENTATION EN GÉNÉRAL	8
ORIENTATION.....	9
Locaux	9
Équipement.....	9
Personnel.....	10
Hygiène	10
Analyse des matières premières	11
Contrôle de la fabrication.....	12
Service du contrôle de la qualité	12
Analyse du matériel d'emballage.....	13
Analyse du produit fini	13
Dossiers	15
Échantillons.....	15
Stabilité.....	16
Produits stériles	17
SIGLES, ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	19
DÉFINITIONS	20
RÉFÉRENCES	23

Législation	23
Documents d'orientation sur les BPF de Santé Canada.....	23
Documents d'orientation internationaux (en anglais seulement)	23
Documents connexes	23

But

Ce document s'adresse aux personnes qui travaillent avec des drogues visées à l'annexe C (produits radiopharmaceutiques) comme :

- les manufacturiers
- les emballeurs
- les étiqueteurs
- les analystes
- les distributeurs
- les importateurs

Il s'agit d'une annexe aux dernières versions des 2 documents d'orientation suivants :

- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)

Les recommandations incluses dans la présente annexe vous aideront à comprendre et à vous conformer au titre 2 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. Pour obtenir les définitions des termes utilisés dans ce guide, veuillez consulter le glossaire.

Portée

La présente annexe fournit des directives supplémentaires pour la fabrication et le contrôle des produits intermédiaires en vrac et des produits finis visés à l'annexe C. Pour comprendre toutes les lignes directrices pertinentes, vous devez lire l'annexe en parallèle avec les *Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues* (GUI-0001).

Remarque : Ce document ne traite pas de l'octroi des licences d'établissement. Pour comprendre la manière de se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans le but d'obtenir une licence d'établissement, veuillez consulter le [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques](#) (GUI-0002).

Santé Canada a tenu compte des principes et des concepts en matière de BPF adoptés à l'échelle internationale pour les produits radiopharmaceutiques dans l'élaboration de cette annexe. Consultez la section « Références » qui contient les documents d'orientation connexes sur les BPF internationales pour les produits radiopharmaceutiques.

Tableau 1 : Application des BPF pour la fabrication de produits radiopharmaceutiques

Type d'activité	Autre que les BPF ¹	Assujetties aux BPF			
		<ul style="list-style-type: none"> • Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues (GUI-0001) • Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs (GUI-0104) • annexes pertinentes <p>Augmentation des exigences de BPF de la première à la dernière étape de fabrication</p>			
Fabrication de produits radiopharmaceutiques ou de précurseurs radioactifs	Production par cyclotron ou par réacteur	Synthèse chimique	Purification	Traitement, formulation et distribution	Stérilisation aseptique ou finale
Fabrication de générateurs	Production par cyclotron ou par réacteur	Fabrication			

¹ La cible, la matière cible et le système de transfert à partir d'un cyclotron peuvent être soumis à une surveillance selon les BPF. Le présent document d'orientation aidera à clarifier les attentes.

Remarque : Le manufacturier de produits radiopharmaceutiques doit décrire et justifier les lignes directrices sur les BPF qui s'appliquent aux étapes précises de transformation ou de fabrication qui définissent la fabrication de :

- l'ingrédient actif (GUI-0104)
- la forme posologique finale (GUI-0001)

Veillez également noter que la présente annexe n'aborde pas les exigences de sécurité en matière de radioprotection. Pour en savoir plus sur le sujet, veuillez consulter le [site Web de la Commission canadienne de sûreté nucléaire \(CCSN\)](#) et examiner ses règlements, politiques et documents d'orientation.

Plus précisément, le document [GD-52 : Guide de conception des laboratoires de substances nucléaires et des salles de médecine nucléaire](#) de la CCSN s'applique aux sections suivantes du guide GUI-0001 :

- locaux
- équipement
 - hottes, plomberie, entreposage et sécurité
- hygiène
 - manipulation et entreposage des déchets radioactifs et comportement du personnel

- contrôle de la fabrication
 - rédaction de procédures liées à la gestion des matériaux rejetés

La section « Analyse des matières premières » du guide GUI-0001 fournit des renseignements sur les procédures opérationnelles normalisées portant sur les conditions de transport. Les conditions de transport devraient respecter les recommandations de la Division des autorisations d’emballage et de transport de la CCSN.

Les radioisotopes et les produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons (PREP) ne sont pas abordés dans la présente annexe. En raison de leur demi-vie et de leur durée de conservation extrêmement courtes, ces drogues ont des exigences uniques en matière de processus de fabrication et de contrôle de la qualité.

Pour obtenir des directives sur cette catégorie de drogues visées à l’annexe C, consultez :

- [Annexe 3B aux Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication – Produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons \(GUI-0071\)](#)

Introduction

Les produits radiopharmaceutiques, les trousseaux et les générateurs sont énumérés à l’annexe C de la [Loi sur les aliments et drogues](#) (Loi) et sont assujettis aux dispositions du [Règlement sur les aliments et drogues](#). Les 2 documents d’orientation suivants s’appliquent à ces drogues :

- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)

Certaines drogues ont des propriétés uniques qui nécessitent des lignes directrices supplémentaires. Cette annexe au document GUI-0001 précise les BPF portant sur la fabrication des produits intermédiaires en vrac et des produits finis visés à l’annexe C.

La plupart des produits radiopharmaceutiques sont utilisés comme agents de **diagnostic** et contiennent des quantités infimes de radionucléides (en poids) dans la drogue finale. En plus des impuretés chimiques et biologiques, les produits radiopharmaceutiques peuvent également contenir des impuretés radioactives (radionucléidiques et radiochimiques). Ces impuretés peuvent avoir un effet nuisible tant sur l’utilité que sur la fiabilité de la drogue comme agent de diagnostic et, possiblement, sur la dose de rayonnement administrée au patient.

Les produits radiopharmaceutiques qui sont utilisés comme agents **thérapeutiques** exigent une attention particulière. Ils contiennent des radionucléides ayant un

niveau élevé d'énergie et une longue durée de vie, ce qui représente de plus fortes doses de radiation pour le patient.

Puisque la plupart des produits radiopharmaceutiques possèdent une courte durée de vie, ils sont souvent administrés aux patients dans un bref délai après leur fabrication ou leur reconstitution. Dans ces situations, il peut être nécessaire de libérer le produit avant que certains tests de contrôle de qualité ne soient terminés. Il est donc important d'évaluer de façon continue l'efficacité du programme d'assurance de la qualité de ces produits.

Sauf indication contraire dans la présente annexe, toutes les interprétations incluses dans les 2 documents d'orientation (GUI-0001 et GUI-0104) s'appliquent aux drogues visées à l'annexe C. Afin d'éviter les répétitions, cette annexe contient seulement les interprétations qui s'ajoutent à celles figurant dans ces documents d'orientation (ou en diffèrent).

Remarque sur les documents d'orientation en général

Les documents d'orientation comme celui-ci visent à aider l'industrie et les professionnels de la santé à se conformer à la réglementation. Ils guident également le personnel de Santé Canada afin que les règlements soient appliqués de manière efficace, équitable et uniforme dans tout le Canada.

Santé Canada inspecte les établissements afin d'évaluer leur conformité avec la *Loi sur les aliments et drogues* et les règlements connexes. Nos inspecteurs utiliseront ce document comme guide pour évaluer votre conformité avec les exigences des BPF pour les médicaments stériles.

Ces lignes directrices ne sont pas la seule façon dont les règlements sur les BPF peuvent être interprétés et elles ne traitent pas de tous les cas possibles. D'autres moyens de se conformer aux règlements concernant les BPF seront pris en compte s'ils s'appuient sur une justification scientifique appropriée. De plus, des approches différentes peuvent devenir nécessaires avec l'apparition de nouvelles technologies.

Les documents d'orientation sont de nature administrative et n'ont pas force de loi. Pour cette raison, ils permettent une approche plus souple. Utilisez donc ce guide pour définir des approches spécifiques qui répondent à vos besoins particuliers.

Orientation

Dans chacune des sections suivantes, les interprétations de Santé Canada de la partie C, titre 2, du *Règlement sur les aliments et drogues* (règlement) sont fournies. Sauf indication contraire, les interprétations suivantes **s'ajoutent** à celles indiquées dans les [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

Locaux

C.02.004

1. S'assurer que les produits radiopharmaceutiques et les générateurs de radionucléides sont manufacturés, emballés/étiquetés, entreposés et analysés dans des installations pouvant prévenir leur contamination par des sources de radioactivité indésirables (y compris une contamination radionucléidique ou radiochimique).
2. Identifier les installations servant à la manipulation de la radioactivité et restreindre l'accès au personnel autorisé participant au processus en cours.
3. S'assurer que la circulation d'air ne pose pas de risque de contamination tout en veillant à la protection nécessaire du produit durant les opérations critiques.
4. Utiliser :
 - des zones à pression positive pour le traitement des produits stériles non radiomarqués
 - des zones spécifiques sous pression négative pour les aires posant un risque d'exposition à la radioactivité
5. S'assurer que les unités de filtration d'air sont réservées à des aires de traitement spécifiques.
6. Entourer les zones à pression négative ou des enceintes de sécurité (comme une cellule chaude et une boîte à gants à confinement total) d'une zone à pression positive.

Équipement

C.02.005

1. S'assurer que les produits radiopharmaceutiques et les générateurs de radionucléides sont manufacturés, emballés/étiquetés, entreposés et analysés à l'aide de l'équipement qui prévient toute contamination de la drogue par des sources de radioactivité indésirables (comme une contamination radionucléidique ou radiochimique).

- Il est recommandé d'utiliser des équipements dédiés à la production sur la base de campagne afin de minimiser les risques de contamination croisée

2. S'assurer que les appareils de mesure de la radioactivité (tels que les étalonneurs de dose de radionucléides et les compteurs gamma) sont disponibles aux fins des opérations de fabrication et de contrôle et qu'ils sont :

- blindés ou situés de manière à éviter toute source de rayonnement de fond;
- étalonnés régulièrement par le personnel compétent pour en assurer l'exactitude et la précision (tenir les registres correspondants);
- ayant fait l'objet d'une qualification d'installation et d'opération (documenter la qualification de l'équipement).

Personnel

C.02.006

1. En ce qui concerne le manufacturier, l'emballeur/étiqueteur et l'analyste, s'assurer que des personnes qualifiées (ayant l'expérience du produit et des BPF) sont responsables des services de fabrication et de contrôle de la qualité.

2. Veiller à ce que le personnel travaillant dans des zones où des matières radioactives sont manipulées (y compris les personnes chargées du nettoyage et de l'entretien) reçoive une formation adéquate en matière de radioprotection, conformément aux autres lignes directrices fédérales applicables.

Pour en savoir plus sur la radioprotection, consultez :

- la réglementation et les lignes directrices de la [Commission canadienne de sûreté nucléaire \(CCSN\)](#)

3. S'assurer que le personnel a reçu une formation appropriée pour la manipulation des matières radioactives.

Hygiène

C.02.007 et C.02.008

1. S'assurer que le programme d'hygiène comprend des pratiques et des procédures conformément aux autres lignes directrices fédérales applicables.

Pour en savoir plus, consultez :

- la réglementation et les lignes directrices de la CCSN

2. S'assurer que la surveillance environnementale des aires de travail comprend des programmes ayant trait à la contamination par la radioactivité, les microorganismes et les matières particulaires.

3. S'assurer que les risques pour la santé posés par les matières et les réactifs utilisés dans la fabrication des produits radiopharmaceutiques et l'exposition aux produits eux-mêmes se reflètent dans les procédures et les contrôles mis en place pour la protection de l'environnement et des personnes.

- Veiller à ce que le personnel porte un habillement approprié avant d'entrer dans l'installation

4. Surveiller le personnel participant aux activités de production, de contrôle de la qualité et d'entretien afin de déceler toute contamination ou exposition au rayonnement.

Analyse des matières premières

C.02.009 et C.02.010

1. S'assurer que les colis contenant des matières premières radioactives (comme le molybdène 99) sont traités conformément aux autres lignes directrices fédérales applicables à leur arrivée.

Pour en savoir plus sur la radioprotection, consultez :

- la réglementation et les lignes directrices de la CCSN

2. Le principal objectif du paragraphe C.02.009 (1) est de confirmer l'identité et la pureté des matières premières avant leur utilisation. Cependant, un lot ou lot de fabrication de matières premières contenant un radionucléide dont la demi-vie ne permet pas l'exécution des analyses prévues peut être utilisé dans la fabrication d'une drogue avant la fin des analyses. La disposition prévoit que ces analyses devraient être terminées le plus tôt possible.

- Cette exigence fait habituellement partie de l'examen pour l'autorisation de mise en marché

3. S'assurer que les matières premières non radioactives fabriquées à l'interne sont accompagnées de documents types de production, comprenant les spécifications, les détails de leur méthode de fabrication et des contrôles utilisés pour s'assurer qu'elles conviennent à leur utilisation.

- Cette exigence fait habituellement partie de l'examen pour l'autorisation de mise en marché

Contrôle de la fabrication

C.02.011 et C.02.012

1. Procéder à des vérifications de rendement et à des bilans comparatifs des quantités aux étapes appropriées du procédé pour s'assurer que les rendements cadrent avec les limites acceptables.
 - Cet énoncé ne s'applique pas aux produits radiopharmaceutiques ni aux générateurs de radionucléides, lorsque les constituants radioactifs se désintègrent avec le temps à un taux qui rend la vérification de rendement et les bilans comparatifs peu réalistes
2. S'assurer que tous les récipients blindés sont identifiés par le nom du contenu et le numéro de lot ou lot de fabrication en tout temps pendant le traitement.
3. S'assurer que la formule type d'une drogue radiopharmaceutique emballée comporte également, pour chaque produit, taille et type d'emballage :
 - l'activité spécifique et/ou la concentration radioactive (au moment de l'étalonnage)
 - le volume total et la radioactivité dans le contenant final
 - le type de blindage

Service du contrôle de la qualité

C.02.013 à C.02.015

1. S'assurer que la personne (ou son substitut autorisé) qui prend les décisions concernant la libération d'un lot spécifique d'une matière première, d'un matériel d'emballage ou d'une drogue de l'annexe C emballée est différente de celle qui fabrique, emballe/étiquette ou vend ce lot.
2. Garder tous les produits finis en quarantaine et identifiés comme tels, jusqu'à leur libération par le service de contrôle de la qualité.
 - Lorsque des essais de stérilité et/ou d'endotoxines sont réalisés sur des lots spécifiques de produits radiopharmaceutiques à courte durée de vie, ces lots peuvent être libérés avant la fin des essais (à condition que ces essais soient complétés le plus tôt possible)
3. S'assurer que les produits radiopharmaceutiques sont entreposés, transportés et manipulés dans le strict respect de l'autorisation de mise en marché et des autres lignes directrices fédérales applicables.
4. S'assurer qu'une procédure est en place décrivant les mesures à prendre dans l'éventualité où les résultats d'analyses obtenus ne sont pas satisfaisants ou

conformes aux spécifications pour des lots de fabrication qui ont été libérés avant d'avoir terminé les analyses.

- La procédure doit comprendre des dispositions permettant à la personne autorisée de faire rapport à l'autorité réglementaire appropriée

Analyse du matériel d'emballage

C.02.016 et C.02.017

1. Effectuer une évaluation complète des risques encourus, y compris de tout effet délétère possible sur l'intégrité du produit, avant d'autoriser la réutilisation du blindage de plomb.

- S'assurer que des dispositions précises sont prévues dans l'autorisation de mise en marché

2. Effectuer des études de compatibilité sur tout matériel qui entre en contact direct avec la drogue.

- Par exemple, les flacons et les bouchons destinés aux drogues sans radionucléide entraîneur

Analyse du produit fini

C.02.018 et C.02.019

1. S'assurer que les spécifications écrites comprennent la description de la drogue sous forme posologique, laquelle inclut toutes les propriétés et qualités (par exemple, radioactivité totale, activité spécifique ou concentration radioactive), ainsi que les tolérances.

- Inclure une description de tous les essais ou toutes les analyses utilisés pour déterminer ces propriétés et attributs (suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par le personnel qualifié)
- S'assurer que les analyses comprennent la surveillance de l'éluat du générateur

2. Effectuer des tests de stérilité et/ou d'endotoxine sur des lots de fabrication de produits radiopharmaceutiques à courte durée de vie conformément aux spécifications du produit fini.

- Ces lots peuvent être libérés avant que les tests de stérilité et/ou d'endotoxine soient terminés, à condition qu'à la fois :
 - le processus global ait été validé à l'avance
 - les tests soient terminés le plus tôt possible

3. Analyser les lots de fabrication de produits radiopharmaceutiques contenant des radionucléides de longue demi-vie pour tous les paramètres d'essai ou d'analyse avant leur libération (si le temps le permet) pour s'assurer qu'ils sont conformes aux spécifications du produit fini.

Produits radiopharmaceutiques et générateurs de radionucléides dont la durée de vie utile ne dépasse pas 30 jours

1. Des exemptions en matière d'analyses de confirmation et d'analyses d'identité s'appliquent à l'emballleur-étiqueteur, au distributeur ou à l'importateur de produits radiopharmaceutiques et de générateurs de radionucléides dont la durée de vie utile n'excède pas 30 jours. Ces exemptions s'appliquent si l'emballleur-étiqueteur, le distributeur ou l'importateur a la preuve que la drogue a été à la fois :

- analysée en fonction des spécifications établies à son égard
- elle n'a pas été transportée ou entreposée dans des conditions pouvant nuire à sa qualité

2. Les produits radiopharmaceutiques et les générateurs de radionucléides importés dont la durée de vie utile ne dépasse pas 30 jours peuvent être expédiés directement au point d'utilisation (comme les services de médecine nucléaire). Le transport direct facilite l'accessibilité à ces produits radiopharmaceutiques et à ces générateurs de radionucléides. Il permet également de réduire au minimum le risque d'exposition potentielle en maintenant la chaîne de distribution la plus simple possible.

3. Toutefois, avant d'importer le médicament, l'importateur doit :

- recevoir et examiner la documentation démontrant que la drogue est conforme aux spécifications de la drogue
- mettre en place des mesures pour s'assurer que toutes les exigences du *Règlement sur les aliments et drogues* (Règlement) pour l'importation de la drogue sont respectées
 - identifier les rôles et les responsabilités et avoir conclu des ententes sur la qualité appropriées entre toutes les parties, y compris le manufacturier étranger, l'importateur et le destinataire du produit

Pour obtenir des renseignements sur les ententes sur la qualité, consultez :

- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#), section C.02.012

4. L'importateur doit libérer le produit avant qu'il ne soit administré au patient. La libération du produit, ainsi que certaines autres activités (par exemple, l'examen et l'approbation des spécifications, l'expédition, l'entreposage et d'autres documents) peuvent être effectuées à distance par l'importateur.

5. Dans certains cas, l'Agence des services frontaliers du Canada (ASFC) renverra un envoi à Santé Canada pour vérifier si les exigences d'importation sont respectées. Nous recommandons que les envois directs soient accompagnés des renseignements suivants :

- Une déclaration indiquant que l'importateur expédie directement au point d'utilisation et non à l'entrepôt de l'importateur
- La facture qui comprend le numéro de licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP) de l'importateur
- Une copie de la LEPP de l'importateur

Pour en savoir plus sur l'importation de produits de santé au Canada, consultez :

- [GUI-0117 : Importer et exporter des produits de santé à des fins commerciales](#)

Dossiers

C.02.020 à C.02.024

1. Pour chaque drogue visée à l'annexe C qui est importée, des sommaires détaillés de l'autorisation de mise en marché pour les procédures courantes de fabrication, d'emballage/étiquetage et d'analyses doivent être conservés au Canada.

Échantillons

C.02.025 et C.02.026

1. Les fabricants de drogues doivent conserver un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication d'une matière première radioactive entrant dans la fabrication de cette drogue pendant une période de 3 mois après la dernière utilisation de ce lot ou lot de fabrication dans la fabrication de la drogue (à moins d'indications contraires sur la LEPP du fabricant).

- Les conditions permettant de spécifier la conservation des échantillons de matières premières sur la LEPP peuvent être liées notamment à une demi-vie physique courte, de très petites quantités de matières premières et des expositions à une quantité excessive de radiation résultant du processus de conservation
- Ces considérations doivent normalement faire l'objet d'une demande écrite au moment d'autoriser la mise en marché d'un produit en particulier et être basées sur des justifications appropriées

2. Les distributeurs (visés à l'alinéa C.01A.003b)) et les importateurs d'une trousse doivent conserver au Canada un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de la trousse emballée/étiquetée pendant au moins 1 an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la trousse.

- À moins d'indications contraires sur la LEPP du distributeur ou de l'importateur

Stabilité

C.02.027 et C.02.028

1. Produire des données sur la stabilité d'une drogue avant sa mise en marché et avant que des modifications importantes susceptibles de modifier la durée de conservation du produit ne soient apportées à la formulation, aux procédés de fabrication ou au matériel d'emballage.

2. Toute modification significative dans la source du radionucléide ou les constituants de l'emballage nécessitera une nouvelle évaluation de la stabilité.

- Établir la durée de conservation des trousse non reconstituées à partir de la date et de l'heure de leur fabrication
- Établir la durée de conservation des produits radiopharmaceutiques ou des générateurs à partir de la date et de l'heure de fabrication ou d'étalonnage
- Établir la durée de conservation des trousse reconstituées à partir du radiomarquage ou de l'étalonnage
- S'assurer que le protocole de stabilité est conçu de façon à ce que les données tiennent compte au moins de l'activité spécifique la plus élevée, de la radioactivité totale ou de la concentration radioactive destinée à être utilisée dans la préparation du produit radiopharmaceutique
 - Cette conception suppose que la stabilité des échantillons des conditions intermédiaires est représentée
- Démontrer la stabilité des trousse reconstituées en effectuant une reconstitution dans des conditions extrêmes et en effectuant des analyses de la pureté/impureté radiochimique, du pH et de l'apparence, au moment de la reconstitution et à l'expiration de la drogue reconstituée
 - Si la drogue reconstituée doit être transvidée dans un récipient secondaire ou dans une seringue pour entreposage ou distribution, la stabilité et/ou la compatibilité dans ce récipient ou seringue doit être validée

3. Si une drogue est transvidée dans un second récipient, démontrer la stabilité pour la durée d'entreposage dans ce récipient.

- Déterminer la stabilité de la forme posologique dans son emballage final

4. S'assurer de la disponibilité des données sur la stabilité confirmant la durée de conservation indiquée sur l'étiquette du produit dans son récipient final.

5. Veiller à ce que des données sur la stabilité soient disponibles pour les produits radiopharmaceutiques fournis dans des fioles multidose afin de démontrer que des

pénétrations multiples de la fiole ne compromettent pas la stabilité de la drogue jusqu'à sa durée de conservation indiquée sur l'étiquette du produit.

Remarque : Ces exigences de stabilité sont assujetties à l'autorisation de mise en marché.

Produits stériles

C.02.029

1. Fabriquer les produits radiopharmaceutiques dans des systèmes aseptiques qualifiés qui assurent un environnement de classe A, comme des hottes à écoulement unidirectionnel (flux laminaire) ou des boîtes à gants à confinement total.

2. Les activités exécutées dans les aires ou systèmes aseptiques peuvent comprendre :

- l'ajout aseptique d'un diluant stérile à une fiole stérile à l'aide d'une seringue
- le raccordement aseptique de composantes et d'appareils stériles, comme :
 - relier une seringue stérile ou un dispositif de filtration stérile à une aiguille stérile
 - insérer une aiguille stérile dans une fiole à travers un bouchon aseptisé et toute pénétration à l'intérieur d'un système de fermeture de contenant scellé ou création d'une ouverture dans un tel système après remplissage, comme dans le cas de certaines techniques d'échantillonnage post-remplissage

3. S'assurer que la vitesse de l'air dans les aires aseptiques (par exemple, les hottes à flux laminaire) est suffisante pour chasser les particules solides de l'aire de remplissage et de fermeture :

- Dans la mesure du possible, s'assurer que la configuration de l'équipement ne perturbe pas le flux laminaire
- Séparer les différentes aires de fabrication par des barrières physiques dans la mesure du possible et les compléter par des barrières physiques partielles (par exemple, des rideaux d'air), au besoin

4. Exécuter la synthèse radiochimique et la purification par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) dans une cellule chaude avec un environnement de classe B ou C :

- La cellule chaude devrait démontrer un niveau élevé de propreté de l'air par l'utilisation de filtres pour l'alimentation de l'air et être placée dans une pièce avec conditions de l'air de classe C, au minimum
- Toutes les activités aseptiques doivent être effectuées dans un environnement de classe A

5. Prendre des mesures supplémentaires pour réduire la contamination au minimum dans les cas où la stérilisation terminale à la vapeur n'est pas possible ou pratique (en raison de la courte demi-vie physique du radionucléide ou de l'instabilité thermique de la drogue). Les mesures peuvent comprendre l'utilisation de systèmes de fabrication fermés et la filtration stérile.

- Valider l'équivalence de ces mesures et s'assurer que les opérations de remplissage subséquentes (ou toute autre opération impliquant l'ouverture ou une introduction dans des récipients fermés stériles) sont effectuées dans des conditions aseptiques

Sigles, abréviations et acronymes

BPF : bonnes pratiques de fabrication

Bq : becquerel

CCSN : Commission canadienne de sûreté nucléaire

Ci : curie

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

GBq : gigabecquerel

MBq : mégabecquerel

mCi : millicurie

PREP : produit radiopharmaceutique émetteur de positrons

TEP : tomographie par émission de positrons

Définitions

Ces définitions expliquent la façon dont les termes sont utilisés dans le présent document. Elles s'appliquent aux termes utilisés dans la présente annexe et peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes. Les définitions citées dans d'autres documents sont indiquées entre parenthèses à la fin de la définition. Si une définition entre en contradiction avec celle de la *Loi sur les aliments et drogues* (Loi) ou du *Règlement sur les aliments et drogues* (Règlement), la définition de la Loi ou du Règlement prévaut.

D'autres définitions applicables sont fournies dans le document [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#).

Activité spécifique : Quantité de radioactivité par unité de masse ou par mole (tel que mCi/mg, MBq/mg, mCi/mole ou Mbq/mole).

Boîte à gants à confinement total : Série d'enceintes totalement fermées, maintenues à pression négative, et dont le rôle principal est de servir d'espace de travail stérile avec des matières radioactives.

Cellule chaude : Postes de travail blindés destinés à la fabrication et la manipulation de matières radioactives. Les cellules chaudes ne sont pas nécessairement conçues comme un isolateur. (PIC/S)

Concentration radioactive : Quantité de radioactivité par unité de volume, telle que mCi/mL ou Mbq/mL.

Constituant : Unité d'une drogue, autre qu'un radionucléide, emballée séparément dans une trousse; ou soit d'une fiole vide ou d'un autre article accessoire dans une trousse. (C.03.205)

Contamination croisée : Contamination d'une drogue, d'une matière première ou d'un produit intermédiaire en vrac avec une autre drogue, matière première ou un autre produit intermédiaire en vrac. Dans les établissements multiproduits, un risque potentiel de contamination croisée existe durant toute la fabrication.

Demi-vie : Temps durant lequel la radioactivité initiale d'un radionucléide est réduite de moitié.

Drogue : Drogue qui figure à l'annexe C de la Loi qui est sous forme posologique ou une drogue qui est un ingrédient actif d'origine biologique pouvant être utilisé dans la préparation d'une drogue inscrite dans cette annexe. (C.03.001)

Entraîneur : Élément stable ajouté, en quantités décelables, à un radionucléide du même élément, habituellement pour faciliter le traitement du radionucléide.

Étalonneur de dose de radionucléide : Dispositif permettant de mesurer la

radioactivité d'un échantillon radioactif en becquerels (Bq) ou en curies (Ci).

Formule type : Document ou ensemble de documents spécifiant la nature et la quantité des matières premières, leur radioactivité et le matériel d'emballage. Ce document ou ensemble de documents comporte la description détaillée des procédures et des précautions à prendre pour produire une quantité spécifiée de produit fini, ainsi que les instructions de fabrication, y compris les contrôles à effectuer en cours de fabrication.

Générateur de radionucléides : Dispositif contenant un élément mère radioactif et un élément de filiation, absorbés sur une colonne échangeuse d'ions, ou dissous dans un solvant approprié dans un appareil d'extraction liquide-liquide, où l'élément de filiation est séparé de l'élément mère par élution sur la colonne échangeuse d'ions ou par extraction au solvant. (C.03.001)

Produit pharmaceutique : Toute drogue non visée aux annexes C ou D de la Loi. (C.01A.001)

Produit radiopharmaceutique : Drogue qui présente une désintégration spontanée du noyau instable avec émission de particules nucléaires ou de photons. (C.03.201)

Pureté radiochimique : Mesure dans laquelle une drogue est exempte de produits chimiques radioactifs indésirables ou adultérants, conformément aux spécifications.

Pureté radionucléidique : Mesure dans laquelle une drogue radioisotope est exempte de radionucléides indésirables ou adultérants (conformément aux spécifications) et exprimée en pourcentage de radioactivité du radionucléide spécifié en rapport avec la radioactivité totale de la source.

Radioactivité totale : Quantité de radioactivité du volume total d'une préparation reconstituée ou volume total d'un éluat ou d'une solution, exprimée en mCi ou en MBq).

Radioactivité : Nombre de désintégrations par unité de temps indiqué en becquerels (Bq) ou en curies (Ci).

Radionucléide : Atome instable qui se transformera spontanément en émettant des particules sous-atomiques et/ou des photons d'énergie.

Récipient multidoses : Récipient qui permet le retrait de parties successives du contenu sans modification du dosage, de la qualité ou de la pureté de la portion restante dans le cas d'articles destinés exclusivement à un usage parentéral.

Réservé : Installation ou pièce d'équipement utilisée uniquement pour la fabrication d'un produit particulier ou d'un groupe de produits étroitement apparentés.

Sans entraîneur ajouté : Indique l'état d'un échantillon de radionucléide dans lequel aucun atome stable d'un même élément n'a été ajouté volontairement.

Système aseptique : Ensemble d'équipement doté de contrôles et de procédures connexes servant à créer un environnement stérile exempt d'organismes ou de particules contaminants.

Trousse : Emballage destiné à la préparation de produits radiopharmaceutiques, qui contient une ou plusieurs unités de drogues, autres que des radionucléides, conditionnées séparément, et qui peut contenir des fioles vides ou autres articles accessoires. (C.03.205)

Références

Législation

- [Loi sur les aliments et drogues](#)
- [Règlement sur les aliments et drogues](#)

Documents d'orientation sur les BPF de Santé Canada

- [Annexe 1 des Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – Fabrication de médicaments stériles \(GUI-0119\)](#)
- [Annexe 3B aux Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication – Produits radiopharmaceutiques émetteurs de positrons \(GUI-0071\)](#)
- [Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)
- [Document d'orientation sur les licences d'établissement de produits pharmaceutiques \(GUI-0002\)](#)
- [Importer et exporter des produits de santé à des fins commerciales \(GUI-0117\)](#)

Documents d'orientation internationaux (en anglais seulement)

- [International Atomic Energy Agency and World Health Organization guideline on good manufacturing practices for radiopharmaceutical products](#)
- [Guide for good manufacturing practice for medicinal products – Annex 3 – Manufacture of radiopharmaceuticals \(Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme \(PIC/S\)\)](#)
- [Guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use: Annex 3: Manufacture of radiopharmaceuticals \(Commission européenne\)](#)

Documents connexes

- [Commission canadienne de sûreté nucléaire \(CCSN\)](#)
- [GD-52 : Guide de conception des laboratoires de substances nucléaires et des salles de médecine nucléaire \(CCSN\)](#)