

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GalliaPharm, 0,74–1,85 GBq, radionuklidigeneraattori

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Radionuklidigeneraattori sisältää germaniumia (^{68}Ge) emonuklidina, joka hajoaa tytärnuklidi galliumiksi (^{68}Ga). Germanium (^{68}Ge), jota käytetään ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -) generaattorin tuottamiseen, ei sisällä kantaja-aineita. Germaniumista (^{68}Ge) ja gammasäteilyä emittoivista epäpuhtauksista johtuen kokonaisradioaktiivisuus on enintään 0,001 %.

GalliaPharm 0,74–1,85 GBq -radionuklidigeneraattori on järjestelmä gallium- (^{68}Ga)-kloridiliuoksen eluoimiseksi radioleimaukseen Ph. Eur. 2464:n mukaisesti. Tämä liuos eluoidaan kolonnista, johon galliumin (^{68}Ga)- emonuklidi germanium (^{68}Ge) on kiinnitetty. Järjestelmä on suojattu. Yhteenveto sekä emo- että tytärnuklidin fyysisistä ominaisuuksista esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Germaniumin (^{68}Ge) ja galliumin (^{68}Ga) fyysiset ominaisuudet

	Fyysiset ominaisuudet:	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Puoliintumisaika	270,95 päivää	67,71 minuuttia
Fysikaalisen hajoamisen tyyppi	Elektronisieppaus	Positroniemissio
Röntgensäde	9,225 keV (13,1 %) 9,252 keV (25,7 %) 10,26 keV (1,64 %) 10,264 keV (3,2 %) 10,366 keV (0,03 %)	8,616 keV (1,37 %) 8,639 keV (2,69 %) 9,57 keV (0,55 %)
Gammasäde		511 keV (178,28 %) 578,55 keV (0,03 %) 805,83 keV (0,09 %) 1.077,34 keV (3,22 %) 1.260,97 keV (0,09 %) 1.883,16 keV (0,14 %)
beta+		Energia Enim. energia 352,60 keV 821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV 1.899,01 keV (87,94 %)
Tiedot NuDat-tietokannasta (www.nndc.bnl.gov)		

5 ml eluaattia sisältää enintään 1850 MBq:n annoksen ^{68}Ga :ta ja 18,5 kBq:n annoksen ^{68}Ge :tä (0,001 %:n läpäisy eluaatissa). Tämä vastaa 1,2 ng galliumia ja 0,07 ng germaniumia.

Generaattorista kullakin hetkellä eluoitavissa oleva Ph. Eur. mukaisen gallium- (^{68}Ga)-kloridiliuoksen määrä radioleimausta varten riippuu germaniumin (^{68}Ge) määrästä, käytetyn

eluentin määrästä (yleensä 5 ml) ja edellisestä eluinnista kuluneesta ajasta. Jos emonuklidi ja tytärnuklidi ovat tasapainossa, yli 60 % saatavana olevasta galliumista (⁶⁸Ga) voidaan eluoida.

Taulukko 2 sisältää yhteenvedon aktiivisuudesta generaattorissa sekä eluinnista saadusta aktiivisuudesta kestoajan alussa ja lopussa.

Taulukko 2: aktiivisuus generaattorissa sekä eluinnista saatu aktiivisuus

Voimakkuus	Aktiivisuus generaattorin sisällä kestoajan alussa	Aktiivisuus generaattorin sisällä kestoajan lopussa	Eluoitu aktiivisuus kestoajan alussa*	Eluoitu aktiivisuus kestoajan lopussa*
0,74 GBq	0,74 GBq ± 10 %	0,3 GBq ± 10 %	NLT 0,45 GBq	NLT 0,18 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq ± 10 %	0,4 GBq ± 10 %	NLT 0,67 GBq	NLT 0,24 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq ± 10 %	0,6 GBq ± 10 %	NLT 0,89 GBq	NLT 0,36 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq ± 10 %	0,7 GBq ± 10 %	NLT 1,11 GBq	NLT 0,42 GBq

*NLT = ei alle (not less than) * tasapainossa*

Tarkempia tietoja ja esimerkkejä kulloinkin eluoitavissa olevista aktiivisuuksista on annettu kohdassa 12.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Radionuklidigeneraattori

Generaattori on ruostumattomasta teräksestä valmistettu kotelo, jossa on kaksi kädensijaa sekä syöttö- ja poistoaukko. Eluointiin tarkoitettu liuos liitetään syöttöaukkoon, ja eluaatti kerätään poistoaukolla tai siirretään suoraan synteesilaitteeseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi suoraan potilaille.

Radionuklidigeneraattorista (gallium-[⁶⁸Ga]-kloridiliuos) saatu eluaatti on tarkoitettu käytettäväksi seuraavasti: sillä radioleimataan *in vitro* tiettyjä kantajamolekyylejä, jotka on kehitetty ja hyväksytty tällaisella liuksella leimattaviksi ja käytettäväksi positroniemissiotomografia (PET) -kuvantamiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää ainoastaan isotooppilääketieteen yksiköissä ja vain asiantuntijat, joilla on kokemusta radioleimauksesta *in vitro*, saavat käsitellä sitä.

Annostus

Eluaatin (gallium-[⁶⁸Ga]-kloridiliuos) määrä, joka radioleimaukseen vaaditaan sekä ⁶⁸Ga-leimatun lääkevalmisteen määrä, joka sitten annetaan, riippuu radioleimauksesta ja sen käyttötarkoituksesta. Ks. kyseisen radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenveto/pakkausseloste.

Pediatriset potilaat

Ks. ^{68}Ga -leimatun lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta lisätietoja sen käytöstä pediatrisille potilaille.

Antotapa

Gallium- (^{68}Ga) -kloridiliuosta ei ole tarkoitettu käytettäväksi suoraan potilaille, vaan sitä käytetään erilaisten kantajamolekyyliden radioleimaukseen *in vitro*. Lopullisen lääkevalmisteen antoreittiä noudatetaan.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon *ex tempore* ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Älä anna gallium- (^{68}Ga) -kloridiliuosta suoraan potilaalle.

^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden käyttö on vasta-aiheista tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tietoja vasta-aiheista, jotka koskevat tiettyjä ^{68}Ga -leimattuja lääkevalmisteita, jotka valmistellaan radioleimaamalla gallium- (^{68}Ga) -kloridiliuoksella, saa kyseisen radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gallium- (^{68}Ga) -kloridiliuosta ei ole tarkoitettu annettavaksi suoraan potilaille, vaan sitä käytetään erilaisten kantajamolekyyliden radioleimaukseen *in vitro*.

Yksilöllinen riskien ja hyötyjen arviointi

Säteilyaltistus on perusteltava potilaskohtaisesti siitä saatavilla mahdollisilla hyödyillä. Käytetyn aktiivisuuspitoisuuden on jokaisessa tapauksessa oltava alhaisin mahdollinen, jolla saadaan tarvittavat tiedot.

Yleiset varoitukset

Tietoa ^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden käyttöä koskevista erityisistä varoituksista ja varoimista saa radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gallium- (^{68}Ga) -kloridiliuokselle ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, koska se on tarkoitettu lääkevalmisteiden radioleimaamiseen.

Tietoa ^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa saa radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Kun radioaktiivisia lääkevalmisteita aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on selvitettävä aina ennen lääkkeen antoa. Jos kuukautiset ovat jääneet pois, naisen oletetaan olevan raskaana, kunnes toisin todetaan. Jos raskauden mahdollisuudesta ollaan epävarmoja (kuukautiset jääneet välistä, epäsäännölliset kuukautiset jne.), potilaalle on ehdotettava vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on).

Raskaus

Raskaana oleville naisille tehtyjen radionukliditoimenpiteiden aikana myös sikiö altistuu säteilylle. Tästä johtuen raskauden aikana saa tehdä vain välttämättömiä tutkimuksia, joiden mahdollinen hyöty on huomattavasti suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva vaara.

Imetys

Ennen radioaktiivisen lääkevalmisteen antoa imettävälle äidille on harkittava, voitaisiinko tutkimusta kohtuudella siirtää siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen. Jos valmisteen antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä, ja lypsetty maito on hävitettävä.

Lisätietoa ⁶⁸Ga-leimattujen lääkevalmisteiden käytöstä raskauden ja imetyksen aikana saa radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Hedelmällisyys

Lisätietoa ⁶⁸Ga-leimattujen lääkevalmisteiden käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen saa radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

⁶⁸Ga-leimattujen lääkevalmisteiden vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on määritetty radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa/pakkausselosteesta.

4.8 Haittavaikutukset

⁶⁸Ga-leimatun lääkevalmisteen käytöstä aiheutuvat mahdolliset haittavaikutukset riippuvat kyseisestä käytetystä lääkevalmisteesta. Nämä tiedot saa kyseisen radioleimattavan lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vahingossa annettu eluaatti, jossa on 0,1 mol/l vetykloridihappoa, saattaa aiheuttaa paikallista laskimoärsytystä ja laskimon viereen annetun injektion yhteydessä kuduskuolion. Katetri tai kyseinen alue on huudeltava isotonisella suolaliuksella.

Vapaasta ^{68}Ga :sta ei ole odotettavissa toksisia vaikutuksia eluaatin tahattoman annostelun jälkeen. Annettu vapaa ^{68}Ga hajoaa lähes kokonaan stabiiliksi ^{68}Zn :ksi lyhyen ajan kuluessa (97 % hajoaa 6 tunnin kuluessa). Tänä aikana ^{68}Ga kerääntyy pääasiassa vereen/plasmaan (transferriniin sitoutuneena) ja virtsaan. Potilaan nesteytyksestä on huolehdittava, jotta ^{68}Ga :n poistuminen nopeutuu ja tehostettua diureesia ja virtsarakon tiheää tyhjentämistä suositellaan. Ihmisen säteilyannos voidaan arvioida kohdassa 11 annettujen tietojen avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V09X.

Ennen annostelua generaattorin eluaatilla radioleimattujen ^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden farmakodynaamiikka riippuu leimattavan lääkevalmisteiden tyypistä. Ks. radioleimattavan lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedo/pakkausseloste.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset GalliaPharmin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa perustuen merkittävän terapeuttisen edun puutteeseen olemassa oleviin hoitoihin verrattuna (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Tämä vapautus ei kuitenkaan koske mitään valmisteiden diagnostista tai terapeuttista käyttöä silloin, kun se on yhdistettynä kantajamolekyylisiin.

5.2 Farmakokinetiikka

Gallium- (^{68}Ga)-kloridiliuosta ei ole tarkoitettu käytettäväksi suoraan potilaille, vaan sitä käytetään erilaisten kantajamolekyylisen radioleimauksen *in vitro*. Tästä johtuen ^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikka riippuu leimattavan lääkevalmisteiden tyypistä. Vaikka gallium- (^{68}Ga)-kloridiliuosta ei ole tarkoitettu käytettäväksi suoraan potilaille, sen farmakokinetiikkaa on tutkittu rotilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gallium- (^{68}Ga)-kloridiliuksella radioleimattujen ^{68}Ga -leimattujen lääkevalmisteiden toksikologiset ominaisuudet riippuvat radioleimattavan lääkevalmisteiden ominaisuuksista.

5 ml GalliaPharm-eluaattia sisältää enintään 1850 MBq:n annoksen ^{68}Ga :ta ja 18,5 kBq:n annoksen ^{68}Ge :tä (0,001 %:n läpäisy). Tämä vastaa 1,2 ng galliumia ja 0,07 ng germaniumia.

Toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kun laskimoon annettiin galliumlaktaattina yksi 20–38 mg:n Ga/kg annos rotille tai 15–35 mg:n Ga/kg annos kaneille, kuolemia ei havaittu. Annosta, jonka yhteydessä toksisuutta ei ilmene toistuvan altistuksen jälkeen ei ole määritetty, mutta LD₅₀ on 67,5 mg Ga/kg rotille ja 80 mg Ga/kg hiirille, kun galliumnitraattia on annettu päivittäin 10 päivän ajan. Tämä lääkevalmiste ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön.

Farmakokinetiikkatutkimus rotilla on osoittanut, että rottien kohdalla laskimonsisäisen annostelun jälkeen gallium-(^{68}Ga)-kloridi poistuu hitaasti verestä, sen biologisen puoliintumisajan ollessa 188 h urosrotilla ja 254 h naarasrotilla. Tämä johtuu siitä, että vapaa Ga^{3+} käyttäytyy samankaltaisesti kuin Fe^{3+} . Koska ^{68}Ga :n biologinen puoliintumisaika on kuitenkin paljon pidempi kuin fysikaalinen puoliintumisaika (67,71 min), 188 tunnin tai 254 tunnin kuluttua lähes kaikki ^{68}Ga on jo hajonnut ei-aktiiviseksi ^{68}Zn :ksi. Esimerkiksi noin 6 tunnin kuluessa 97 % alkuperäisestä ^{68}Ga :sta on hajonnut.

^{68}Ga erittyy pääasiassa virtsaan, maksaan ja munuaisiin jää hieman. Verta, plasmaa ja virtsaa lukuun ottamatta elimet, joiden ^{68}Ga -radioaktiivisuus on korkein, ovat maksa (1,5 % injektoidusta määrästä grammaa kohden naarasrotilla ja 0,8 % injektoidusta määrästä grammaa kohden urosrotilla 60 minuutin jälkeen) sekä keuhkot, perna ja luu (0,8–1,1 % injektoidusta määrästä grammaa kohden naarasrotilla ja 0,5 % injektoidusta määrästä grammaa kohden urosrotilla 60 minuutin jälkeen). Naarasrotilla ^{68}Ga -radioaktiivisuus sukuelimissä, ts. kohdussa ja munasarjoissa, vastaa keuhkoissa havaittua (1,1–1,3 % injektoidusta määrästä grammaa kohden). Urosrotilla ^{68}Ga -radioaktiivisuus kiveksissä on erittäin alhainen (aina ≤ 2 % injektoidusta määrästä grammaa kohden).

^{68}Ge -läpäisystä aiheutuva radioaktiivisuus on erittäin vähäistä rotilla, korkein ^{68}Ge radioaktiivisuus havaittiin virtsassa ja maksassa ($\leq 2 \times 10^{-4}$ % injektoidusta määrästä grammaa kohden, 5 min–3 h injektion jälkeen).

Naaras- ja urosrottien ^{68}Ga -tiedoista päätellen arvioitu vaikuttava annos 57 kilogrammaa painavalle naiselle on 0,0483 mSv/MBq ja 70 kilogrammaa painavalle miehelle 0,0338 mSv/MBq.

Teratogeenisiä vaikutuksia tai merkittävää toksisuutta emolle ei havaittu hamstereissa, joille annettiin laskimonsisäisesti 30 mg galliumia tai 40 mg germaniumia kiloa kohden tiineyden 8. päivänä.

Tämän valmisteen mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet:

- Kolonnin matriisi: Titaanidioksidi
- Liuos eluointia varten: Steriili ultrapuhdas 0,1 mol/l vetykloridihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metalliset epäpuhtaudet vaikuttavat hyvin herkästi kantajamolekyylien radioleimaukseen gallium-(⁶⁸Ga)-kloridilla.

On tärkeää, että kaikki lasiastiat, injektioneulat ja muut välineet, joita käytetään radioleimatun lääkevalmisteen valmistamiseen, on puhdistettu huolellisesti, jottei niissä olisi metallisia epäpuhtauksia. Metallisten epäpuhtauksien minimoimiseksi tulee käyttää vain sellaisia (esim. muita kuin metallisia) injektioneuloja, joiden on todettu kestävän laimeita happoja.

Päällystämättömien klorobutyylitulppien käyttöä eluointipulloissa ei suositella, sillä ne saattavat sisältää merkittävän määrän sinkkiä, jota hapan eluaatti irrottaa.

6.3 Kesto aika

Radionuklidigeneraattori: 12 kuukautta kalibrointipäivästä.

Kalibrointipäivä ja viimeinen käyttöpäivämäärä on ilmoitettu myyntipäällyksmerkinnöissä.

Gallium-(⁶⁸Ga)-kloridieluaatti: Käytä eluaatti välittömästi eluoinnin jälkeen.

6.4 Säilytys

Radionuklidigeneraattori: Säilytä alle 25 °C.

Radiofarmaseuttiset lääkkeet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä varten

Lasikolonne koostuu borosilikaattilasiputkesta (Ph. Eur. tyyppi I) ja PEEK (polyeetterieetteriketoni) -päätytulpista, jotka on kiinnitetty syöttö- ja poistoletkuihin HPLC-tyyppisillä käsin kiristettävillä liittimillä. Nämä letkut on liitetty kahteen liitoskappaleeseen jotka kulkevat GalliaPharm-generaattorin ulkokotelon läpi.

Kolonne sijaitsee lyijysuojuksen sisällä. Suojus on kiinnitetty ruostumattomasta teräksestä valmistettuun ulkokoteloon kahdella kädensijalla.

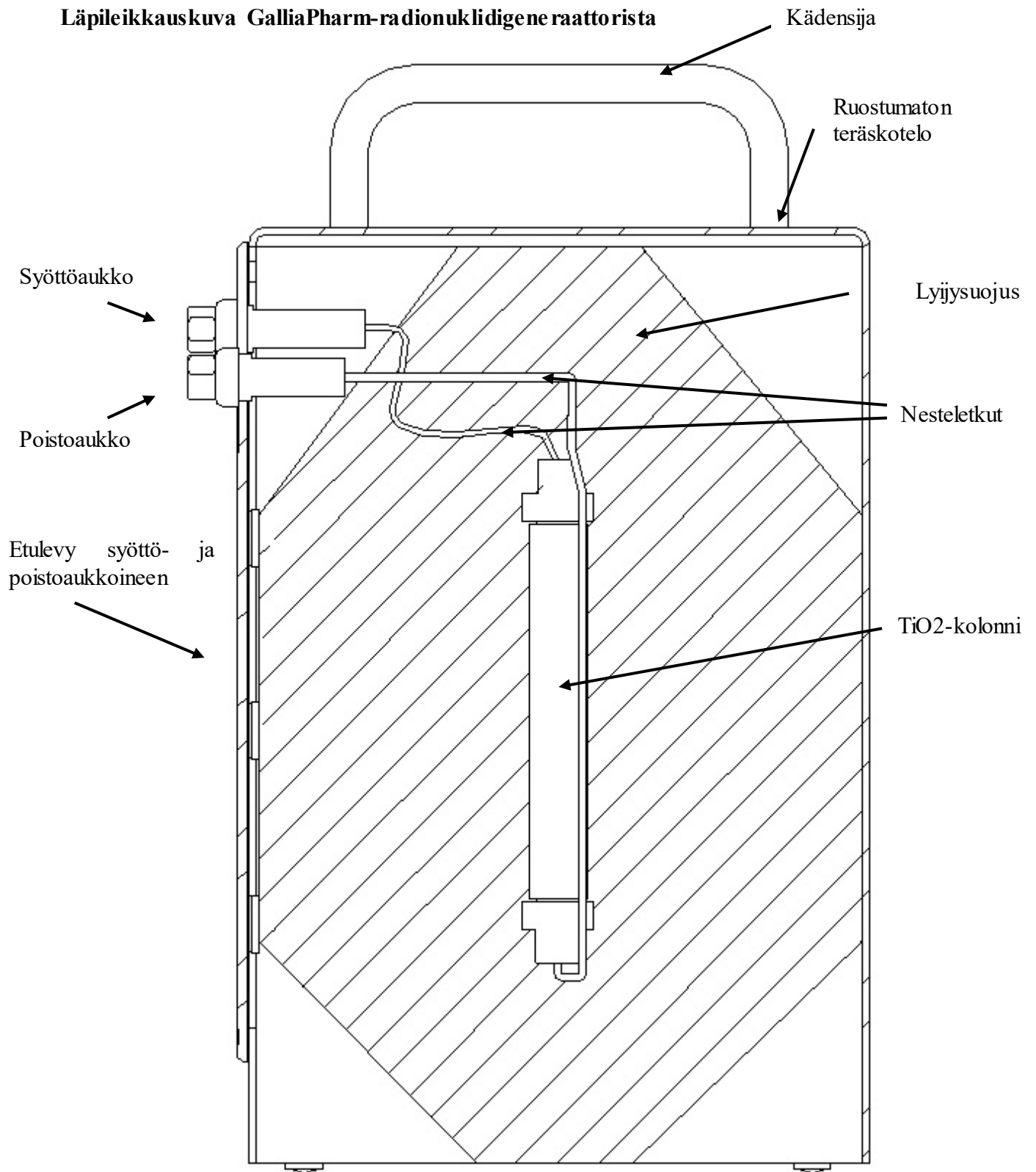
Generaattorin mukana toimitetut lisävarusteet:

1. 1 x PP-pussi, joka sisältää 250 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l hydrokloridihappoa (PP = polypropyleeni)
2. 1 x kanyyli ilmaussuodattimella (ABS = akrylonitriilibutadieenistyreeni/PE = polyetyleni)
3. 2 x sovitin 1/16" uros-LUER (PEEK)
4. 2 x letku 60 cm (PEEK)
5. 1 x letku 40 cm (PEEK)
6. 1 x letku 20 cm (PEEK)
7. 3 x käsin kiristettävä liitin 1/16" 10-32 (PEEK)
8. 1 x käsin kiristettävä liitin 1/16" M6 (PEEK)
9. 1 x monitiehana (TPX = polymetyylipenteeni/HDPE = korkeatiheyksinen polyeteeni)
10. 1 x uros-LUER liitoskappale (PP)

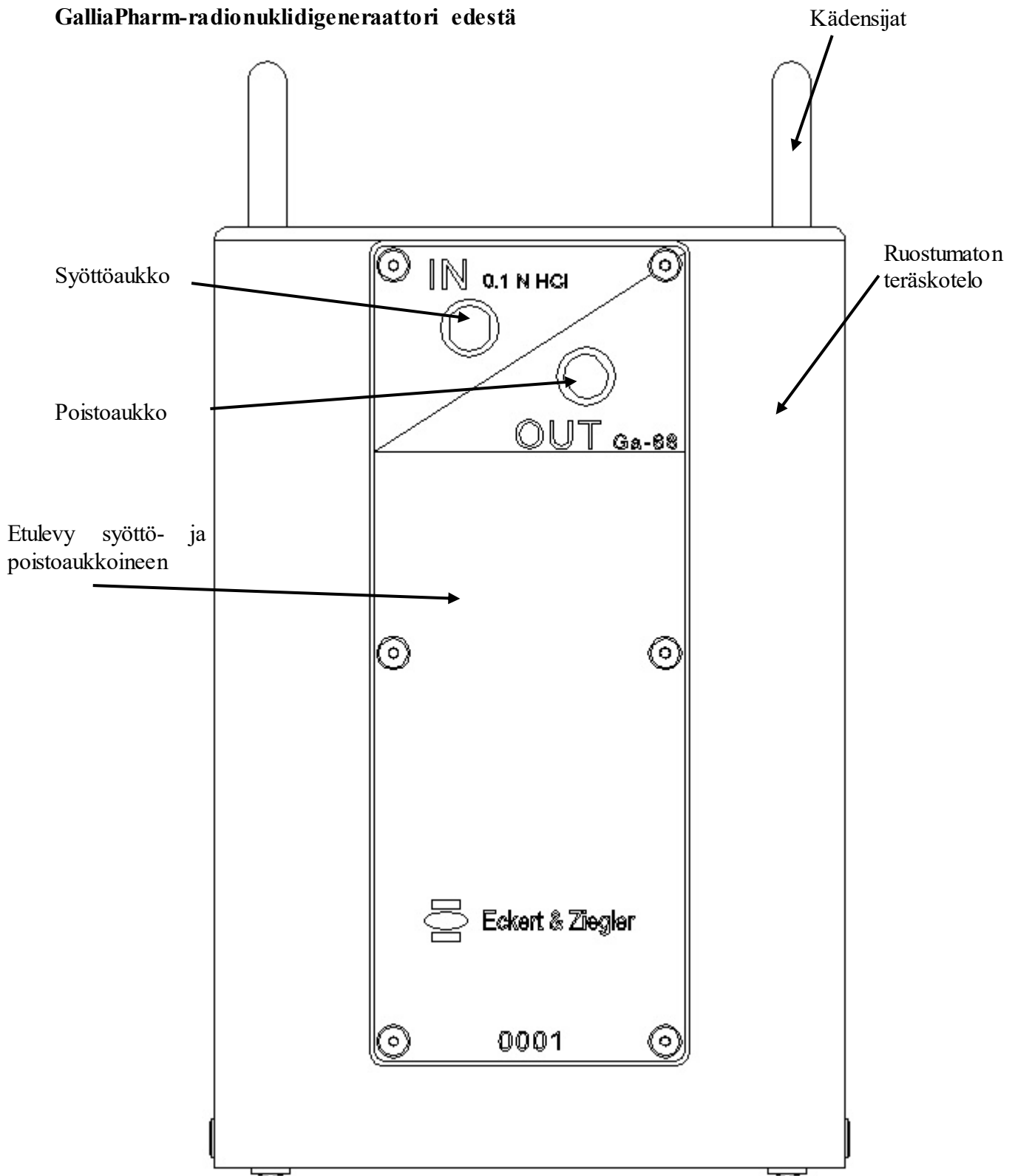
Pakkauskoost:

Radionuklidigeneraattorit toimitetaan seuraavin ⁶⁸Ge-aktiivisuusmäärin kalibrointipäivänä: 0,74 GBq; 1,11 GBq; 1,48 GBq; 1,85 GBq.

Läpileikkauskuva GalliaPharm-radionuklidigene raattorista



GalliaPharm-radionuklidigeneraattori edestä



Koko: 230 mm x 132 mm x 133 mm (K x L x S)

Paino: noin 14 kg

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset

Radioaktiivisia lääkkeitä saa vastaanottaa, käsitellä ja antaa potilaille vain valtuutettu henkilöstö tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Niiden vastaanotto, säilytys, käyttö, kuljetus ja hävitys ovat virallisten määräysten alaisia ja/tai niihin on saatava lupa toimivaltaiselta viranomaiselta.

Radiofarmaseuttiset lääkkeet on valmistettava tavalla, joka ottaa huomioon sekä säteilyturvallisuuden että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimenpiteitä on noudatettava.

Generaattoria ei saa purkaa mistään syystä, koska purkaminen saattaa vahingoittaa sisäisiä komponentteja ja aiheuttaa radioaktiivisen materiaalin vuodon. Lisäksi kotelon purkaminen paljastaa lyijysuojauksen käyttäjälle.

Lääkkeen anto on suoritettava niin, että lääkeaineen kontaminaatoriski ja käyttäjien säteilyaltistusriski ovat mahdollisimman vähäisiä. Riittävän suojauksen käyttö on pakollista.

Radiofarmaseuttisten lääkkeiden anto aiheuttaa ulkoisen säteilyn tai esim. virtsa- tai oksennusroiskeista aiheutuvan kontaminaation vuoksi vaaraa myös muille henkilöille. Tästä johtuen säteilyltä on aina suojauduttava kansallisten määräysten mukaisesti.

Generaattorissa jäljellä oleva aktiivisuus on arvioitava ennen hävittämistä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Mtnr 31367

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.01.2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.05.2023

11. DOSIMETRIA

Säteilyannos, jonka eri elimet saavat ⁶⁸Ga-leimatun lääkevalmisteen antamisesta laskimoon riippuu kyseisestä radioleimattavasta lääkevalmisteesta. Tietoa säteilyannoksesta kunkin lääkevalmisteen kohdalla radioleimatun valmisteen antamisen jälkeen saa kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.

Alla olevat dosimetriset taulukot 3 ja 4 on tarkoitettu avuksi arvioitaessa konjugoitumattoman ⁶⁸Ga:n osuutta säteilyannoksesta, joka seuraa ⁶⁸Ga-leimatun lääkevalmisteen annostelua tai jos gallium-(⁶⁸Ga)-kloridiliuosta on injektoitu laskimoon tahattomasti.

Arvioidut annokset perustuvat rotalla tehtyyn jakautumistutkimukseen ja ne laskettiin OLINDA-ohjelmistolla (Organ Level Internal Dose Assessment Code). Mittaukset tehtiin 5 minuutin, 30 minuutin, 60 minuutin, 120 minuutin ja 180 minuutin jälkeen.

Taulukko 3: Absorboitunut annos yhtä annettua aktiivisuusyksikköä kohti – tahaton anto naisilla

Absorboitunut annos annettua radioaktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)						
Elin	Aikuinen (57 kg)	15- vuotias (50 kg)	10- vuotias (30 kg)	5-vuotias (17 kg)	1-vuotias (10 kg)	Vastasynt ynyt (5 kg)
Lisämunuaiset	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Aivot	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Rinnat	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Sappirakon seinämä	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Ohutsuoli	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Mahalaukun seinämä	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Sydämen seinämä	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Munuaiset	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Maksa	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Keuhkot	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Lihakset	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Munasarjat	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Haima	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Punainen luuydin	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Osteogeeniset solut	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Iho	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Perna	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Kateenkorva	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Kilpirauhanen	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Virtsarakon seinämä	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Kohtu	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Koko keho	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Vaikuttava annos (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Taulukko 4: Absorboitunut annos yhtä annettua aktiivisuusyksikköä kohti – tahaton anto miehillä

Absorboitunut annos annettua radioaktiivisuusannosta kohti (mGy/MBq)						
Elin	Aikuinen (70 kg)	15- vuotias (50 kg)	10- vuotias (30 kg)	5-vuotias (17 kg)	1-vuotias (10 kg)	Vastasynt ynyt (5 kg)
Lisämunuaiset	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Aivot	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Rinnat	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Sappirakon seinämä	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Paksusuolen alaosan seinämä	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Ohutsuoli	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Mahalaukun seinämä	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Paksusuolen yläosan seinämä	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Sydämen seinämä	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Munuaiset	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Maksa	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Keuhkot	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Lihakset	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Haima	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Punainen luuydin	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Osteogeeniset solut	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Iho	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Perna	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Kivekset	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Kateenkorva	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Kilpirauhanen	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Virtsarakon seinämä	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Koko keho	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
Vaikuttava annos (mSv/MBq)	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

Vaikuttava annos, jos 250 MBq:n aktiivisuus on injektoitu laskimoon vahingossa, on 12,1 mSv:tä 57-kiloisella aikuisella naisella ja 8,45 mSv:tä 70-kiloisella aikuisella miehellä.

Alla oleva taulukko 5 sisältää gallium-(⁶⁸Ga)-sitraattia saaneiden potilaiden säteilyannoksia koskevia ICRP 53:stä saatuja tietoja, joiden avulla generaattorin eluaatin sitoutumattoman ⁶⁸galliumin tahattoman käytön jälkeinen jakautuminen voidaan arvioida, vaikka tiedot saatiinkin eri suoloja käyttämällä.

Taulukko 5: Absorboitunut annos yhtä aktiivisuusyksikköä kohti – tahaton gallium-⁶⁸Ga-sitraatin anto

Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)					
Elin	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Luun pinta	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Rinta	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Paksusuolen alaosan seinämä	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Ohutsuoli	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Mahalaukun seinämä	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Paksusuolen yläosan seinämä	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Munuaiset	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Maksa	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Keuhkot	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Haima	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Punainen luuydin	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Perna	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Kivekset	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Kilpirauhanen	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Virtsarakon seinämä	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Muu kudokset	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Vaikuttava annos (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Ulkoisen säteilyaltistus

(⁶⁸Ge/⁶⁸Ga)-radionuklidigeneraattorin keskimääräinen pinta- tai kosketussäteily on alle 0,14 µSv/h per MBq/⁶⁸Ge. Esimerkiksi 1,85 GBq:n generaattori saavuttaa enintään 260 µSv/h:n pinta-annoksen. Yleisesti suositellaan, että generaattoria säilytetään lisäsuojuksen sisällä käyttöhenkilökunnan saaman annoksen minimoimiseksi.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Steriliä ultrapuhdasta 0,1 mmol/l vetykloridihappoa sisältävän pakkauksen yleinen käsittely, letkun kiinnittäminen ja pakkauksen vaihtaminen, generaattorin eluointi ja muut toimenpiteet, jotka mahdollisesti altistavat GalliaPharmin ympäristölle, on tehtävä aseptista työskentelytekniikkaa noudattaen asianmukaisella tavalla puhtaassa ympäristössä voimassaolevan kansallisen lainsäädännön mukaisesti. Lisäksi kaikki nämä käsittelyvaiheet on suoritettava tiloissa, jotka vastaavat radioaktiivisten tuotteiden turvallisesta käsittelystä annettuja kansallisia määräyksiä.

Generaattorin poistaminen pakkauksesta

1. Tarkista ulompi kuljetuspakkaus kuljetusvaurioiden varalta. Jos vaurioita löytyy, tarkista vaurioituneen alueen säteily pyyhkäisytestillä. Jos pyyhkäisy ylittävät 40 lukemaa sekunnissa / 100 cm², ilmoita asiasta säteilyturvallisuudesta vastaavalle henkilölle.

2. Poista turvasinetti kuljetuspakkauksen päältä. Poista sisempi vaahtomuovituki kuljetuspakkauksesta. Erotta vaahtomuovipuolet varovasti.

3. Poista generaattori varovasti. Suorita säteilytarkastus.

VAROITUS: Putoamisvaara: GalliaPharm-generaattori painaa noin 14 kg. Käsittele varovasti välttääksesi tapaturmat. Jos generaattori putoaa tai jos kuljetusvauriot ulottuvat kuljetuspakkaukseen, tarkista vuotojen varalta ja suorita generaattorille pyyhkäisytesti. Tarkista myös sisäisen vaurioiden varalta kallistamalla generaattoria hitaasti 90°. Kuuntele rikkonaisten/irtonaisten osien varalta.

4. Suorita pyyhkäisytesti kuljetuspakkauksen sisällölle ja generaattorin ulkopinnalle. Jos pyyhkäisytesti ylittävät 40 lukemaa sekunnissa / 100 cm², ilmoita asiasta säteilyturvallisuudesta vastaavalle henkilölle.

5. Tarkista sinetöidyt syöttö- ja poistoaukot vaurioiden varalta. Älä poista aukoista tulppia, ennen kuin eluointiletkut ovat valmiina asemusta varten.

Optimaalinen sijoitus:

1. Kun GalliaPharm-radionuklidigeneraattori asennetaan lopulliselle paikalleen, ts. yhdessä synteettilaitteen kanssa tai manuaalisia eluointeja varten, on suositeltavaa pitää poistoletku mahdollisimman lyhyenä, koska tämän letkun pituus saattaa vaikuttaa saantoon vastaanotto-/reaktiopullossa. Tästä syystä GalliaPharm toimitetaan yhdessä kolmen eripituisen letkun kanssa, joista voidaan valita sopiva pituus.

2. Käytä lisäsuojia, kun sijoitat GalliaPharm-generaattoria paikoilleen.

Valmistelu:

1. Generaattorin mukana toimitetut lisävarusteet:

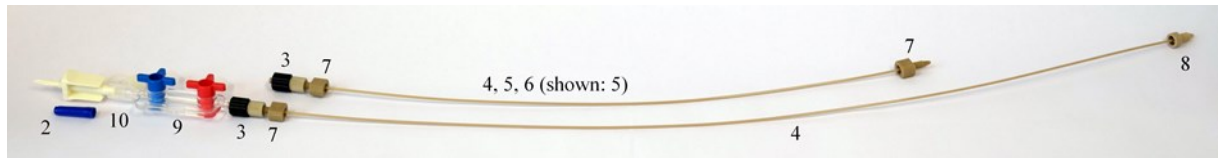
1. 1 x pakkaus, joka sisältää 250 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa (PP)
2. 1 x kanyyli ilmaussuodattimella (ABS/PE)
3. 2 x sovitin 1/16" uros-LUER (PEEK)
4. 2 x letku 60 cm (PEEK)
5. 1 x letku 40 cm (PEEK)
6. 1 x letku 20 cm (PEEK)
7. 3 x käsin kiristettävä liitin 1/16" 10-32 (PEEK), poistoaukkoa ja sovittimia varten
8. 1 x käsin kiristettävä liitin 1/16" M6 (PEEK), syöttöaukkoa varten
9. 1 x monitiehana (TPX/HDPE)
10. 1 x uros-LUER liitoskappale (PP)

Käytä käsineitä, kun liität letkut ja kun yhdistät eluontiliuoksen generaattoriin aseptista työskentelytekniikkaa noudattaen asianmukaisella tavalla puhtaassa ympäristössä.

2. Syöttöaukko ja -letku: Huomaa: syöttöaukossa on muokatut kierteet, jotka estävät väärät liitännät. Ainoastaan erityinen käsin kiristettävä liitin 1/16" M6 sopii tähän aukkoon. Kokoa syöttöletku yhdistämällä ilmaussuodattimella varustettu kanyyli monitiehanaan yhteen päähän. Yhdistä monitiehanaan toisessa päässä 1/16"n liitin LUER-urosovittimeen. Kiinnitä toinen 60 cm:n pituinen PEEK-letku käsin kiristettävän liittimen 1/16" 10-32 avulla. Työnnä erityinen käsin kiristettävä 1/16" M6 liitin letkuun, mutta älä liitä sitä vielä.

3. Poistoaukko ja -letku: Kokoa poistoletku valitsemalla sopiva letkun pituus (20 cm, 40 cm tai 60 cm) kyseistä asetelmaa varten. Käytä lyhyintä mahdollista letkua. Kiinnitä valitsemasi PEEK-letku LUER-sovittimen toiseen 1/16”n liittimeen käyttämällä käsin kiristettävää liittintä 1/16” 10-32. Työnnä kolmas käsin kiristettävä 1/16” 10-32 liitin valmisteltuun poistoletkuun, mutta älä liitä sitä vielä.

Kuva kootuista eluointivarusteista ennen niiden kytkemistä GalliaPharm-generaattoriin.



4. Ripusta 250 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävä pakkaus syöttöaukon läheisyyteen, mutta GalliaPharm-generaattorin yläpuolelle.

5. Käännä monitiehanan venttiilit asianmukaiseen suuntaan, jotta nesteitä ei pääse kanyylin läpi. Työnnä kanyyli pakkauksen liittintään; poista sitten hitaasti kaikki ilma monitiehanan venttiileistä ja kiinnitetystä syöttöletkusta ja täytä steriilillä ultrapuhtaalla 0,1 mol/l vetykloridihapolla. Kun monitiehana ja letku ovat täynnä, sulje monitiehanan venttiilit pysäyttääksesi virtauksen.

6. Poista tulppa GalliaPharm-generaattorin syöttöaukosta ja yhdistä valmisteltu ja täytetty syöttöletku erityisellä käsin kiristettävällä liittimellä 1/16” M6. Varo taivuttamasta tai puristamasta letkua voimakkaasti.

7. Poista tulppa GalliaPharm-generaattorin poistoaukosta, ja kiinnitä valmisteltu poistoletku käsin kiristettävällä liittimellä 1/16” 10-32. Varo taivuttamasta tai puristamasta letkua voimakkaasti.

8. GalliaPharm-generaattori on nyt valmis ensimmäistä eluointia varten.

9. Generaattori on suunniteltu itsestään tyhjentäväksi, jos syöttö- ja poistoaukkoihin ei ole kytketty letkuja, mutta on suositeltavaa jättää aukot aukinaisiksi. Kun steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävä pakkaus on yhdistetty ja nestereitti on avoinna, GalliaPharm-generaattori eluoituu painovoiman vaikutuksesta. Sen vuoksi syöttö- ja poistoletkuista sekä myös monitiehanan venttiilien asennoista huolehtiminen on välttämätöntä.

Kuva kootusta GalliaPharm-generaattorista eluutiovalmiina:



Ensimmäinen eluointi:

1. Kun GalliaPharm-radionuklidigeneraattori asennetaan lopulliselle paikalleen, ts. yhdessä synteetilaitteen kanssa tai manuaalisia eluointeja varten, on suositeltavaa pitää poistoletku mahdollisimman lyhyenä, koska tämän letkun pituus saattaa vaikuttaa saantoon vastaanotto-/reaktiopullossa.
2. Kokoamisen aikana on noudatettava aseptista työskentelytekniikkaa, erityisesti syöttö- ja poistoaukkoja käsiteltäessä. Tämä on ratkaisevan tärkeää steriiliyden ylläpitämiseksi.
3. Valmistele muut tarpeelliset materiaalit:
 - Henkilösuojaimet: silmät ja kädet on suojattava eluoinnin aikana ja myös asianmukaista laboratoriovaatetusta on käytettävä.
 - Steriili injektioruisku, jonka tilavuus on 10 ml.
 - Suojattu keräyspullo tai -astia, jonka tilavuus on 10 ml tai enemmän. Vältä päällystämättömien klorobutyyliulppien käyttöä eluointipulloissa, sillä ne saattavat sisältää merkittävän määrän sinkkiä, jota hapan eluaatti irrottaa.
4. Kiinnitä injektioruisku monitiehanan yläpuoliseen venttiiliaukkoon ja täytä 10 ml:lla steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa pakkauksesta, mutta vältä ilman pääsemistä injektioruiskuun.

5. Kiinnitä keräyspullo tai muu keräysastia poistoletkuun asianmukaisen liittimen avulla. Astian on oltava riittävän suuri eluaatin tilavuuteen nähden.

6. Käännä monitiehanan venttiili, johon ruisku on yhdistetty, generaattorin syöttöaukkoa kohti. Työnnä 10 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa nopeudella, joka on enintään 2 ml/minuutissa. Nopeampi eluointivauhti saattaa lyhentää generaattorin käyttöikää. 5 ml eluenttia eluoi generaattorin täysin, mutta ensimmäisen eluoinnin yhteydessä suositellaan käytettäväksi 10 ml. Jos voimakasta vastusta ilmenee, älä yritä lisätä liuosta generaattoriin väkisin. Jos eluoinnissa käytetään peristaltiikkapumppua, sen ruiskutemääräksi tulee asettaa enintään 2 ml/minuutti. Käyttäjän on myös varmistettava, että eluentti virtaa ilman epätavallista vastusta. Jos voimakasta vastusta ilmenee, keskeytä eluointi.

VAROITUS:

- Varmista, että lisäät eluentin syöttöaukon kautta, älä eluoi GalliaPharm-generaattoria vastakkaiseen suuntaan.
- Eluointiteho (^{68}Ga :n saanto) saattaa heikentyä, jos generaattorin kolonniin pääsee ilmaa.

7. Kerää eluaatti suojattuun keräysastiaan ja mittaa liuos kalibroidulla annoskalibraattorilla saannon määrittämiseksi. Jos eluaattia on kerätty alle 5 ml, mittaus ei ehkä kuvasta generaattorin mahdollista kokonaissaantoa. Korjaa mitattu aktiivisuus hajoamiskertoimella eluoinnin aloitusaikaan. Jotta generaattorin saanto olisi lopullisessa käyttöpaikassaan optimaalinen, on suositeltavaa, että eluointihuippu määritetään keräämällä pieniä 0,5 ml:n fraktioita.

8. Ensimmäisen eluaatin hävittämistä suositellaan ^{68}Ge :n mahdollisen läpäisyn vuoksi.

9. Eluaatin testaamista ^{68}Ge :n läpäisyn varalta suositellaan ensimmäisten eluointien jälkeen vertaamalla ^{68}Ga :n ja ^{68}Ge :n aktiivisuustasoja. Lisätietoja saa Ph. Eur. monografiasta 2464.

Jatkuva rutiinieluointi:

1. Toista ensimmäisen eluoinnin vaiheet, mutta käytä ainoastaan 5 ml jatkuvaa rutiinieluointia varten. GalliaPharm-generaattori on suunniteltu eluoimaan kaiken saatavissa olevan ^{68}Ga -aktiivisuuden 5 ml:n tilavuuteen.

2. Eluoi GalliaPharm-radionuklidigeneraattoria joka arkipäivä 5 ml:lla steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa.

3. Eluoitu liuos on kirkas, steriili ja väritön gallium-(^{68}Ga)-kloridiliuos, jonka pH on välillä 0,5–2,0 ja radiokemiallinen puhtaus vähintään 95 %. Tarkista eluaatin kirkkaus ennen käyttöä ja hävitä se, ellei liuos ole kirkas.

4. Jos generaattori on ollut käyttämättömänä 3 päivää tai kauemmin, vapaita ^{68}Ge -ioneita kerääntyy ajan myötä kolonniin. Tämän vuoksi suositellaan, että kolonni eluoidaan kerran vähintään 7–24 tuntia ennen leimaamista varten tapahtuvaa eluointia. Tässä eluoinnissa on käytettävä 10 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa, jotta kolonnista saadaan poistettua kaikki epäpuhtaudet.

5. Eluaatin testaamista ^{68}Ge :n läpäisyn varalta suositellaan rutiinieluointien aikana vertaamalla ^{68}Ga :n ja ^{68}Ge :n aktiivisuustasoja. Lisätietoja saa Ph. Eur. monografiasta 2464.

VAROITUS:

Jos nestevuotoja ilmenee, eluointi on lopetettava välittömästi ja nesteen vuotaminen yritettävä estää.

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattorin mukana toimitetaan 250 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa. Tämä määrä riittää yleensä vähintään 40 eluointiin. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattori tulisi eluoida ainoastaan myyntiluvan haltijan toimittamalla steriilillä ultrapuhdalla 0,1 mol/l vetykloridihapolla. Lisäpakkauksia voidaan ostaa myyntiluvan haltijalta kertakäyttötarvikkeina.

Steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävän pakkauksen vaihtaminen**VAROITUS:**

Aseptinen tekniikka on ratkaisevan tärkeä steriiliyden ylläpitämiseksi ja sitä on noudatettava vaihtotoimenpiteen aikana.

1. Kun steriili ultrapuhdas 0,1 mol/l vetykloridihappo on lähes loppu, se voidaan korvata uudella steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävällä pakkauksella. **VAROITUS:** Ilmaa ei saa päästää $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattoriin. Sulje kaikki monitiehanan venttiilit ennen tyhjän pakkauksen irrottamista, jotta ilmaa ei pääse monitiehanaan eikä kanyyliin. Irrota pakkaus kanyylistä. On suositeltavaa käyttää uutta steriiliä kanyyliä kunkin steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävän pakkauksen kanssa.

2. Ripusta 250 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa sisältävä uusi pakkaus syöttöaukon läheisyyteen, mutta GalliaPharm-generaattorin yläpuolelle.

3. Työnnä kanyyli pakkauksen tulppaan; tarkista huolellisesti ilmakuplien varalta ja poista hitaasti kaikki ilma monitiehanasta sen venttiilien avulla. Kiinnitettyä syöttöletkua ei tarvitse irrottaa GalliaPharm-generaattorista eikä monitiehanasta. Ilman pääsyä $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattoriin on vältettävä.

4. Kun monitiehana ja letku ovat täynnä, sulje venttiilit pysäyttääksesi virtauksen. Generaattori on nyt valmis jatkokäyttöä varten.

GalliaPharm-generaattorin eluinnin saanto

GalliaPharm-generaattorin myyntipäällysmerkinnöissä ilmoitettu aktiivisuus vastaa kalibrointipäivänä (kello 12.00 CET) saatavana olevan ^{68}Ge :n määrää. Saatavana oleva ^{68}Ga -aktiivisuus riippuu ^{68}Ge -aktiivisuudesta eluointihetkellä sekä edellisestä eluinnista kuluneesta ajasta.

Täydellisessä tasapainossa oleva GalliaPharm-generaattori tuottaa yli 60 % ^{68}Ga :ta eluointitilavuudella 5 ml steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa.

Tuotto vähenee ajan myötä ^{68}Ge -emon hajotessa. Esimerkiksi 9 kuukauden (39 viikon) hajoamisen jälkeen ^{68}Ge vähenee 50 %:lla (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: ⁶⁸Ge:n hajoamiskaavio

Kulunut aika viikoissa	Hajoamiskerroin	Kulunut aika viikoissa	Hajoamiskerroin
1	0,98	27	0,62
2	0,96	28	0,61
3	0,95	29	0,59
4	0,93	30	0,58
5	0,91	31	0,57
6	0,90	32	0,56
7	0,88	33	0,55
8	0,87	34	0,54
9	0,85	35	0,53
10	0,84	36	0,52
11	0,82	37	0,52
12	0,81	38	0,51
13	0,79	39	0,50
14	0,78	40	0,49
15	0,76	41	0,48
16	0,75	42	0,47
17	0,74	43	0,46
18	0,72	44	0,45
19	0,71	45	0,45
20	0,70	46	0,44
21	0,69	47	0,43
22	0,67	48	0,42
23	0,66	49	0,42
24	0,65	50	0,41
25	0,64	51	0,40
26	0,63	52	0,39

GalliaPharm-generaattorin eluoinnin jälkeen ⁶⁸Ga:ta muodostuu ⁶⁸Ge-emon jatkuvan hajoamisen seurauksena. Generaattori vaatii vähintään 7 tuntia saavuttaakseen lähes täyden saannon eluoinnin jälkeen, mutta käytännössä generaattorin eluointi on mahdollista myös 4 tunnin jälkeen.

Taulukossa 7 esitetään lisäyskerroin ⁶⁸Ga:n aktiivisuudelle, joka voidaan eluoida 0–410 minuutin kuluttua edellisestä eluoinnista:

Taulukko 7: ⁶⁸Ga:n lisäskertoimet

Kulunut aika minuuteissa	Lisäyskerroin	Kulunut aika minuuteissa	Lisäyskerroin
0	0,00	210	0,88
10	0,10	220	0,89
20	0,19	230	0,91
30	0,26	240	0,91
40	0,34	250	0,92
50	0,40	260	0,93
60	0,46	270	0,94
70	0,51	280	0,94
80	0,56	290	0,95
90	0,60	300	0,95
100	0,64	310	0,96
110	0,68	320	0,96
120	0,71	330	0,97
130	0,74	340	0,97
140	0,76	350	0,97
150	0,78	360	0,97
160	0,81	370	0,98
170	0,82	380	0,98
180	0,84	390	0,98
190	0,86	400	0,98
200	0,87	410	0,98

Esimerkkejä

1,85 GBq:n generaattori on 12 viikkoa vanha. Taulukon 6 mukaan, ⁶⁸Ge:n aktiivisuus kolonissa voidaan laskea seuraavasti:

$$1,85 \text{ GBq} \times 0,81 = 1,499 \text{ GBq}$$

Täydellisessä tasapainossa ⁶⁸Ga:n aktiivisuus kolonissa on siis 1,499 GBq:ta.

Generaattori eluoidaan, ja kerätty ⁶⁸Ga-aktiivisuus on 1,049 GBq:ta, joka vastaa tyypillistä 70 %:n saantoa.

Sama generaattori eluoidaan 4 tuntia myöhemmin. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-tasapainoon vaadittavat 7 tuntia eivät ole kuluneet, ja ⁶⁸Ga-aktiivisuuden lisääntyminen kolonissa voidaan laskea taulukon 7 mukaan seuraavasti:

$$1,499 \text{ GBq} \times 0,91 = 1,364 \text{ GBq}$$

Tyypillisen 70 %:n ⁶⁸Ga-saannon mukaan kerätty aktiivisuus olisi:

$$1,364 \text{ GBq} \times 0,70 = 955 \text{ MBq}$$

Huomaa:

^{68}Ga :n aktiivisuus eluatissa voidaan mitata, jotta identiteettiin ja pitoisuuteen liittyvä laatu voidaan tarkistaa. Aktiivisuus tulisi mitata välittömästi eluoinnin jälkeen, mutta se voidaan mitata myös eluoinnin jälkeisten 5 puoliintumisjakson aikana.

Johtuen ^{68}Ga :n lyhyestä puoliintumisajasta, joka on 67,71 minuuttia, eluoinnin ja aktiivisuuden mittauksen välinen aika on korjattava hajoamiskertoimella, jotta todellinen saanto eluointihetkellä voidaan määrittää ^{68}Ga :n hajoamiskaaviolla, taulukko 8.

Esimerkki

Uusi 1,85 GBq:n generaattori eluoidaan. 10 minuuttia eluoinnin jälkeen mitattu ^{68}Ga :n aktiivisuus oli 1,169 GBq:ta.

Eluointihetken saanto saadaan jakamalla mitattu aktiivisuus kulunutta aikaa vastaavalla kertoimella, joka on ilmoitettu taulukossa 8:

$$1,169 \text{ GBq} / 0,903 = 1,295 \text{ GBq}$$

Tämä vastaa 70 %:n ^{68}Ga -saantoa eluointihetkellä:

$$1,295 \text{ GBq} / 1,85 \text{ GBq} \times 100 \% = 70 \%$$

Taulukko 8: ⁶⁸Ga:n hajoamiskaavio

Kulunut aika minuuteissa	Hajoamiskerroin	Kulunut aika minuuteissa	Hajoamiskerroin
1	0,990	35	0,700
2	0,980	36	0,693
3	0,970	37	0,686
4	0,960	38	0,679
5	0,950	39	0,672
6	0,941	40	0,665
7	0,931	41	0,658
8	0,922	42	0,652
9	0,912	43	0,645
10	0,903	44	0,639
11	0,894	45	0,632
12	0,885	46	0,626
13	0,876	47	0,619
14	0,867	48	0,613
15	0,868	49	0,607
16	0,850	50	0,601
17	0,841	51	0,595
18	0,832	52	0,589
19	0,824	53	0,583
20	0,816	54	0,577
21	0,807	55	0,571
22	0,799	56	0,565
23	0,791	57	0,559
24	0,783	58	0,554
25	0,775	59	0,548
26	0,767	60	0,543
27	0,759	61	0,537
28	0,752	62	0,532
29	0,744	63	0,526
30	0,737	64	0,521
31	0,729	65	0,516
32	0,722	66	0,510
33	0,714	67	0,505
34	0,707	68	0,500

Laadunvalvonta

Liuoksen kirkkaus, pH ja radioaktiivisuus on tarkistettava ennen radioleimausta.

⁶⁸Ge:n läpäisy

Pieni määrä ⁶⁸Ge:tä huuhtoutuu kolonnista jokaisen eluoinnin yhteydessä. ⁶⁸Ge:n läpäisy ilmoitetaan prosentiosuutena kaikesta kolonnista eluoidusta ⁶⁸Ga:sta, hajoamiskertoimella korjattuna. ⁶⁸Ge:n läpäisy ei ylitä 0,001 % eluoidusta ⁶⁸Ga-aktiivisuudesta. Tämän generaattorin kohdalla läpäisy alkaa yleensä niinkin alhaalta kuin 0,0001 % vapautumishetkellä ja saattaa kohota hieman eluointien lukumäärän kasvaessa. Jotta läpäisy pysyisi alhaisena, generaattori on eluoitava vähintään kerran jokaisena arkipäivänä. Näiden ohjeiden mukaisesti käytettynä, läpäisyn pitäisi pysyä alle 0,001 %:ssa 12 kuukauden ajan. ⁶⁸Ge:n läpäisyn testaamiseksi ⁶⁸Ga:n ja ⁶⁸Ge:n aktiivisuustasoja eluatissa tulisi verrata. Lisätietoja saa Ph. Eur. monografiasta 2464.

Varoitus: ⁶⁸Ge:n läpäisy saattaa nousta yli 0,001 %:n, jos generaattoria ei eluoida yli 2 päivään. Jos generaattori on ollut käyttämättömänä 3 päivää tai kauemmin, se on esieluoitava 10 ml:lla steriiliä ultrapuhdasta 0,1 mol/l vetykloridihappoa 7–24 tuntia ennen aiottua käyttöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GalliaPharm, 0,74–1,85 GBq, radionuklidgenerator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Radionuklidgeneratoren innehåller germanium(⁶⁸Ge) som modernuklid som sönderfaller till dotternukliden gallium(⁶⁸Ga). Germanium(⁶⁸Ge) som används för tillverkningen av (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-)generatoren är bärarfrött. Den totala radioaktiviteten på grund av germanium(⁶⁸Ge) och gammastrålning från orenheter är inte högre än 0,001 %.

GalliaPharm-radionuklidgeneratoren på 0,74–1,85 GBq är ett system för eluering av lösning av gallium(⁶⁸Ga)klorid för radioaktiv märkning enligt den europeiska farmakopén 2464. Denna lösning elueras från en kolonn där modernukliden germanium(⁶⁸Ge), ursprunget till gallium(⁶⁸Ga), är stationär. Systemet är avskärmat. Fysikaliska egenskaper för både moder- och dotternuklid sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1: Fysikaliska egenskaper för germanium(⁶⁸Ge) och gallium(⁶⁸Ga)

	Fysikaliska egenskaper för	
	⁶⁸ Ge	⁶⁸ Ga
Halveringstid	270,95 dagar	67,71 minuter
Typ av fysikaliskt sönderfall	Elektroninfångning	Positronemission
Röntgen	9,225 keV (13,1 %) 9,252 keV (25,7 %) 10,26 keV (1,64 %) 10,264 keV (3,2 %) 10,366 keV (0,03 %)	8,616 keV (1,37 %) 8,639 keV (2,69 %) 9,57 keV (0,55 %)
Gammastrålning		511 keV (178,28 %) 578,55 keV (0,03 %) 805,83 keV (0,09 %) 1 077,34 keV (3,22 %) 1 260,97 keV (0,09 %) 1 883,16 keV (0,14 %)
Beta+		Energi Max. energi 352,60 keV 821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV 1 899,01 keV (87,94 %)
Data erhållna från NuDat (www.nndc.bnl.gov)		

5 ml av eluatet innehåller ett potentiellt maximalt värde på 1 850 MBq ⁶⁸Ga och 18,5 kBq ⁶⁸Ge (0,001 % genombrott i eluatet). Det motsvarar 1,2 ng gallium och 0,07 ng germanium.

Mängden av lösning av gallium(⁶⁸Ga)klorid för radioaktiv märkning enligt den europeiska farmakopén som kan elueras från generatoren beror på mängden av germanium(⁶⁸Ge) som förekommer, den använda eluentvolymen (vanligtvis 5 ml) och förfluten tid sedan föregående

eluering. Om moder- och dotternukliden är i jämvikt kan mer än 60 % av befintlig gallium(⁶⁸Ga) elueras.

Tabell 2 sammanfattar aktiviteten i generatoren och aktiviteten som erhålls genom eluering vid början av hållbarhetstiden och vid slutet av hållbarhetstiden.

Tabell 2: Aktiviteten i generatoren och aktiviteten som erhålls genom eluering

Styrka	Aktivitet i generatoren vid början av hållbarhetstiden	Aktivitet i generatoren vid slutet av hållbarhetstiden	Eluerad aktivitet vid början av hållbarhetstiden*	Eluerad aktivitet vid slutet av hållbarhetstiden*
0,74 GBq	0,74 GBq ± 10 %	0,3 GBq ± 10 %	ILÄ 0,45 GBq	ILÄ 0,18 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq ± 10 %	0,4 GBq ± 10 %	ILÄ 0,67 GBq	ILÄ 0,24 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq ± 10 %	0,6 GBq ± 10 %	ILÄ 0,89 GBq	ILÄ 0,36 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq ± 10 %	0,7 GBq ± 10 %	ILÄ 1,11 GBq	ILÄ 0,42 GBq

ILÄ = inte lägre än * i jämvikt

Mer detaljerade förklaringar och exempel för eluerade aktiviteter vid olika tidpunkter finns i avsnitt 12.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Radionuklidgenerator

Generatoren tillhandahålls som en behållare av rostfritt stål med två handtag och en inlopps- och en utloppsport. Elueringslösningen ansluts till inloppsporten medan eluatet kan samlas in vid utloppsporten eller föras direkt in i en syntesenhet.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är inte avsett att användas direkt på patienter.

Eluatet (gallium(⁶⁸Ga)kloridlösning) från radionuklidgeneratoren är avsett för märkning *in vitro* av specifika bärarmolekyler som utvecklats och godkänts för radioaktiv märkning med en sådan lösning för att användas vid bildbehandling med positronemissionstomografi (PET).

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast användas i avsedda nukleärmedicinska lokaler och ska endast hanteras av specialister med erfarenhet av radioaktiv märkning *in vitro*.

Dosering

Mängden av eluatet (lösning av gallium(⁶⁸Ga)klorid) som krävs för radioaktiv märkning och mängden av ⁶⁸Ga-märkt läkemedel som därefter administreras beror på läkemedlet som radioaktivt märkts och dess avsedda användning. Läs produktresumén/bipacksedeln för det särskilda läkemedlet som ska radioaktivt märkas.

Pediatrik population

Läs produktresumén/bipacksedeln för det ⁶⁸Ga-märkta läkemedlet för mer information om pediatrik användning.

Administreringsätt

Lösningen av gallium(⁶⁸Ga)klorid är inte avsedd för direkt användning till patienter utan används för radioaktiv märkning *in vitro* av olika bärarmolekyler. Administreringsvägen för det slutliga läkemedlet ska följas.

Anvisningar om extempore-beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

4.3 Kontraindikationer

Administrera inte lösningen med gallium(⁶⁸Ga)klorid direkt till patienten.

Användning av det ⁶⁸Ga-märkta läkemedlet är kontraindicerad i händelse av överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läs produktresumén/bipacksedeln för det läkemedlet som ska radioaktivt märkas, för information om kontraindikationer för ⁶⁸Ga-märkta läkemedel beredda genom radioaktiv märkning med lösning av gallium(⁶⁸Ga)klorid.

4.4 Varningar och försiktighet

Lösningen av gallium(⁶⁸Ga)klorid är inte avsedd för direkt användning till patienter utan används för radioaktiv märkning *in vitro* av olika bärarmolekyler.

Individuell bedömning av nytta/risk

För varje patient måste exponeringen för strålning kunna motiveras med den troliga nyttan.

Den administrerade radioaktiviteten ska i varje fall vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla önskad information.

Allmänna varningar

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas för information om särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning av ⁶⁸Ga-märkta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier av gallium(⁶⁸Ga)kloridlösning med andra läkemedel har utförts eftersom den är avsedd för radioaktiv märkning av läkemedel.

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas för information om interaktioner förknippade med användning av ⁶⁸Ga-märkta läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Vid administrering av radiofarmaka till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller inte. En kvinna med en utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. När osäkerhet råder (vid utebliven menstruation, oregelbunden menstruation osv.) bör alternativa tekniker där inte joniserande strålning används (om tillämpligt) erbjudas för patienten.

Graviditet

När man tillför radionuklider till gravida kvinnor utsätts även fostret för strålningsdoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar bör utföras under graviditet när den sannolika nyttan uppväger de risker som moder och foster utsätts för.

Amning

Innan man administrerar ett radioaktivt läkemedel till en kvinna som ammar måste man överväga om det är rimligt att uppskjuta undersökningen tills amningen upphört. Om administreringen anses nödvändig ska amning avbrytas och bröstmjölken kasseras.

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas för information om användning av ett ⁶⁸Ga-märkt läkemedel vid graviditet och amning.

Fertilitet

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas för information beträffande fertilitet och användning av ett ⁶⁸Ga-märkt läkemedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas för information om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter administrering av ⁶⁸Ga-märkta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Möjliga biverkningar efter användning av ett ⁶⁸Ga-märkt läkemedel beror på det specifika läkemedel som används. Sådan information finns i produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig administrering av eluatet bestående av 0,1 mol/l saltsyra kan orsaka lokal venös irritation och, i händelse av paravenös injektion, vävnadsnekros. Katetern eller det påverkade området ska spolras med isoton koksaltlösning.

Inga toxiska effekter förväntas från fritt ^{68}Ga efter en oavsiktlig administrering av eluatet. Administrerat fritt ^{68}Ga sönderfaller nästan helt till stabilt ^{68}Zn inom en kort tidsperiod (97 % sönderfaller inom 6 timmar). Under denna tid är ^{68}Ga huvudsakligen koncentrerat i blod/plasma (bundet till transferrin) och i urin. Patienten ska hydratiseras för att öka utsöndringen av ^{68}Ga och forcerad diures samt frekvent tömning av urinblåsan rekommenderas.

Strålningsdos för människa kan beräknas med hjälp av informationen i avsnitt 11.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diagnostiska radiofarmaka, ATC-kod: V09X.

De farmakodynamiska egenskaperna för ^{68}Ga -märkta läkemedel beredda genom radioaktiv märkning med generatoreluatet före administrering beror på det läkemedel som ska märkas. Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radioaktivt märkas.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för användning av GalliaPharm för alla grupper av den pediatrika populationen på grund av brist på signifikanta terapeutiska fördelar jämfört med befintliga behandlingar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Detta beviljade undantag gäller emellertid inte eventuella diagnostiska eller terapeutiska användningar av läkemedlet när det är bundet till en bärarmolekyl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lösningen av gallium(^{68}Ga)klorid är inte avsedd för direkt användning till patienter utan används för radioaktiv märkning *in vitro* av olika bärarmolekyler. Därför beror de farmakokinetiska egenskaperna för ^{68}Ga -märkta läkemedel på det läkemedel som ska radioaktivt märkas.

Även om lösningen av gallium(^{68}Ga)klorid inte är avsedd för direkt användning till patienter undersöktes de farmakokinetiska egenskaperna hos råttor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna för ^{68}Ga -märkta läkemedel beredda genom radioaktiv märkning med lösning av gallium(^{68}Ga)klorid före administrering beror på det läkemedel som ska radioaktivt märkas.

5 ml av GalliaPharm-eluat innehåller ett potentiellt maximalt värde på 1 850 MBq ^{68}Ga och 18,5 kBq ^{68}Ge (0,001 % genombrott). Det motsvarar 1,2 ng gallium och 0,07 ng germanium.

Toxikologiska studier har påvisat att med en intravenös enkelinjektion på 20–38 mg Ga/kg i råttor eller 15–35 mg Ga/kg i kaniner, administrerad som galliumlaktat, observerades inga dödsfall. Dosen vid vilken ingen toxicitet inträffar efter upprepad administrering har inte fastställts men LD₅₀ är

67,5 mg Ga/kg på råtta och 80 mg Ga/kg på mus med daglig dosering av galliumnitrat i 10 dagar. Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

En studie av farmakokinetiska egenskaper utförd på råtta har påvisat att efter intravenös administrering på råtta elimineras gallium(⁶⁸Ga)klorid långsamt från blodet med en biologisk halveringstid på 188 timmar hos hanar och 254 timmar hos honor. Detta sker eftersom fritt Ga³⁺ uppträder på ett liknande sätt som Fe³⁺. Eftersom den biologiska halveringstiden är mycket längre än de fysiska halveringstiden för ⁶⁸Ga(67,71 min) vid 188 timmar eller 254 timmar har emellertid nästan allt ⁶⁸Ga redan sönderfallit till inaktivt ⁶⁸Zn. Till exempel har cirka 97 % av ursprungligt ⁶⁸Ga sönderfallit inom 6 timmar.

⁶⁸Ga utsöndras huvudsakligen i urinen med viss retention i lever och njurar. Organen med den högsta ⁶⁸Ga-radioaktiviteten, utöver blod, plasma och urin, är levern (1,5 % av den injicerade mängden (IA) per gram hos honråtta och 0,8 % IA/g hos hanråtta efter 60 min) samt lungorna, mjälten och ben (0,8–1,1 % IA/g på honråtta och 0,5 % IA/g på hanråtta efter 60 min). Hos honråtta är ⁶⁸Ga-radioaktiviteten i kvinnliga könsorgan, dvs. livmoder och äggstockar, jämförbar med den som ses i lungorna (1,1–1,3 % IA/g). Hos hanråtta är ⁶⁸Ga-radioaktiviteten i testiklarna mycket låg (≤ 2 % IA/g oavsett tidpunkt).

Radioaktiviteten från ⁶⁸Ge-genombrott är extremt låg hos råtta med den högsta ⁶⁸Ge-radioaktiviteten i urinen och levern ($\leq 2 \times 10^{-4}$ % av den injicerade dosen per gram, 5 min till 3 timmar efter injektion).

Extrapolering från ⁶⁸Ga-data för hon- och hanråttor ger att en beräknad effektiv dos för en kvinna på 57 kg är 0,0483 mSv/MBq och den är 0,0338 mSv/MBq för en man på 70 kg.

Inga teratogena effekter eller betydande maternell toxicitet påvisades hos hamster som administrerades 30 mg Ga eller 40 mg Ge per kg intravenöst under den åttonde dräktighetsdagen.

Den mutagena eller karcinogena potentialen har inte undersökts för detta läkemedel.

Totalt sett observerades effekter i icke-kliniska studier endast vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala exponeringen för människa vilket tyder på låg relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Kolonnmatris: titandioxid
- Elueringslösning: steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Radioaktiv märkning av bärarmolekyler med gallium(⁶⁸Ga)klorid är mycket känslig för förekomst av spårmetallorenheter.

Det är viktigt att alla glasartiklar, sprutnålar osv. som används för beredning av det radioaktivt märkta läkemedlet rengörs ordentligt för att säkerställa frånvaro av sådana spårmetallorenheter. Endast sprutnålar (till exempel icke-metalliska) med bevisad resistens mot utspädd syra ska användas för att minimera nivåer av spårmetallorenheter.

Det rekommenderas att inte använda obelagda klorobutylproppar för elueringsflaskan eftersom de kan innehålla ansevärliga mängder av zink som extraheras av det sura eluatet.

6.3 Hållbarhet

Radionuklidgenerator: 12 månader från kalibreringsdatum.

Kalibreringsdatum och utgångsdatum anges på etiketten.

Gallium(⁶⁸Ga)klorideluat: använd eluatet omedelbart efter eluering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Radionuklidgenerator: förvaras vid högst 25 °C.

Förvaring av radiofarmaka ska ske enligt nationella bestämmelser för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning

Glaskolonnen består av ett borosilikatglasrör (europeiska farmakopén, typ I) och ändpluggar av PEEK (polyetereterketon) som är anslutna till inlopps- och utloppsslangar av PEEK via fingertäta HPLC-liknande kopplingar. Dessa slangar är anslutna till två kopplingar som passerar genom den yttre behållaren för GalliaPharm-generatorn.

Kolonnen är innesluten i ett avskärmat blyhölje. Avskärmningen är fäst i en yttre behållare av rostfritt stål med två handtag.

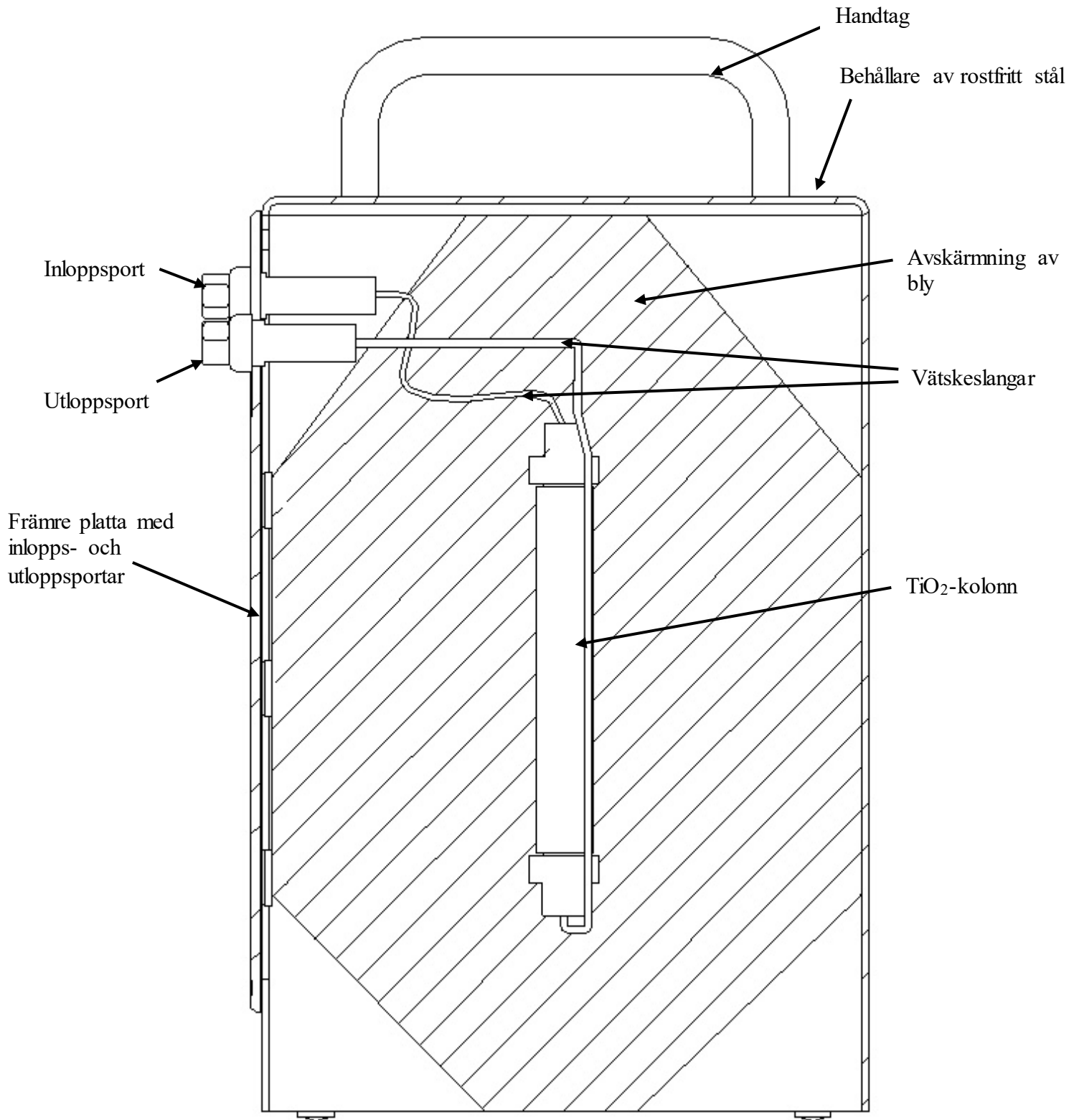
Tillbehör som tillhandahålls med generatorn:

1. 1 x påse PP med 250 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra (PP = polypropen)
2. 1 x ventilerad spets (ABS = akrylnitrilbutadienstyren/PE = polyeten)
3. 2 x adapter 1/16" till han-LUER (PEEK)
4. 2 x slang 60 cm (PEEK)
5. 1 x slang 40 cm (PEEK)
6. 1 x slang 20 cm (PEEK)
7. 3 x fingertät koppling 1/16" 10-32 (PEEK)
8. 1 x fingertät koppling 1/16" M6 (PEEK)
9. 1 x grenkoppling med kran (TPX = polymetylpenten/HDPE = polyeten med hög densitet)
10. 1 x han-LUER-koppling (PP).

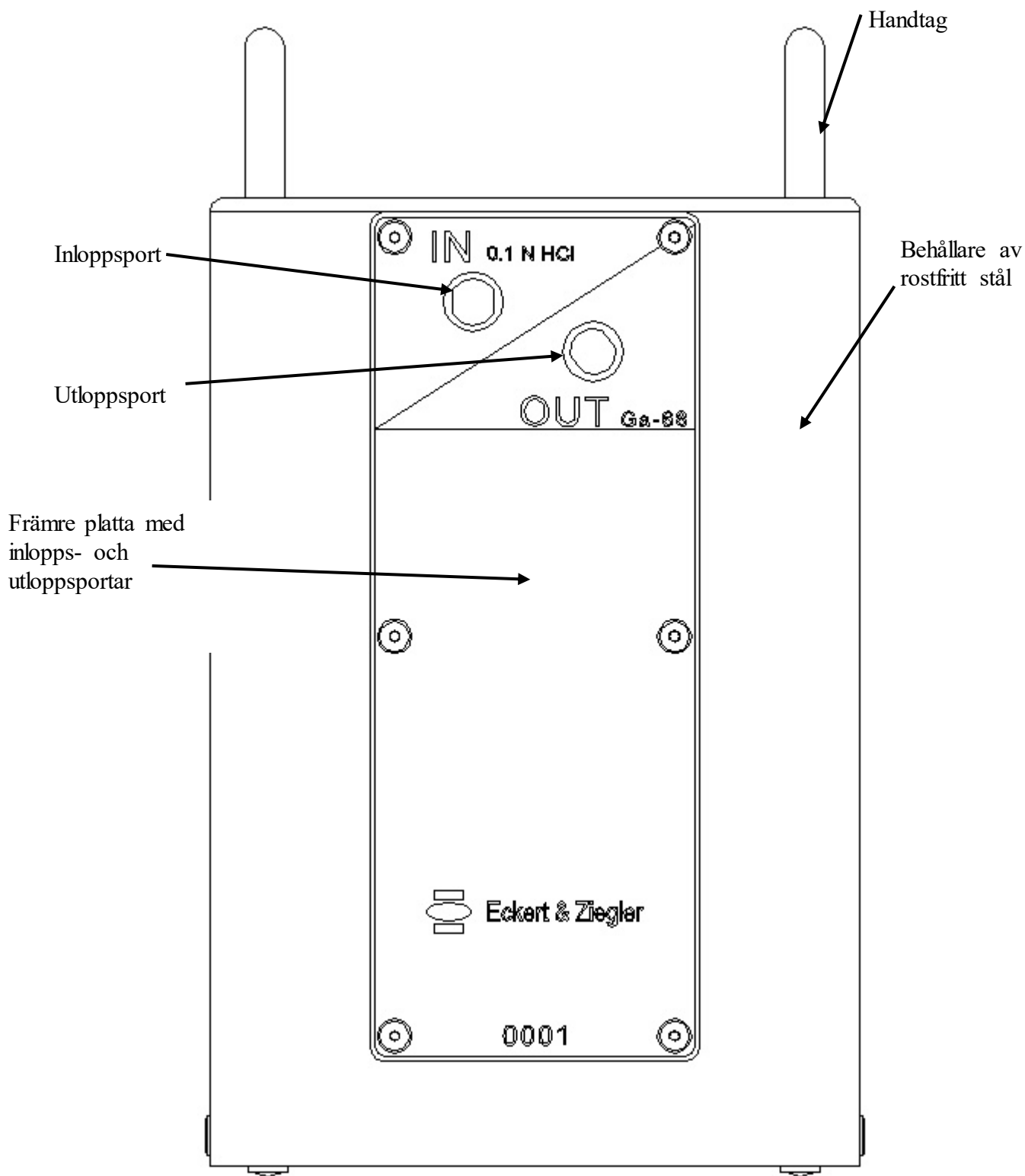
Förpackningsstorlekar:

Radionuklidgeneratorerna tillhandahålls med följande ⁶⁸Ge-aktivitetsmängder vid kalibreringsdatum: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq och 1,85 GBq.

Tvårsnittsvy av GalliaPharm-radionuklidgenerator



Främre vy av GalliaPharm-radionuklidgenerator



Storlek: 230 mm x 132 mm x 133 mm (H x B x D)

Vikt: cirka 14 kg

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av godkända personer i kliniska lokaler avsedda för detta syfte. Mottagande, förvaring, användning, förflyttning och kassering är föremål för bestämmelser och/eller lämpliga licenser från kompetent officiell organisation.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som tillfredsställer krav på både strålningssäkerhet och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Generatoren får inte tas isär av något skäl eftersom det kan skada inre komponenter och eventuellt leda till ett läckage av radioaktivt material. Dessutom kommer isärtagning av behållaren att exponera blyavskärmningen för användaren.

Administreringsförfaranden ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontamination av läkemedlet och exponering för strålning för användarna. Tillräcklig avskärmning är obligatorisk.

Administreringen av radiofarmaka medför risker för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, kräkningar osv. Försiktighetsåtgärder beträffande strålningsskydd måste därför vidtas enligt nationella bestämmelser.

Generatorns restaktivitet måste beräknas före kassering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31367

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.01.2015

Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.05.2023

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Strålningsdosen som tas emot av flera organ efter intravenös administrering av ett ^{68}Ga -märkt läkemedel beror på det specifika läkemedlet som ska radioaktivt märkas. Information om strålningsdosimetri för varje annat läkemedel efter administrering av den radioaktivt märkta beredningen kommer att finnas tillgänglig i produktresumén för det särskilda läkemedlet.

Dosimetritabellerna 3 och 4 nedan anges för att utvärdera bidraget av icke-konjugerat ^{68}Ga till strålningsdosen efter administrering av ^{68}Ga -märkt läkemedel eller efter oavsiktlig intravenös injektion av lösning av gallium(^{68}Ga)klorid.

Dosimetriuppskattningar baserades på en distributionsstudie på råttor och beräkningarna utfördes med hjälp av OLINDA – Organ Level Internal Dose Assessment Code. Tidpunkter för mätningarna var 5 minuter, 30 minuter, 60 minuter, 120 minuter och 180 minuter.

Tabell 3: Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet – oavsiktlig administrering till kvinnor

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)					
	Vuxen (57 kg)	15 år (50 kg)	10 år (30 kg)	5 år (17 kg)	1 år (10 kg)	Nyfödd (5 kg)
Binjurar	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Hjärna	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Bröst	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Gallblåsans vägg	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Nedre tjocktarmens vägg	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Tunntarm	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Magsäckens vägg	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Övre tjocktarmens vägg	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Hjärtvägg	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Njurar	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Lever	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Lungor	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Muskulatur	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Äggstockar	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Bukspottkörtel	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Röd benmärg	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Osteogena celler	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Hud	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Mjälte	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Tymus	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Sköldkörtel	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Urinblåsans vägg	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Livmoder	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Helkropp	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Tabell 4: Absorberad dos per enhet administrerad aktivitet – oavsiktlig administrering till män

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)					
	Vuxen (70 kg)	15 år (50 kg)	10 år (30 kg)	5 år (17 kg)	1 år (10 kg)	Nyfödd (5 kg)
Binjurar	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Hjärna	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Bröst	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Gallblåsans vägg	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Nedre tjocktarmens vägg	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Tunntarm	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Magsäckens vägg	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Övre tjocktarmens vägg	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Hjärtvägg	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Njurar	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Lever	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Lungor	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Muskulatur	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Bukspottkörtel	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Röd benmärg	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Osteogena celler	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Hud	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Mjälte	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Testiklar	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Tymus	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Sköldkörtel	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Urinblåsans vägg	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Helkropp	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

Den effektiva dosen 12,1 mSv från en oavsiktlig intravenös injicerad aktivitet på 250 MBq för en kvinnlig vuxen person på 57 kg och 8,45 mSv för en manlig vuxen person på 70 kg.

Data om strålningsdosen till patienter av gallium(⁶⁸Ga)citrat som anges i tabell 5 nedan är från ICRP 53 och kan användas för att beräkna distribution efter oavsiktlig användning av obundet ⁶⁸gallium från generatoreluatet, även om data erhöles med hjälp av ett annat salt.

Tabell 5: Absorberad dos per enhet oavsiktligt administrerad aktivitet av gallium(⁶⁸Ga)citrat

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Benyta	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Bröst	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Nedre tjocktarmens vägg	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Tunntarm	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Magsäckens vägg	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Övre tjocktarmens vägg	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Njurar	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Lever	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Lungor	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Bukspottkörtel	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Röd benmärg	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Mjälte	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testiklar	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Sköldkörtel	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Urinblåsans vägg	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Annan vävnad	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Extern strålningsexponering

Den genomsnittliga yt- eller kontaktstrålningen för (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga)-radionuklidgeneratorn är lägre än 0,14 µSv/timme per MBq av ⁶⁸Ge. Till exempel kommer en 1,85 GBq-generator att uppnå en maximal ytdoshastighet på 260 µSv/timme. Det rekommenderas i allmänhet att generatorn förvaras inom ytterligare avskärmning för att minimera dosen till sjukvårdspersonal.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Allmän hantering, fastsättande av slang, utbyte av behållare med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra, eluering av generatorn och andra aktiviteter som potentiellt exponerar miljön för GalliaPharm måste utföras med aseptisk teknik i en lämpligt ren miljö enligt gällande nationell lagstiftning. Dessutom måste alla dessa hanteringssteg utföras i lokaler som uppfyller nationella bestämmelser beträffande säker användning av radioaktiva produkter.

Uppackning av generatorn

1. Kontrollera om det förekommer tecken på transportskada på den yttre transportlådan. Om den är skadad ska det skadade området strålningstestas. Meddela strålsäkerhetsansvarig personal om värdet överstiger 40 per sekund per 100 cm².
2. Skär av säkerhetsförseglingen upptill på transportlådan. Ta ut det inre skumskyddet från transportlådan. Dela försiktigt på de båda skumhalvorna.

3. Ta försiktigt ut generatorm. Utför ett strålningstest.
FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD: Tapprisk: GalliaPharm-generatorm väger cirka 14 kg. Hantera den med varsamhet för att undvika eventuella skador. Om generatorm tappas eller om transportlådan skadas i transporten ska du kontrollera om det förekommer tecken på läckage och utföra ett strålningstest av generatorm. Kontrollera även om det förekommer tecken på inre skada genom att långsamt luta generatorm 90°. Lyssna efter ljud från skadade/lösa delar.
4. Utför ett strålningstest av transportlådans insatser och generatorms yttre yta. Meddela strålsäkerhetsansvarig personal om värdet överstiger 40 per sekund per 100 cm².
5. Kontrollera om det förekommer tecken på skada på de tätade inlopps- och utloppsportarna. Ta inte bort portpluggarna förrän eluerings slangarna har förberetts och är redo för installation.

Optimal positionering:

1. Vid installation av GalliaPharm-radionuklidgeneratorm i sin slutliga position, dvs. med en syntesenhet eller för manuella elueringar, rekommenderas det att hålla utloppsslangen så kort som möjligt eftersom slanglängden kan påverka utbytet i insamlingsflaskan/reaktionsflaskan. Av denna anledning levereras GalliaPharm med slangar av tre olika längder för val av lämplig längd.
2. Använd ytterligare avskärmning vid positionering av GalliaPharm-generatorm.

Förberedelse:

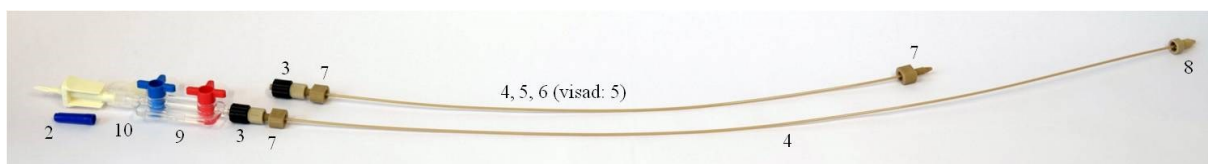
1. Tillbehör som tillhandahålls med generatorm:
 1. 1 x behållare med 250 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra (PP)
 2. 1 x ventilerad spets (ABS/PE)
 3. 2 x adapter 1/16" till han-LUER (PEEK)
 4. 2 x slang 60 cm (PEEK)
 5. 1 x slang 40 cm (PEEK)
 6. 1 x slang 20 cm (PEEK)
 7. 3 x fingertät koppling 1/16" 10-32 (PEEK) för utloppsport och adapterar
 8. 1 x fingertät koppling 1/16" M6 (PEEK) för inloppsport
 9. 1 x grenkoppling med kran (TPX/HDPE)
 10. 1 x han-LUER-koppling (PP).

Tillämpa aseptisk teknik i en lämpligen ren miljö och använd skyddshandskar för att montera slangarna och för att ansluta elueringslösningen till generatorm.

2. Inloppsport och -slang: Obs! Inloppsporten har en anpassad gänga för att undvika felaktig anslutning. Endast den särskilda fingertäta kopplingen 1/16" M6 passar i denna port. Montera inloppsslangen genom att ansluta den ventilerade spetsen till en ände av grenkopplingen med kran. I den andra änden av grenkopplingen med kran ska 1/16" till han-LUER-adaptorn anslutas. Anslut en av 60 cm långa PEEK-slangarna med den fingertäta kopplingen 1/16" 10-32. Tryck på den särskilda fingertäta kopplingen 1/16" M6 på slangmen anslut den inte än.
3. Utloppsport och -slang: Montera utloppsslangen genom att välja den slanglängd som lämpar sig för dina lokala inställningar (20 cm, 40 cm eller 60 cm). Välj kortast möjliga slang. Fäst den valda PEEK-slangen till den andra 1/16" till LUER-adaptorn genom att använda den fingertäta

kopplingen 1/16" 10-32. Tryck på den tredje fingertäta kopplingen 1/16" 10-32 på den förberedda utloppsslangen men anslut den inte än.

Bild på monterade elueringsstillbehör före anslutning till GalliaPharm-generatorn.



4. Häng behållaren med 250 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyralösning nära inloppsporten men ovanför GalliaPharm-generatorn.
5. Vrid ventilerna vid grenkopplingen i lämplig riktning så att ingen vätska kan komma in via spetsen. Tryck in spetsen i PP-behållaranslutningen, avlägsna sedan långsamt all luft från kranventilerna och den anslutna inloppsslangen och fyll med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyralösning. Stäng ventilerna vid kranen för att stoppa flödet när grenkopplingen och slangen är fyllda.
6. Ta bort pluggen från inloppsporten till GalliaPharm-generatorn och anslut den förberedda och fyllda inloppsslangen med den särskilda fingertäta kopplingen 1/16" M6. Undvik kraftig böjning eller klämning av slangen.
7. Ta bort pluggen från utloppsporten på GalliaPharm-generatorn och anslut den förberedda utloppsslangen med den fingertäta kopplingen 1/16" 10-32. Undvik kraftig böjning eller klämning av slangen.
8. GalliaPharm-generatorn är nu färdig för den första elueringen.
9. Generatorn är utformad för att inte tömma sig själv när inga slangar är kopplade till inlopps- och utloppsportarna, men vi rekommenderar inte att portarna lämnas öppna. När behållaren med den sterila ultrarena 0,1 mol/l saltsyran är ansluten och vätskeflödet är öppet kommer GalliaPharm-generatorn att elueras av tyngdkraften, och det är därför nödvändigt att vara varsam med inlopps- och utloppsslangarna och även positionerna för kranventilerna.

Bild på monterad GalliaPharm-generatorn redo för eluering:



Första eluering:

1. Vid installation av GalliaPharm-radionuklidgeneratorn i sin slutliga position, dvs. med en syntesenhet eller för manuella elueringar, rekommenderas det att hålla utloppsslangen så kort som möjligt eftersom slanglängden kan påverka utbytet i insamlingsflaskan/reaktionsflaskan.
2. Aseptisk teknik måste bibehållas under monteringsprocessen, särskilt vid hantering av portar. Det är nödvändigt för bibehållandet av sterilitet.
3. Förbered ytterligare nödvändiga material:
 - Personlig skyddsutrustning: När elueringar utförs ska skyddsglasögon, skyddshandskar och även lämplig laboratorierock användas.
 - Steril spruta med en volym på 10 ml.
 - Avskärmad insamlingsflaska eller -kärl med en volym på minst 10 ml. Undvik obelagda klorobutylproppar eftersom de kan innehålla ansevärliga mängder av zink som extraheras av det sura eluatet.
4. Anslut sprutan till port på ovansidan i grenkopplingen med kran och fyll med 10 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra från behållaren, men undvik att få in luft i sprutan.
5. Anslut flaskan eller ett annat insamlingskärl till utloppsslangen med hjälp av lämplig koppling.

Kärlet måste ha tillräcklig kapacitet för att kunna ta emot eluatvolymen.

6. Vrid grenkopplingens ventil där sprutan är ansluten mot generatorns inloppsport. Tryck på 10 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra vid en hastighet som är högst 2 ml/minut. Snabbare elueringshastighet kan minska generatorns livslängd. En eluentvolym på 5 ml kommer att eluera generatoren helt, men för den första elueringen rekommenderas att använda 10 ml. Tvinga inte in lösning i generatoren om ett stort motstånd känns av. Om en peristaltisk pump används för eluering ska den ställas in på en volymhastighet på högst 2 ml/minut. Användaren ska även kontrollera att eluenten flödar utan ovanligt motstånd. Avbryt elueringen om ett stort motstånd observeras.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD:

- Se till att tillföra eluenten genom inloppsporten. Eluera inte GalliaPharm-generatoren i omvänd riktning.
 - Elueringseffektivitet (^{68}Ga -utbyte) kan minskas om luft förs in i generatorns kolonn.
7. Samla in eluatet i ett avskärmat insamlingskärl och mät lösningen med en kalibrerad doskalibrator för att bestämma utbytet. Mätningen representerar kanske inte det totala möjliga utbytet av generatoren om mindre än 5 ml eluat har samlats in. Sönderfallskorrigera den uppmätta aktiviteten till starttiden för elueringen. För optimalt utbyte av generatoren i dess slutliga position rekommenderas det att bestämma elueringstoppen genom att samla in små fraktioner på 0,5 ml.
 8. Det rekommenderas att kassera det första eluatet på grund av möjligt ^{68}Ge -genombrott i detta eluat.
 9. Det rekommenderas att testa eluatet för ^{68}Ge -genombrott efter de första elueringarna genom att jämföra aktivitetsnivån av ^{68}Ga och ^{68}Ge . För mer information, läs monografi 2464 i den europeiska farmakopén.

Kontinuerlig rutineluering:

1. Upprepa stegen för den första elueringen men använd endast 5 ml för kontinuerlig rutineluering. GalliaPharm-generatoren är utformad för att eluera all tillgänglig ^{68}Ga -aktivitet i en volym på 5 ml.
2. Eluera GalliaPharm-radionuklidgeneratoren under varje arbetsdag med 5 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra.
3. Den eluerade lösningen är en klar, steril och färglös lösning av gallium(^{68}Ga)klorid med ett pH-värde mellan 0,5 och 2,0 och en radiokemisk renhet som är större än 95 %. Kontrollera eluatets klarhet före användning och kassera det om lösningen inte är klar.
4. Om generatoren inte har använts under en period på 3 dagar eller mer ansamlas fria ^{68}Ge -joner i kolonnen över tid. Därför rekommenderas det att kolonnen elueras en gång minst 7–24 timmar före eluering för märkning. Denna eluering ska utföras med 10 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra för att fullständigt tvätta bort orenheter från kolonnen.
5. Det rekommenderas att testa eluatet för ^{68}Ge -genombrott under rutinelueringar genom att

jämföra aktivitetsnivån av ^{68}Ga och ^{68}Ge . För mer information, läs monografi 2464 i den europeiska farmakopén.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD:

Avbryt eleringen omedelbart om vätskeläckage observeras när som helst under processen och försök att begränsa den läckande vätskan.

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generatorsystemet tillhandahålls med 250 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra. Denna mängd är vanligtvis tillräcklig för minst 40 eleringar. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generatorsystemet ska endast elueras med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra som tillhandahålls av innehavaren av godkännande för försäljning. Ytterligare behållare kan köpas som förbrukningsartiklar från innehavaren av godkännande för försäljning.

Byte av behållare med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD:

Aseptisk teknik är nödvändig för bibehållande av sterilitet och måste användas under utbytesförfarandet.

1. När den sterila ultrarena 0,1 mol/l saltsyran nästan förbrukats kan den bytas ut mot en ny behållare med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD: Ingen luft får föras in i $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generatorsystemet. Stäng alla ventiler vid grenkopplingen innan den tomma påsen kopplas bort så att ingen luft kan komma in via kranen och spetsen. Koppla bort behållaren från spetsen. Det rekommenderas att använda en ny steril spets för varje behållare med steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra.

2. Häng den nya behållaren med 250 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra nära inloppsporten men ovanför GalliaPharm-generatorsystemet.
3. Tryck in spetsen i behållaren, kontrollera noggrant eventuell förekomst av luftbubblor och avlägsna långsamt all luft från kranen med hjälp av ventilerna. Den anslutna inloppsslangen behöver inte kopplas från från GalliaPharm-generatorsystemet eller från kranen. Tillförsel av luft i $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generatorsystemet ska undvikas.
4. Stäng ventilerna för att stoppa flödet när grenkopplingen och slangen är fyllda. Generatorsystemet är nu färdigt för vidare användning.

Utbyte av GalliaPharm-eluering

Aktiviteten som anges på etiketten på GalliaPharm-generatorsystemet uttrycks i ^{68}Ge tillgängligt vid kalibreringsdatum (12:00 CET). Tillgänglig ^{68}Ga -aktivitet beror på ^{68}Ge -aktiviteten vid tiden för elering och förfluten tid sedan föregående elering.

En GalliaPharm-generator i fullständig jämvikt ger mer än 60 % av ^{68}Ga med en eleringsvolym på 5 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra.

Utbytet kommer att minska med sönderfall av ^{68}Ge -modernukliden över tid. Till exempel har ^{68}Ge minskat med 50 % efter 9 månaders sönderfall (39 veckor) (se tabell 6).

Tabell 6: Sönderfallstabell för ^{68}Ge

Förfluten tid i veckor	Sönderfallsfaktor	Förfluten tid i veckor	Sönderfallsfaktor
1	0,98	27	0,62
2	0,96	28	0,61
3	0,95	29	0,59
4	0,93	30	0,58
5	0,91	31	0,57
6	0,90	32	0,56
7	0,88	33	0,55
8	0,87	34	0,54
9	0,85	35	0,53
10	0,84	36	0,52
11	0,82	37	0,52
12	0,81	38	0,51
13	0,79	39	0,50
14	0,78	40	0,49
15	0,76	41	0,48
16	0,75	42	0,47
17	0,74	43	0,46
18	0,72	44	0,45
19	0,71	45	0,45
20	0,70	46	0,44
21	0,69	47	0,43
22	0,67	48	0,42
23	0,66	49	0,42
24	0,65	50	0,41
25	0,64	51	0,40
26	0,63	52	0,39

Efter en eluering av GalliaPharm-generatorn kommer ^{68}Ga att ackumuleras genom det kontinuerliga sönderfallet av ^{68}Ge -modernukliden. Generatorn kräver minst 7 timmar för att uppnå nästan fullt utbyte efter eluering, men i praktiken är det även möjligt att eluera generatorn efter 4 timmar.

Tabell 7 visar ackumuleringsfaktorn för aktivitet av ^{68}Ga som kan elueras efter tidpunkter som varierar från 0 till 410 minuter sedan föregående eluering:

Tabell 7: Ackumuleringsfaktorer för ⁶⁸Ga

Förfluten tid i minuter	Akkumuleringsfaktor	Förfluten tid i minuter	Akkumuleringsfaktor
0	0,00	210	0,88
10	0,10	220	0,89
20	0,19	230	0,91
30	0,26	240	0,91
40	0,34	250	0,92
50	0,40	260	0,93
60	0,46	270	0,94
70	0,51	280	0,94
80	0,56	290	0,95
90	0,60	300	0,95
100	0,64	310	0,96
110	0,68	320	0,96
120	0,71	330	0,97
130	0,74	340	0,97
140	0,76	350	0,97
150	0,78	360	0,97
160	0,81	370	0,98
170	0,82	380	0,98
180	0,84	390	0,98
190	0,86	400	0,98
200	0,87	410	0,98

Exempel

En 1,85 GBq-generator är 12 veckor gammal. Enligt tabell 6 kan aktiviteten av ⁶⁸Ge på kolonnen beräknas enligt följande:

$$1,85 \text{ GBq} \times 0,81 = 1,499 \text{ GBq}$$

I fullständig jämvikt är aktiviteten av ⁶⁸Ga på kolonnen också 1,499 GBq.

Generatoren elueras och den insamlade ⁶⁸Ga-aktiviteten är 1,049 GBq vilket motsvarar ett typiskt utbyte på 70 %.

Samma generator elueras 4 timmar senare. De 7 timmarna som krävs för att uppnå ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-jämvikten har inte förflutit och ackumuleringen av ⁶⁸Ga-aktiviteten på kolonnen kan beräknas enligt tabell 7 enligt följande:

$$1,499 \text{ GBq} \times 0,91 = 1,364 \text{ GBq}$$

Med ett typiskt utbyte på 70 % ⁶⁸Ga blir den insamlade aktiviteten:

$$1,364 \text{ GBq} \times 0,70 = 955 \text{ MBq}$$

Obs!

Aktiviteten av ^{68}Ga i eluatet kan mätas för att kontrollera kvaliteten med avseende på identitet och innehåll. Aktiviteten bör mätas omedelbart efter eluering men kan även mätas upp till 5 halveringstidsperioder efter eluering.

På grund av den korta halveringstiden för ^{68}Ga , som är 67,71 minuter, måste den förflutna tiden mellan eluering och mätning av aktivitet sönderfallskorrigeras för att bestämma det verkliga utbytet vid elueringstiden med hjälp av sönderfallstabellen för ^{68}Ga , tabell 8.

Exempel

En ny 1,85 GBq-generator elueras. Aktiviteten av ^{68}Ga mätt 10 minuter efter eluering var 1,169 GBq.

Utbytet vid elueringstiden kan erhållas genom att dividera den uppmätta aktiviteten med motsvarande faktor av den förflutna tiden som anges i tabell 8:

$$1,169 \text{ GBq} / 0,903 = 1,295 \text{ GBq}$$

Detta motsvarar ett utbyte av ^{68}Ga på 70 % vid elueringstiden:

$$1,295 \text{ GBq} / 1,85 \text{ GBq} \times 100 \% = 70 \%$$

Tabell 8: Sönderfallstabell för ⁶⁸Ga

Förfluten tid i minuter	Sönderfallsfaktor	Förfluten tid i minuter	Sönderfallsfaktor
1	0,990	35	0,700
2	0,980	36	0,693
3	0,970	37	0,686
4	0,960	38	0,679
5	0,950	39	0,672
6	0,941	40	0,665
7	0,931	41	0,658
8	0,922	42	0,652
9	0,912	43	0,645
10	0,903	44	0,639
11	0,894	45	0,632
12	0,885	46	0,626
13	0,876	47	0,619
14	0,867	48	0,613
15	0,868	49	0,607
16	0,850	50	0,601
17	0,841	51	0,595
18	0,832	52	0,589
19	0,824	53	0,583
20	0,816	54	0,577
21	0,807	55	0,571
22	0,799	56	0,565
23	0,791	57	0,559
24	0,783	58	0,554
25	0,775	59	0,548
26	0,767	60	0,543
27	0,759	61	0,537
28	0,752	62	0,532
29	0,744	63	0,526
30	0,737	64	0,521
31	0,729	65	0,516
32	0,722	66	0,510
33	0,714	67	0,505
34	0,707	68	0,500

Kvalitetskontroll

Lösningens klarhet, pH och radioaktivitet måste kontrolleras före radioaktiv märkning.

^{68}Ge -genombrott

En liten mängd av ^{68}Ge tvättas ut från kolonnen med varje eluering. ^{68}Ge -genombrott uttrycks som en procentandel av totalt ^{68}Ga som elueras från kolonnen med sönderfallskorrigerig. ^{68}Ge -genombrott är inte mer än 0,001 % av den eluerade ^{68}Ga -aktiviteten. Genombrottet för denna generator börjar vanligtvis så lågt som 0,0001 % vid tidpunkten för frisättning och kan stiga något med antalet elueringar. Generatoren ska elueras minst en gång per arbetsdag för att hålla genombrottet på en låg nivå. Genombrottet bör ligga under 0,001 % under 12 månader om generatoren används enligt dessa anvisningar. För test av ^{68}Ge -genombrottet ska aktivitetsnivån jämföras för ^{68}Ga och ^{68}Ge i eluatet. För mer information, läs monografi 2464 i den europeiska farmakopén.

Varning: ^{68}Ge -genombrottet kan stiga över 0,001 % om generatoren inte elueras under mer än 2 dagar. Om generatoren inte har använts under 3 dagar eller mer ska den förelueras med 10 ml steril ultraren 0,1 mol/l saltsyra 7–24 timmar före den avsedda användningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.