

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gallium (^{67}Ga) citraat Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 37 MBq gallium-67 citraat op activiteitsreferentietijdstip en -datum (activity reference time, ART).

Gallium (^{67}Ga) is een radionuclide met een fysische halfwaardetijd van 3,3 dagen (78,3 uur). Het vervalst tot stabiel zink (^{67}Zn) door elektronenvangst onder emissie van gamma-energie van 93 keV (38%), 185 keV (21%) en 300 keV (16,8%). Een kleine klinisch niet significante hoeveelheid gallium-66 (^{66}Ga) is als een natuurlijke verontreiniging aanwezig (zie rubriek 11).

Hulpstof met bekend effect: benzylalcohol (9mg/ml).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze oplossing met een pH tussen de 5,0 en 8,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Scintigrafie met gallium (^{67}Ga) citraat injectie mag alleen worden uitgevoerd wanneer Positronemissietomografie (PET) met (^{18}F) fludeoxyglucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG PET) niet beschikbaar is (zie rubriek 4.2).

Gallium (^{67}Ga) citraat injectie is geïndiceerd voor gebruik samen met andere beeldvormingstechnieken voor:

Niet-specifieke tumorbeeldvorming en/of tumorlokalisatie bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 maand:

- Diagnosticeren, stadiëring en het opvolgen van maligne lymfomen, zoals Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen. Gallium (^{67}Ga) citraat kan in een later stadium ook worden gebruikt bij het vaststellen van de respons op chemotherapie.
- Diagnosticeren van longtumoren voor de beoordeling van de uitbreiding naar het mediastinum.
- Bepaling van de mate van uitzaaiing van andere maligne primaire tumoren, met wisselende betrouwbaarheid.

Lokalisatie van ontstekingslesies bij volwassenen uitsluitend voor:

- Diagnosticeren van specifieke inflammatoire aandoeningen, met name die van de longen, zoals sarcoïdose en opportunistische infecties veroorzaakt door *Pneumocystis carinii* (zie rubriek 4.4).
- Karakterisering en/of lokalisatie van extrapulmonale ontstekingslesies, b.v. tuberculeuze lymfadenopathie, of bij het onderzoek naar koorts met onbekende oorzaak. Gallium (^{67}Ga) citraat levert alleen niet-specifieke aanwijzingen van ontstekingsplaatsen in het lichaam op en andere beeldvormingstechnieken of biopsieën zijn nodig om de verkregen informatie aan te vullen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen activiteit voor een patiënt van 70 kg varieert van 75-185 MBq. Activiteiten van 40 MBq kunnen toereikend zijn voor het structureel volgen van de ziekteactiviteit bij patiënten met een interstitiële longaandoening.

Hogere activiteiten (tot 260 MBq) kunnen nodig zijn voor bepaalde beeldvormingstechnieken voor

Tumoren, zoals SPECT. Dit doet zich het meest voor bij stadiëring van mediastinale lymfomen. De injectie van activiteiten hoger dan de locale DRL's (diagnostische referentieniveaus) moet worden gerechtvaardigd.

Ouderen:

voor oudere patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit is vereist, aangezien bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Met kinderen bestaat er slechts een beperkte ervaring.

Toediening bij kinderen en adolescenten moet zorgvuldig worden overwogen, op basis van de klinische noodzaak en beoordeling van de batenrisicoverhouding in deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4).

Als er geen alternatieve, niet-ioniserende diagnostische methoden of [^{18}F] FDG PET beschikbaar zijn, kan gallium (^{67}Ga) citraat alleen gebruikt worden in gevallen van bewezen maligniteit.

De aan kinderen en jongeren tot 18 jaar toe te dienen activiteit kan worden berekend volgens de doseringskaart van de European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016) met behulp van onderstaande formule:

$$\text{Toe te dienen activiteit [MBq]} = \text{baseline-activiteit van 5,6} \times \text{vermenigvuldigingsfactor}$$

Een minimale activiteit van 10 MBq wordt aanbevolen voor beeldvorming van voldoende kwaliteit.

De berekende toe te dienen activiteiten staan vermeld in onderstaande tabel 1:

Lichaamsgewicht (kg)	Activiteit (MBq)	Lichaamsgewicht (kg)	Activiteit (MBq)	Lichaamsgewicht (kg)	Activiteit (MBq)
3	10	22	30	42	51
4	10	24	32	44	54
6	10	26	34	46	56
8	12	28	36	48	58
10	15	30	38	50	60
12	18	32	41	52-54	63
14	20	34	43	56-58	67
16	22	36	45	60-62	71
18	25	38	47	64-66	75
20	27	40	50	68	78

Wijze van toediening

Injectieflacon voor meervoudig gebruik.

Gallium (^{67}Ga) citraat Injectie mag alleen via intraveneuze injectie worden toegediend.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldvorming

Beeldvorming kan plaatsvinden tussen de 24 en 92 uur na toediening, maar voor tumoren geldt dat de tweede of derde dag de voorkeur heeft. Bij onderzoek van ontstekingslaesies kan vroege scintigrafie, mogelijk al binnen 4 uur na toediening, ook waardevol zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Bij patiënten jonger dan 18 jaar behalve als bij hen kanker is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.2)
- Premature en pasgeboren baby's (jonger dan 4 weken) vanwege de aanwezigheid van benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is een kans op overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als overgevoeligheid of een anafylactische reactie optreedt, moet de toediening van het middel direct worden gestopt en indien nodig een intraveneuze behandeling worden gestart. Om in noodgevallen onmiddellijk te kunnen handelen

moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Rechtvaardiging van de individuele baten en risico's

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling te rechtvaardigen zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet altijd de laag mogelijke dosis zijn waarmee redelijkerwijs de vereiste diagnostische informatie kan worden verkregen.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de batenrisicoverhouding zorgvuldig worden afgewogen, aangezien een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten, zie 'Specifieke waarschuwingen', rubriek 4.2 en 4.3. Gallium (^{67}Ga) is een botzoekend radionuclide. Bijzondere voorzichtigheid is daarom geboden bij jonge kinderen, bij wie bestraling van de eindplaten in groeiend bot en hematopoëtische weefsels speciale aandacht kan vereisen. Zorgvuldige afweging van de indicatie is noodzakelijk, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord in de eerste uren na de toediening zo vaak mogelijk te plassen om stralingsblootstelling van de blaas te beperken.

Interpretatie van de beelden

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van beelden van de longvelden na 24-48 uur wanneer niet-specifieke opname van gallium (^{67}Ga) kan optreden. Zulke bevindingen hoeven niet op interstitiële longziekte te duiden.

Het verschijnen van gallium (^{67}Ga) conjugaten in de darmen door stapeling in de lever en latere uitscheiding in de gal kan het diagnostische nut ervan bij het opsporen van intra-abdominale laesies verminderen. In die gevallen kan toediening van een laxans voorafgaand aan de beeldvorming helpen. De toediening van laxantia aan insulineafhankelijke diabetici dient met voorzichtigheid te gebeuren.

Een significante opname van gallium (^{67}Ga) in de thymus wordt soms gezien bij kinderen die chemo- en radiotherapie hebben ondergaan. Dit is niet-pathologisch en is een gevolg van secundaire hyperplasie.

Bij sarcoïdose en interstitiële longziekte wordt de opname beïnvloed door de ziekteactiviteit.

Na de toediening

Gedurende 3 dagen na de toediening moet nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Natrium: Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Benzylalcohol: Dit middel bevat 9 mg/ml benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol aan neonaten is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen, zoals 'happen naar adem' ('gasping'-syndroom) en overlijden. De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden, is niet bekend.

Omgevingsrisico's

Voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsrisico's, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De biodistributie van gallium (^{67}Ga) kan door tal van farmacologisch actieve stoffen worden beïnvloed, zoals cytotoxische middelen, immunosuppressiva (waaronder steroïden), röntgencontrastmiddelen, fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, metoclopramide, reserpine, methyldopa, orale anticonceptiva en stilboestrol.

Bijvoorbeeld:

- Voorbehandeling met bepaalde **cytotoxische middelen** kan aanleiding geven tot een versterkte opname van gallium (^{67}Ga) in het skelet, wat vergezeld gaat van een verminderde stapeling in de lever, weke delen en ook in tumoren.
- **Immunosuppressiva** (waaronder steroïden) kunnen interfereren met gallium (^{67}Ga) bij het zoeken naar

ontstekingshaarden.

- Niet-specifieke, niet-pathologische gallium (^{67}Ga) opname in de longen is beschreven bij patiënten die **contrastmiddelen** toegediend kregen voor contrastversterkte radiolymfangiografie. Waargenomen is dat gebruik van gadolinium voor contrastversterking bij nucleaire magnetische resonantie leidt tot een verminderde tumoropname van gallium (^{67}Ga) wanneer het wordt toegediend binnen 24 uur na injectie.
- **Geneesmiddelen die het prolactinegehalte van het plasma verhogen** (zoals fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, metoclopramide, reserpine, methyldopa, oestrogenen, stilboestrol...), kunnen leiden tot een verhoogde opname van gallium (^{67}Ga) in het mammaweefsel.
- Na **ijzertherapie** kan een verandering in de gallium (^{67}Ga) radiokinetiek en weefselbinding optreden. De mogelijkheid van vals-positieve uitslagen dient derhalve steeds voor ogen te worden gehouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer het nodig is radiofarmaca toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, moet altijd worden vastgesteld of ze wel of niet zwanger is. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. Indien wordt getwijfeld over een mogelijk zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als de menstruatie erg onregelmatig is, etc.) moeten alternatieve methoden zonder gebruikmaking van ioniserende straling (als die er zijn) worden aangeboden aan de patiënt.

Zwangerschap

Het gebruik van gallium (^{67}Ga) is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen vanwege de lange halfwaardetijd en de verhoogde kans op aangeboren afwijkingen na blootstelling aan gallium (^{67}Ga) (zie rubriek 4.3). Een geabsorbeerde dosis hoger dan 0,5 mGy wordt als schadelijk voor de foetus in ontwikkeling beschouwd. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij toediening van een activiteit van 185 MBq de geabsorbeerde dosis aan de uterus van een zwangere volwassen vrouw ongeveer 15 mGy bedraagt.

Borstvoeding

Gallium (^{67}Ga) citraat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Alvorens een radiofarmacon toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of de toediening van de radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder de borstvoeding heeft beëindigd; ook moet men zich afvragen welk radiofarmacon de juiste keuze is gezien de secretie van radioactiviteit in de moedermelk en de lange halfwaardetijd van gallium (^{67}Ga). Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding definitief worden beëindigd en de afgekolfde moedermelk worden weggegooid (zie rubriek 4.3). Gedurende 3 dagen na de toediening moet nauw contact met de zuigelingen worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Het effect van gallium (^{67}Ga) citraat op de vruchtbaarheid is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gallium (^{67}Ga) citraat injectie heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gemeld is dat intraveneuze toediening van Gallium (^{67}Ga) citraat injectie bijwerkingen van anafylactische aard kan uitlokken. De symptomen zijn over het algemeen licht en worden voornamelijk beschreven als en gevoel van warmte, generaliseerde roodheid, erytheem, pruritus en/of urticaria.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden de symptomen vermeld die kunnen optreden na het gebruik van gallium (^{67}Ga) citraat injectie, volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, waaronder anafylaxie (bijv.: blozen, erytheem, urticaria, pruritus, het heet hebben)	Niet bekend

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontwikkelen van erfelijke afwijkingen. Aangezien bij de maximaal aanbevolen activiteit van 260 MBq de effectieve dosis 26 mSv is, is de kans dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting klein.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een stralingsoverdosis met gallium (^{67}Ga) citraat injectie kan de totale bestraling van kritische organen worden beperkt door de intraveneuze toediening van geschikte chelatoren (zoals ook bij andere zware metalen). Daarnaast kunnen grote hoeveelheden vloeistof per os en het intensief gebruik van laxantia geïndiceerd zijn om de uitscheiding van het radiofarmacon te bevorderen. Het kan nuttig zijn de toegediende effectieve dosis te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostisch radiofarmaceuticum voor detectie van ontstekingen en infecties; ATC-code: V09H X01.

Werkingsmechanisme

Vermoedelijk is de stapeling van gallium (^{67}Ga) in tumorweefsel en op ontstekingsplaatsen een gevolg van zijn met ijzer overeenkomend gedrag. Opname van gallium (^{67}Ga) in transferrine, ferritine en lactoferrine is *in-vivo* aangetoond en voor transferrine ook *in-vitro*.

Farmacodynamische effecten

In de voor beeldvormingstechnieken aan de mens toegediende, chemische doseringen ($<10^{-7}$ mg/kg) valt niet te verwachten dat gallium klinisch belangrijke farmacodynamische effecten uitoefent. Bekend is een interactie van hoge doses gallium met lichaamsweefsels, en de effecten van zijn desintegratieproduct zink (>2 g) worden voor de mens als toxisch beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie en orgaanopname

Op dag 7 na injectie bevat het lichaam meestal nog ongeveer 65% van de toegediende dosis. Het skelet is de belangrijkste plaats voor gallium (^{67}Ga)-retentie (25% van de toegediende dosis). Andere organen die zichtbaar activiteit vasthouden, zijn de lever, milt, nieren, traan- en speekselklieren, nasofarynx en de mammae (vooral tijdens borstvoeding).

Eliminatie

In de eerste 24 uur na toediening wordt 15-25% van de toegediende dosis via de nieren uitgescheiden. De overblijvende activiteit wordt langzaam via het darmkanaal uitgescheiden ($t_{1/2} = 25$ dagen).

Halfwaardetijd

De fysische halfwaardetijd van gallium (^{67}Ga) is 3,3 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van eenmalige doses intraveneus gallium is species-afhankelijk en gallium is bij honden significant toxischer dan bij ratten. Gallium bezit cumulatieve toxische effecten. Totale doses van 6,5-20 mg/kg over een periode van verscheidene weken toegediend, kunnen letaal zijn. Deze doses zijn ongeveer 1000 keer zo hoog als de voor diagnostische doeleinden aan de mens toegediende maximale dosis van gallium (^{67}Ga) citraat (d.w.z. <1 microgram/70 kg). Dit middel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

Mutageniteitsstudies en langlopend onderzoek naar de carcinogeniteit zijn niet verricht. Bekend is dat gallium teratogeen is wanneer het in hoge doses wordt toegediend, maar er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico te kunnen inschatten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraatdihydraat, benzylalcohol, natriumchloride, zoutzuur (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

16 dagen na de productiedatum. Activiteitsreferentiedatum en -tijdstip en houdbaarheidsdatum en -tijd worden vermeld op de buitenverpakking en op elke flacon.

Na het eerste optrekken uit de injectieflacon is de chemische en fysische in-use stabiliteit aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur beneden 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het product niet direct wordt toegediend, vallen de in-use bewaartijden en -condities voorafgaand aan toediening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Als het product bedoeld is voor meerdere toedieningen dient ieder aliquot onder aseptische omstandigheden opgetrokken te worden. Voor de bewaarcondities van het middel na het eerste optrekken van het product, zie rubriek 6.3. De opslag van radiofarmaca moet voldoen aan de nationale voorschriften voor radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml glazen injectieflacon (Type 1) afgesloten met een broombutylrubberen stop, gefelst met een aluminium krimpdpop.

Gallium (⁶⁷Ga) citraat Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie wordt geleverd in de volgende hoeveelheden activiteit op activiteitsreferentiedatum en -tijdstip (ART):

82 MBq in 2,2 ml
123 MBq in 3,3 ml
205 MBq in 5,5 ml
370 MBq in 10,0 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De verpakking bevat 1 injectieflacon voor meervoudige dosering. Elke injectieflacon is omgeven door een beschermende loodhulling van de benodigde dikte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen door een daartoe bevoegde persoon in een daartoe aangewezen klinische Setting in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, toediening, transport en afvoer ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen van zowel de beveiliging tegen straling als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De juiste aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Voor instructies over de hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Het geneesmiddel mag het niet worden toegediend als op enig moment tijdens de bereiding de integriteit van de injectieflacon wordt aangetast.

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van verontreiniging van het middel en stralingsblootstelling van de gebruikers tot een minimum wordt beperkt. Adequate stralingsafscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca levert een risico op voor derden vanwege externe straling of vanwege besmetting via gemorste urine, braaksel, enz. Daarom moeten voorzorgen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE340356

Aflevering: op medisch voorschrift

9. DATUM EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2009

Datum van laatste verlenging 16 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

Goedkeuringsdatum FAGG: 05/2026

11. DOSIMETRIE

De onderstaande dosimetrische gegevens zijn afkomstig van de ICRP (International Commission on Radiological Protection) publicatie 128 en worden berekend aan de hand van de volgende aannamen:

- Het biokinetische model vermeld in de MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry)-publicatie nr.2 betreffende dosisschatting (1973), dat gebaseerd is op humane gegevens, is ongewijzigd aangenomen. Bij kinderen vindt de botopname overwegend plaats in de metafyseale groeischijven.
- Verondersteld wordt dat de activiteit die via de feces wordt uitgescheiden (0,09) in de darm is terechtgekomen via de dunne darm. De gemiddelde verblijfstijden in de darm zijn die van het gestandaardiseerde maagdarmstelselmodel (ICRP-publicatie nr. 53).

Geabsorbeerde doses voor gallium (⁶⁷Ga)-citraat

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Botoppervlakken	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Hersenen	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Mamma	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Galblaaswand	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Maagdarmkanaal					
Maagwand	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Dunne darmwand	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Colonwand	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Wand bovenste deel dikke darm	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Wand onderste deel dikke darm	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4

Hartwand	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Nieren	0,12	0,14	0,020	0,29	0,51
Lever	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Longen	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Spieren	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Oesophagus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Ovaria	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Pancreas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Rood beenmerg	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Huid	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Milt	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Testes	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Thymus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Schildklier	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Urineblaaswand	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Uterus	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Overige organen	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

De effectieve dosis als gevolg van toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 260 MBq aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 26 mSv. Voor een toegediende activiteit van 260 MBq bedraagt de karakteristieke stralingsdosis voor het doelorgaan (botoppervlak) 164 mGy en is de karakteristieke stralingsdosis voor de kritische organen (rood beenmerg, wand onderste deel dikke darm) 55 mGy.

De bijdrage van de verontreinigingscomponent (^{66}Ga) aan de geleverde stralingsdosis is minder dan 0,2% op het moment van toediening van het product en neemt daarna snel af door de korte fysische halfwaardetijd van deze isotoop (9,4 uur). Gallium (^{66}Ga) is een positron- en gamma-emitter.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Dit is een gebruiksklaar geneesmiddel voor intraveneuze injectie.

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. De injectieflacons mogen in geen geval worden geopend. Na desinfectie van de stop moet de oplossing via de stop worden opgetrokken met behulp van een spuit voor een enkelvoudige dosis voorzien van geschikte stralingsafscherming en een steriele wegwerpaald of met behulp van een goedgekeurd automatisch toedieningssysteem.

Als de integriteit van de injectieflacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gallium (^{67}Ga) citrate Curium 37 MBq/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 37 MBq de citrate de gallium -67 à la date et heure de calibration (activity reference time, ART).

Le gallium (^{67}Ga) est un radionucléide ayant une période physique de 3,3 jours (78,3 heures). Il décroît en zinc-67 stable par capture électronique et émission de photons gamma d'énergie de 93 keV (38%), de 185 keV (21%) et 300 keV (16,8%). Une petite quantité, cliniquement insignifiante, de gallium-66 (^{66}Ga) est présente en tant que contaminant naturel (voir rubrique 11).

Excipients à effet notoire : alcool benzylique (9 mg/ml).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable. Solution limpide et incolore, dont le pH est compris entre 5,0 et 8,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

La scintigraphie au gallium (^{67}Ga) citrate injection ne doit être utilisée que lorsque la tomographie par émission de positons (TEP) au (^{18}F) fludésoxyglucose (TEP - (^{18}F) FDG) n'est pas accessible (voir rubrique 4.2).

Le Gallium (^{67}Ga) citrate injection est indiqué en association avec d'autres techniques d'imagerie pour :

La visualisation et/ou la localisation non spécifique de tumeurs chez l'adulte et l'enfant âgé de plus d'un mois :

- Le diagnostic, la stadification et la prise en charge ultérieure des lymphomes malins tels que les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens. Le citrate de gallium (^{67}Ga) peut aussi être utilisée pour évaluer la réponse à une chimiothérapie.
- Le diagnostic des néoplasmes bronchiques en déterminant l'étendue de la propagation médiastinale.
- L'évaluation du degré de dissémination d'autres tumeurs malignes primaires avec une fiabilité variable.

La localisation de lésions inflammatoires uniquement chez l'adulte pour :

- Le diagnostic de certaines pathologies inflammatoires, notamment celles affectant le tissu pulmonaire, telles que la sarcoïdose et les infections opportunistes dues à *Pneumocystis carinii* (voir rubrique 4.4).
- Mettre en évidence et/ou préciser la localisation de lésions inflammatoires extra-pulmonaires, comme les adénopathies tuberculeuses ou dans le cadre du bilan d'une fièvre d'étiologie indéterminée. Le citrate de gallium (^{67}Ga) ne fournit que des données non spécifiques concernant les foyers inflammatoires au sein de l'organisme. D'autres techniques d'imagerie ou procédures de biopsies sont nécessaires pour confirmer et compléter l'information.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La gamme d'activité recommandée pour un patient pesant 70 kg est comprise entre 75 et 185 MBq. Une activité de 40 MBq peut être appropriée pour le suivi séquentiel de l'activité de la maladie chez un patient présentant une atteinte pulmonaire interstitielle.

Des activités plus élevées (jusqu'à 260 MBq) peuvent être nécessaires pour les techniques d'imagerie tumorale, telles que la TEMP, en particulier lors de la stadification des lymphomes médiastinaux.

L'injection d'activités supérieures aux NRD (niveaux de référence diagnostiques) locaux doit être justifiée.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale/hépatique

La radioactivité à administrer doit être déterminée avec soin car une augmentation de l'exposition aux radiations est possible chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'expérience clinique est limitée.

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent doit être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques dans cette population (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'aucune autre méthode de diagnostic non irradiante ou l'examen TEP-^(18F) FDG ne sont disponibles, la scintigraphie au citrate de gallium (⁶⁷Ga) peut être utilisée seulement en cas de pathologie maligne démontrée.

Les activités à administrer à l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées selon le tableau d'activité de l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM 2016), à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Activité administrée [MBq]} = 5.6 (\text{Activité basale}) \times \text{Coefficient multiplicateur}$$

Une activité minimale de 10 MBq est recommandée afin d'obtenir des images de qualité suffisante.

Les activités qui en résultent sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

Masse corporelle (kg)	Activité (MBq)	Masse corporelle (kg)	Activité (MBq)	Masse Corporelle (kg)	Activité (MBq)
3	10	22	30	42	51
4	10	24	32	44	54
6	10	26	34	46	56
8	12	28	36	48	58
10	15	30	38	50	60
12	18	32	41	52-54	63
14	20	34	43	56-58	67
16	22	36	45	60-62	71
18	25	38	47	64-66	75
20	27	40	50	68	78

Mode d'administration

Flacon multidose.

Le Gallium (⁶⁷Ga) citrate injection ne doit être injecté que par voie intraveineuse.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

Les images peuvent être acquises entre la 24^{ème} et la 92^{ème} heures après l'injection, bien qu'il soit préférable de les effectuer le deuxième ou le troisième jour, pour la recherche de tumeurs. Lors de l'exploration de lésions inflammatoires, une scintigraphie précoce, éventuellement réalisée dans les 4 heures suivant l'administration, peut également s'avérer utile.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

- Enfant ou adolescent de moins de 18 ans, excepté en cas de cancer diagnostiqué (voir rubrique 4.2)
- Prématuré et nouveau-né à terme (jusqu'à 4 semaines) en raison de la présence d'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du rapport bénéfice/risque

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, correspondre à la plus faible dose de rayonnements possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin, car une exposition accrue au rayonnement est possible chez ces patients.

Population pédiatrique

Pour toute information relative à une utilisation chez l'enfant, voir « Mises en garde spécifiques », rubriques 4.2 et 4.3

Le gallium (^{67}Ga) est un radionucléide qui se fixe sur les os. Il convient donc d'être particulièrement vigilant chez le jeune enfant, chez lequel l'irradiation des plaques terminales des os en croissance et des tissus hématopoïétiques peut nécessiter une attention particulière.

L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations.

Interprétation des images obtenues

Les images obtenues lors d'une scintigraphie pulmonaire, réalisée 24 à 48 heures après l'injection, doivent être interprétées avec attention car des fixations non spécifiques de gallium (^{67}Ga) peuvent être observées sans signifier pour autant une atteinte pulmonaire interstitielle.

L'apparition dans les intestins de conjugués du gallium (^{67}Ga), résultant de l'accumulation du gallium (^{67}Ga) dans le foie et de son excrétion biliaire ultérieure, peut diminuer l'intérêt diagnostique de la scintigraphie pour la détection de lésions abdominales. Il est alors utile d'administrer un laxatif avant l'examen. Cette administration se fera avec précaution en cas de diabète insulino-dépendant.

Une fixation importante de gallium (^{67}Ga) dans le thymus peut être observée chez les enfants ayant été traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Ce phénomène n'est pas pathologique et résulte d'une hyperplasie secondaire.

Dans la sarcoïdose et les atteintes pulmonaires interstitielles, la fixation est influencée par l'activité de la maladie.

Après l'examen

Les contacts étroits avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être limités pendant 3 jours après l'administration.

Mises en garde spécifiques

Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement exempt de sodium.

Alcool benzylique : Ce médicament contient 9 mg/ml d'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Risques environnementaux

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La biodistribution du gallium (^{67}Ga) peut être modifiée par une large gamme de substances actives tels que les agents cytotoxiques, les immunosuppresseurs (y compris les corticoïdes), les produits de contraste, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, le métoclopramide, la réserpine, la méthylidopa, les contraceptifs oraux et le stilbestrol.

A titre d'exemple:

- Certains **agents cytotoxiques** peuvent entraîner une augmentation de la fixation osseuse du gallium (^{67}Ga), accompagnée d'une diminution de l'accumulation dans le foie, les tissus mous, mais aussi dans les tumeurs.
 - **Les immunosuppresseurs** (tels que les corticoïdes) peuvent interférer avec le gallium (^{67}Ga) lors de la recherche de foyers inflammatoires.
 - Fixation pulmonaire non-spécifique et non-pathologique du gallium (^{67}Ga) observée chez les patients après une administration **de produits de contraste** lors d'une lympho-angiographie. Il a été observé que le gadolinium utilisé pour améliorer le contraste en imagerie par résonance magnétique diminue la fixation du gallium (^{67}Ga) dans les tumeurs lorsqu'il est administré dans les 24 heures suivant l'injection.
 - **Les médicaments entraînant une augmentation des taux plasmatiques de prolactine** (tels que les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, le métoclopramide, la réserpine, la méthylidopa, les œstrogènes, le diéthylstilbestrol...) peuvent entraîner une augmentation de la fixation du gallium (^{67}Ga) par les tissus mammaires.
 - Modification de la cinétique et de la fixation tissulaire du gallium (^{67}Ga) **après un traitement par le fer**.
- Par conséquent, la possibilité d'obtenir de faux positifs doit être envisagée systématiquement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

L'utilisation de gallium (^{67}Ga) est contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de sa longue période et du risque accru de malformations congénitales après exposition au gallium (^{67}Ga) (voir rubrique 4.3). Une dose absorbée supérieure à 0,5 mGy est considérée comme dangereuse pour le fœtus en développement. Il convient de noter que lors de l'administration d'une activité de 185 MBq, la dose adsorbée par l'utérus chez une femme adulte enceinte sera de l'ordre de 15 mGy.

Allaitement

Le citrate de gallium(^{67}Ga) est excrété dans le lait maternel.

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut retarder raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que la méthode d'exploration mettant en œuvre un radiopharmaceutique est la plus appropriée, compte-tenu du passage de la radioactivité dans le lait et de la longue période du gallium (^{67}Ga). Si l'administration en est indispensable, l'allaitement doit être arrêté et le lait exprimé éliminé (voir rubrique 4.3).

Les contacts rapprochés avec les nourrissons doivent être limités pendant les 3 jours suivant l'administration.

Fertilité

L'effet de l'administration de citrate de gallium (^{67}Ga) sur la fertilité n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Gallium (^{67}Ga) citrate injection n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des réactions indésirables de type anaphylactique ont été observés après administration intraveineuse du gallium (^{67}Ga) citrate injection. Les symptômes sont généralement légers et se caractérisent principalement par une sensation de chaleur, des rougeurs généralisées, un érythème, un prurit et/ou de l'urticaire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant liste les symptômes pouvant survenir après l'utilisation de gallium (^{67}Ga) citrate injection, selon les classes de système d'organes MedDRA. Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes (SOCs)	Effets indésirables	Fréquence
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité, y compris anaphylaxie (par exemple : flush généralisés, érythème cutané, urticaire, prurit, sensation de chaleur)	Indéterminée

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers et/ou des déficiences héréditaires. Étant donné que la dose effective est de 26 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 260 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,

www.afmps.be ; Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de gallium (^{67}Ga) citrate injection, la dose délivrée aux organes critiques peut être réduite par l'administration intraveineuse d'agents chélatants appropriés (comme pour les autres métaux lourds). De plus, il est nécessaire d'accélérer l'excrétion du traceur radioactif, on peut augmenter l'apport hydrique oral et administrer intensivement des laxatifs. Il pourrait être utile d'estimer la dose efficace qui a été appliquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique, pour la détection d'inflammations et d'infections

Code ATC: V09H X01.

Mécanisme d'action

L'accumulation du gallium (^{67}Ga) dans les tissus tumoraux et les sites inflammatoires semble due à son comportement analogue à celui du fer. La fixation du gallium (^{67}Ga) à la transferrine, à la ferritine et à la lactoferrine a été démontrée *in vivo* et, en ce qui concerne la transferrine, également *in vitro*.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations utilisées chez l'homme pour les examens de diagnostic ($< 10^{-7}$ mg/kg), le gallium ne semble avoir aucune activité pharmacodynamique.. A des doses élevées, le gallium présente des interactions connues avec les tissus de l'organisme et les effets de son produit de décroissance, le zinc (> 2 g), sont décrits chez l'homme comme toxiques

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution et absorption par les organes

Sept jours après l'injection, l'organisme conserve généralement environ 65% de la quantité administrée. Le squelette est le principal site de rétention du gallium (^{67}Ga) (25% de la quantité administrée). Les autres organes qui conservent visiblement leur activité sont le foie, la rate, les reins, les glandes lacrymales et salivaires, le nasopharynx et les seins (en particulier en période de lactation).

Élimination

Pendant les premières 24 heures suivant l'administration du produit, 15 à 25% de la quantité administrée est éliminé par voie rénale. L'activité restante est éliminée lentement par le tube digestif ($t_{1/2} = 25$ jours).

Période

La période du gallium (^{67}Ga) est de 3,3 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité de gallium par administration par voie intraveineuse à dose unique varie selon l'espèce, le chien étant nettement plus sensible que le rat. Le gallium a des effets toxiques cumulatifs. Des quantités variant de 6,5 à 20 mg/kg, administrées sur une période de quelques semaines peuvent être létales. Ces quantités sont plus de 1 000 fois plus importantes que les quantités maximales de citrate de gallium (^{67}Ga) utilisées chez l'homme pour des examens diagnostiques (< 1 microgramme/70 kg).

Des études de mutagenèse et de carcinogenèse à long terme n'ont pas été réalisées. Le gallium est connu pour être tératogène après administration de fortes quantités, bien que les données disponibles soient insuffisantes pour préciser ce risque.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté, alcool benzylique, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

16 jours après la date de fabrication.

La date et l'heure de calibration, ainsi que la date et l'heure de péremption, sont indiquées sur le conditionnement extérieur et sur le flacon.

Après premier prélèvement : la stabilité chimique et physique au cours de l'utilisation du produit a été démontrée pendant 8 heures lorsqu'il est conservé à une température inférieure à 30 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de stockage avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans son conditionnement d'origine.
En cas d'utilisation de flacons multidoses, chaque prélèvement doit être effectués dans des conditions aseptiques.

Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement, voir la rubrique 6.3.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) de 10 ml, fermé par un bouchon en bromobutyle scellé par une capsule d'aluminium.
Le Gallium (⁶⁷Ga) citrate Curium 37 MBq/ml solution injectable est fourni dans des activités suivantes à la date et heure de calibration:

82 MBq dans 2,2 ml

123 MBq dans 3,3 ml

205 MBq dans 5,5 ml

370 MBq dans 10,0 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le conditionnement contient 1 flacon multidose. Chaque flacon est conditionné dans un conteneur de protection en plomb d'une épaisseur appropriée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises
Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. L'utilisation de protection plombée adéquate est impérative.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison d'irradiation externe ou de la contamination par l'urine, les vomissures etc. Par conséquent, des mesures de protection contre les rayonnements doivent être prises, conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Malines

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE340356

Délivrance : sur prescription médicale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 29 avril 2009
Date de dernier renouvellement: 16 juillet 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025

Date d'approbation AFMPS: 05/2026

11. DOSIMETRIE

Les données dosimétriques listées ci-dessous sont tirées de la publication 128 de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) et sont calculées selon les hypothèses suivantes :

- Le modèle biocinétique présenté dans le rapport n° 2 (1973) sur l'estimation des doses du MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry), qui repose sur des données humaines, est adopté sans modification. Chez les enfants, la fixation osseuse se fait principalement dans les zones de croissance métaphysaires.
- L'activité excrétée dans les matières fécales (0,09) est supposée avoir pénétré dans l'intestin grêle. Les temps de séjour moyens dans l'intestin sont ceux du modèle standard du tractus gastro-intestinal (publication 53 de la CIPR).

Doses absorbées pour le citrate de gallium (^{67}Ga)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Surfaces osseuses	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Cerveau	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Seins	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Paroi de la vésicule biliaire	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Tube gastro-intestinal :					
Paroi de l'estomac	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Paroi de l'intestin grêle	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Paroi du côlon	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Paroi du côlon ascendant	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Paroi du côlon descendant	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Paroi du cœur	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Reins	0,12	0,14	0,20	0,29	0,51
Foie	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61
Poumons	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Muscles	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Œsophage	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Ovaires	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Pancréas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Moelle rouge	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Peau	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Rate	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Testicules	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Thymus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Thyroïde	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Paroi de la vessie	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Utérus	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Autres organes	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Dose Efficace (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 260 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 26 mSv. Pour une activité administrée de 260 MBq, la dose de rayonnement typique à l'organe cible (surfaces osseuses) est de 164 mGy et la dose de rayonnement typique aux organes critiques (moelle rouge, paroi du côlon descendant) est de 55 mGy.

La contribution du contaminant (^{66}Ga) à la dose de radiation délivrée est inférieure à 0,2% au moment de la livraison du produit et diminue rapidement par la suite en raison de la courte période de cet isotope (9,4 heures). Le (^{66}Ga) est émetteur de positons et de rayons gamma.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce médicament est prêt à l'emploi, pour injection intraveineuse.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après avoir désinfecté le bouchon, la solution doit être prélevée à l'aide d'une seringue à usage unique équipée d'un capuchon de protection approprié et d'une aiguille stérile jetable, ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gallium (^{67}Ga) Citrat 37 MBq/ml Injektionslösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 37 MBq Gallium-67-Citrat zum Referenzzeitpunkt für die Aktivität (ART; *activity reference time and date*).

Gallium (^{67}Ga) ist ein Radionuklid mit einer physikalischen Halbwertszeit von 3,3 Tagen (78,3 Stunden). Es zerfällt zu stabilem Zink (^{67}Zn) durch Elektroneneinfang unter Emission von Gammastrahlung von 93 keV (38 %), 185 keV (21 %) und 300 keV (16,8 %). Ein kleiner, klinisch nicht relevanter Anteil von Gallium 66 (^{66}Ga) ist als natürliche Verunreinigung vorhanden (siehe Abschnitt 11).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol (9 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,0 und 8,0.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Eine Szintigrafie mit Gallium (^{67}Ga) Citrat darf nur durchgeführt werden, wenn eine Positronenemissionstomografie (PET) mit (^{18}F) Fludeoxyglucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG PET) nicht verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.2).

Gallium (^{67}Ga) Citrat Injektionslösung wird in Verbindung mit anderen bildgebenden Verfahren wie folgt angewendet:

Nicht-spezifische Tumordarstellung und/oder -lokalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Monat:

- Diagnosestellung, Stadienbestimmung und weitere Beurteilung maligner Lymphome wie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome. Gallium (^{67}Ga) Citrat kann später auch zur Bewertung des Ansprechens auf eine Chemotherapie angewendet werden.
- Diagnose von Bronchialneoplasmen zur Ermittlung des Ausmaßes der mediastinalen Ausbreitung.
- Beurteilung des Grades der Metastasierung weiterer maligner Primärtumore (mit unterschiedlicher Zuverlässigkeit).

Lokalisierung entzündlicher Läsionen bei Erwachsenen nur in folgenden Fällen:

- Diagnose bei spezifischen entzündlichen Erkrankungen, insbesondere der Lunge, wie Sarkoidose, und opportunistische, durch *Pneumocystis carinii* verursachte Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Charakterisierung und/oder Lokalisierung extrapulmonaler entzündlicher Läsionen wie z. B. tuberkulöse Lymphadenopathie oder Untersuchung von Fieber unbekannten Ursprungs. Gallium (^{67}Ga) Citrat liefert nur unspezifische Hinweise auf Entzündungsherde im Körper, und andere bildgebende Verfahren sowie Biopsien sind zur Ergänzung der erhaltenen Information erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Der empfohlene Aktivitätsbereich bei Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg liegt bei 75–185 MBq. Aktivitäten von 40 MBq können bei einer Verfolgung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung ausreichend sein.

Höhere Aktivitäten (bis zu 260 MBq) können für die Tumordarstellung z. B. mit SPECT erforderlich sein; dies trifft häufig auf das Staging mediastinaler Lymphome zu.

Die Injektion einer Aktivität oberhalb der lokal geltenden diagnostischen Referenzwerte (DRL; *diagnostic reference levels*) ist zu begründen.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen:

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig überdacht werden, da bei dieser Patientengruppe eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen muss sorgfältig überdacht werden und von der klinischen Notwendigkeit sowie dem Risiko-Nutzen-Verhältnis in dieser Patientengruppe abhängig gemacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn keine alternativen diagnostischen Verfahren mit nicht-ionisierender Strahlung oder [^{18}F] FDG PET verfügbar sind, kann eine Szintigrafie mit Gallium (^{67}Ga) Citrat durchgeführt werden, jedoch nur bei nachgewiesener maligner Erkrankung. Die bei Kindern und Jugendlichen anzuwendende Aktivität kann anhand der „Dosage Card“ der EANM (European Association of Nuclear Medicine) von 2016 nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Verabreichte Aktivität [MBq]} = \text{Baseline-Aktivität von 5,6} \times \text{Multiplikator}$$

Eine Mindestaktivität von 10 MBq wird empfohlen, um Bilder von ausreichender Qualität zu erhalten.

Die resultierenden zu verabreichenden Aktivitäten sind der nachstehenden Tabelle 1 zu entnehmen:

Körpergewicht (kg)	Aktivität (MBq)	Körpergewicht (kg)	Aktivität (MBq)	Körpergewicht (kg)	Aktivität (MBq)
3	10	22	30	42	51
4	10	24	32	44	54
6	10	26	34	46	56
8	12	28	36	48	58
10	15	30	38	50	60
12	18	32	41	52–54	63
14	20	34	43	56–58	67
16	22	36	45	60–62	71
18	25	38	47	64–66	75
20	27	40	50	68	78

Art der Anwendung

Mehrdosen-Durchstechflasche.

Gallium (Ga^{67}) Citrat Injektionslösung darf nur intravenös injiziert werden.

Zur Vorbereitung des Patienten siehe Abschnitt 4.4.

Bilderfassung

Die Bildakquisition kann 24 und 92 Stunden nach Injektion durchgeführt werden, bei Tumoren jedoch vorzugsweise am 2. oder 3. Tag nach der Injektion. Bei der Untersuchung entzündlicher Läsionen können auch frühere Szintigrafien idealerweise innerhalb von 4 Stunden nach der Verabreichung, ebenfalls von

Nutzen sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten unter 18 Jahren, es sei denn, es liegt eine Krebsdiagnose vor (siehe Abschnitt 4.2).
- Frühgeborene oder Neugeborene (Alter bis zu 4 Wochen), da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Beim Auftreten von Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktischen Reaktionen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und, sofern notwendig, eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, müssen geeignete Arzneimittel und Notfallinstrumente (z. B. Trachealtubus, Beatmungsgerät) bereitstehen.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenbelastung durch den möglichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität soll in jedem Fall so niedrig wie möglich sein, um die erforderliche diagnostische Information zu erhalten.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Die zu verabreichende Aktivität muss sorgfältig überdacht werden, da bei dieser Patientengruppe eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise“ sowie Abschnitt 4.2 und 4.3.

Gallium (^{67}Ga) ist ein Radionuklid mit Anreicherung im Knochen. Aus diesem Grund ist besondere Vorsicht bei jungen Kindern geboten, bei denen eine Bestrahlung der Epiphysen wachsender Knochen und des hämatopoetischen Gewebes besondere Aufmerksamkeit erfordert. Die Indikation muss besonders streng gestellt werden, da die effektive Dosis pro MBq bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

Vor der Untersuchung ist auf ausreichende Hydratation des Patienten zu achten. Um die Strahlenexposition der Blase zu reduzieren, sind die Patienten aufzufordern, während der ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren.

Interpretation der Bilder

Lungenszintigramme, die nach 24–48 Stunden erstellt werden, sind mit Vorsicht zu interpretieren, da unspezifische Anreicherungen von Gallium (^{67}Ga) vorkommen können. Entsprechende Befunde deuten dann möglicherweise nicht auf interstitielle Lungenerkrankungen hin.

Das Auftreten von Konjugaten von Gallium (^{67}Ga) im Darm als Folge einer Akkumulation in der Leber und die spätere Ausscheidung über die Galle kann den diagnostischen Nutzen beim Aufspüren von intra-abdominalen Läsionen vermindern. Die Verabreichung von Abführmitteln vor den Aufnahmen kann in diesen Fällen hilfreich sein. Bei insulinpflichtigen Diabetikern dürfen Abführmittel nur mit der nötigen Vorsicht angewendet werden.

Bei Kindern wurde nach Chemotherapie und Radiotherapie eine signifikante Aufnahme von Gallium (^{67}Ga) in die Thymusdrüse beobachtet. Dies gilt als nicht pathologisch und ist die Folge sekundärer Hyperplasie.

Bei Sarkoidose und interstitiellen Lungenerkrankungen wird die Aufnahme durch das Ausmaß der

Erkrankung beeinflusst.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt zu Säuglingen und Schwangeren ist für 3 Tage nach Injektion einzuschränken.

Besondere Warnhinweise

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 9 mg/ml Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Verabreichung von Benzylalkohol an Neugeborene ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Atembeschwerden („Gasping- Syndrom“) und Tod in Verbindung gebracht worden. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt.

Gefahren für die Umwelt

Vorsichtsmaßnahmen bzgl. der Umweltgefahren siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Biodistribution von Gallium (^{67}Ga) kann durch eine Vielzahl pharmakologisch aktiver Substanzen beeinflusst werden, wie z. B. zytotoxischen Agenzien, Immunsuppressiva (inklusive Steroide), Röntgenkontrastmittel, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Metoclopramid, Reserpin, Methyldopa, orale Kontrazeptiva und Stilbestrol.

Beispiele:

- Eine Vorbehandlung mit bestimmten **zytotoxischen Agenzien** kann zu einer verstärkten Aufnahme von Gallium (^{67}Ga) im Skelett führen, begleitet von einer verringerten Aufnahme in der Leber, im Weichteilgewebe und auch in Tumoren.
- **Immunsuppressiva** (wie Steroide) können mit Gallium (^{67}Ga) zur Suche von Entzündungsherden interferieren.
- Unspezifische, nicht pathologische Aufnahme von (^{67}Ga) in die Lunge ist bei Patienten beschrieben worden, die **Kontrastmittel** für eine Kontrastmittel-verstärkte Radiolymphangiografie erhalten haben. Bei Anwendung von Gadolinium zur Kontrastverstärkung in der Magnetresonanztomografie wurde eine verminderte tumorale Aufnahme von Gallium (^{67}Ga) beobachtet, wenn die Anwendung innerhalb von 24 Stunden vor der Injektion erfolgte.
- **Arzneimittel, die den Prolaktinspiegel im Plasma erhöhen** (z. B. Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Metoclopramid, Reserpin, Methyldopa, Estrogene, Stilbestrol), können zu erhöhter Aufnahme von Gallium (^{67}Ga) im Mammagewebe führen.
- Nach **Eisentherapie** kann es zu einer Veränderung der Kinetik und Gewebefindung von Gallium (^{67}Ga) kommen.

Die Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse muss deshalb stets in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Wird bei einer gebärfähigen Frau die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels erwogen, ist immer festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn die Menstruation ausgeblieben ist. Falls Ungewissheit besteht (ausgebliebene Periode, unregelmäßige Periode etc.), sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne Verwendung von ionisierender Strahlung angeboten werden, sofern es sie gibt.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Gallium (^{67}Ga) ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit und des erhöhten Risikos für Geburtsfehler nach Exposition gegenüber Gallium (^{67}Ga) in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine absorbierte Dosis von mehr als 0,5 mGy wird üblicherweise für sich entwickelnde Feten

als gefährlich eingestuft. Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Verabreichung einer Aktivität von 185 MBq die durch den Uterus aufgenommene Dosis bei einer erwachsenen schwangeren Frau in der Größenordnung von 15 mGy liegt.

Stillzeit

Gallium (^{67}Ga) wird in die Muttermilch ausgeschieden. Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen zu verschieben, und es sollte geprüft werden, ob das am besten geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde, angesichts des Übertritts von Aktivität in die Muttermilch und die lange Halbwertszeit von Gallium (^{67}Ga). Falls die Anwendung als notwendig erachtet wird, ist das Stillen abzubrechen und die abgepumpte Muttermilch zu verwerfen (siehe Abschnitt 4.3).

Enger Kontakt zu Säuglingen ist für 3 Tage nach Injektion einzuschränken.

Fertilität

Der Einfluss der Verabreichung von Gallium (^{67}Ga) Citrat auf die Fertilität ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gallium (^{67}Ga) Citrat Injektionslösung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Es ist beschrieben, dass die intravenöse Verabreichung von Gallium (^{67}Ga) Citrat Injektionslösung Nebenwirkungen anaphylaktischer Art mit sich bringt. Die Symptome sind im Allgemeinen von milder Natur und äußern sich als Wärmegefühl, allgemeine Hautrötung, Erythem, Pruritus und/oder Urtikaria.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Symptome, die nach Verabreichung von Gallium (^{67}Ga) Citrat Injektionslösung auftreten können, geordnet nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie (z. B. Flush, Erythem, Urtikaria, Pruritus, Wärmegefühl)	Nicht bekannt

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen erzeugen. Da die effektive Dosis 26 mSv beträgt, wenn die empfohlene Aktivität von 260 MBq verabreicht wird, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse gering.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das** Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, www.afmps.be, Abteilung Vigilanz: Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle der Verabreichung einer Aktivitäts-Überdosis mit Gallium (^{67}Ga) Citrat Injektionslösung kann die Gesamtstrahlenbelastung kritischer Organe durch intravenöse Verabreichung von geeigneten Chelatbildnern (wie für andere Schwermetalle auch) verringert werden. Zusätzlich können die orale Gabe großer Mengen Flüssigkeit sowie die intensive Anwendung von Laxantien angezeigt sein, um die Ausscheidung des Radioisotops zu beschleunigen.

Hierbei kann es hilfreich sein, die effektive verabreichte Dosis zu schätzen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Radiodiagnostika zur Erkennung von Entzündungen und Infektionen. ATC-Code: V09HX01.

Wirkmechanismus

Gallium (^{67}Ga) reichert sich in bestimmten Tumorgeweben und Entzündungsherden an; dies wird auf die Ähnlichkeit seiner Eigenschaften mit denen von Eisen zurückgeführt. Die Bindung von Gallium (^{67}Ga) an Transferrin, Ferritin und Laktoferrin wurde *in vivo* nachgewiesen, die Bindung an Transferrin auch *in vitro*.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für Bildgebungsverfahren verwendeten chemischen Konzentrationen ($<10^{-7}$ mg/kg) scheint Gallium keine pharmakodynamischen Effekte auszuüben. Bekannt sind Wechselwirkungen von hohen Dosen von Gallium mit Körpergewebe, und die Effekte seines Abbauprodukts Zink (>2 g) werden für den Menschen als toxisch eingestuft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung und Organaufnahme

Am siebten Tag nach der Injektion beträgt die Ganzkörperretention noch ca. 65% der injizierten Dosis. Das Skelett ist der Hauptspeicherort von Gallium (^{67}Ga) (25% der verabreichten Dosis). Andere Organe, in denen sich die Aktivität darstellen lässt, sind Leber, Milz, Nieren, Tränen- und Speicheldrüsen, Nasopharynx und die Brust (besonders während des Stillens).

Elimination

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion werden 15–25 % der Aktivität über die Nieren ausgeschieden. Der übrige Anteil der verabreichten Dosis wird langsam ($t_{1/2} = 25$ Tage) über den Darm ausgeschieden.

Halbwertszeit

Die physikalische Halbwertszeit von Gallium (^{67}Ga) beträgt 3,3 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität einer einmaligen intravenösen Dosis Gallium ist speziesabhängig, wobei es in Hunden signifikant toxischer ist als in Ratten. Gallium zeigt kumulative toxische Effekte. Gesamtdosen von 6,5 bis 20 mg/kg, verabreicht über einen Zeitraum von mehreren Wochen, können letal sein. Diese Dosen sind ungefähr 1000-fach so hoch wie die maximale Dosis an Gallium (^{67}Ga) Citrat, die an Menschen für diagnostische Zwecke verabreicht wird (d. h. <1 Mikrogramm/70 kg). Dieses Arzneimittel ist nicht für eine regelmäßige oder dauerhafte Verabreichung gedacht.

Mutagenitätsstudien und Langzeitstudien zur Karzinogenese wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass Gallium bei Verabreichung in hoher Dosierung teratogen ist, allerdings sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um das Risiko bewerten zu können.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat-Dihydrat, Benzylalkohol, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

16 Tage nach dem Herstellungsdatum. Der Referenzzeitpunkt für die Aktivität und das Ende der Haltbarkeit sind jeweils mit Datum und Uhrzeit auf der Umverpackung und auf jeder Durchstechflasche angegeben. Ab der ersten Entnahme: Die chemische und physikalische Stabilität ist bei Lagerung unter 30 °C für 8 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Präparat möglichst sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Wenn mehrere Dosen verabreicht werden sollen, ist jedes Aliquot unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen. Aufbewahrungsbedingungen nach dem Anbruch des Behältnisses siehe Abschnitt 6.3. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss unter Einhaltung der nationalen Vorschriften für radioaktive Materialien erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), mit einem Gummistopfen aus Brombutyl verschlossen und mit einer Aluminium-Bördelkappe versiegelt.

Gallium (⁶⁷Ga) Citrat Curium 37 MBq/ml Injektionslösung ist in folgenden Aktivitäten zum Referenzzeitpunkt (ART) lieferbar:

82 MBq in 2,2 ml

123 MBq in 3,3 ml

205 MBq in 5,5 ml

370 MBq in 10,0 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Packung enthält 1 Mehrdosen-Durchstechflasche. Jede Durchstechflasche ist in einem Blei-Schutzbehälter angemessener Dicke verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur durch berechtigte Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Aufbewahrung, Handhabung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel müssen vom Anwender so hergestellt werden, dass sowohl die Strahlenschutzbestimmungen als auch die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen eingehalten werden. Es müssen geeignete aseptische Vorkehrungen getroffen werden.

Anleitung zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 12.

Ist die Integrität der Durchstechflaschen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Zubereitung beeinträchtigt, darf das Produkt nicht angewendet werden.

Das Verfahren sollte so ausgeführt werden, dass das Risiko einer möglichen radioaktiven Kontamination des durchführenden Arztes durch das Arzneimittel möglichst gering ist. Eine entsprechende Abschirmung muss gewährleistet sein.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen durch die externe Strahlenbelastung oder Kontamination durch verschütteten Urin, Erbrochenes etc. dar. Vorkehrungen zum Strahlenschutz müssen daher entsprechend den nationalen Anforderungen getroffen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8 ZULASSUNGSNUMMER

BE340356

Abgabe: Verschreibungspflichtig

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29 April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16 Juli 2015

10 STAND DER INFORMATION

12/2025

Genehmigungsdatum FAAG: 05/2026

11 DOSIMETRIE

Die nachstehenden Angaben zur Dosimetrie sind Publikation 128 der ICRP (International Commission for Radiological Protection) entnommen und unter folgenden Annahmen berechnet:

- Das biokinetische Modell aus dem MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry) Dose Estimate Report No. 2 (1973), das auf Daten vom Menschen basiert, wird unverändert übernommen. Bei Kindern erfolgt die Knochenresorption primär in den metaphysären Wachstumszonen.
- Es wird angenommen, dass die mit den Fäzes ausgeschiedene Aktivität (0,09) im Dünndarm in den Darm eingetreten ist. Die mittlere Verweildauer im Darm entspricht dem Gastrointestinaltrakt-Standardmodell (ICRP Publication 53).

Absorbierte Dosen bei Gallium (^{67}Ga) Citrat

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige
Nebennieren	0,13	0,18	0,26	0,36	0,57
Knochenoberflächen	0,63	0,81	1,3	2,2	5,2
Hirn	0,057	0,072	0,12	0,19	0,34
Mamma	0,047	0,061	0,093	0,15	0,29
Gallenblasenwand	0,082	0,11	0,17	0,25	0,38
Magen-Darm-Trakt					
Magenwand	0,069	0,090	0,14	0,21	0,39
Dünndarmwand	0,059	0,074	0,11	0,16	0,28
Dickdarmwand	0,16	0,20	0,33	0,54	1,0
Obere Dickdarmwand	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
Untere Dickdarmwand	0,21	0,26	0,44	0,71	1,4
Herzwand	0,069	0,089	0,14	0,21	0,38
Nieren	0,12	0,14	0,020	0,29	0,51
Leber	0,12	0,15	0,23	0,33	0,61

Lungen	0,063	0,083	0,13	0,19	0,36
Muskelgewebe	0,060	0,076	0,12	0,18	0,35
Ösophagus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Ovarien	0,082	0,11	0,16	0,24	0,45
Pankreas	0,081	0,10	0,16	0,24	0,43
Blutbildendes Knochenmark	0,21	0,23	0,38	0,71	1,5
Haut	0,045	0,057	0,092	0,15	0,29
Milz	0,14	0,20	0,31	0,48	0,86
Testikel	0,056	0,072	0,11	0,18	0,33
Thymus	0,061	0,079	0,12	0,19	0,35
Schilddrüse	0,062	0,080	0,13	0,20	0,38
Harnblasenwand	0,081	0,11	0,15	0,20	0,37
Uterus	0,076	0,097	0,15	0,23	0,42
Sonstige Organe	0,061	0,078	0,12	0,19	0,35
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,10	0,13	0,20	0,33	0,64

Die effektive Strahlendosis beträgt bei Verabreichung der empfohlenen Höchstaktivität von 260 MBq für Erwachsene mit einem Körpergewicht von 70 kg etwa 26 mSv. Bei einer verabreichten Aktivität von 260 MBq beträgt die typische Strahlenbelastung des Zielorgans (Knochenoberflächen) 164 mGy und die typische Strahlenbelastung des kritischen Organs (blutbildendes Knochenmark, untere Dickdarmwand) 55 mGy.

Der Beitrag der Verunreinigung Gallium (^{66}Ga) zur abgegebenen Strahlendosis beträgt nicht mehr als 0,2% zum Zeitpunkt der Lieferung des Produktes und nimmt danach schnell ab, bedingt durch die kurze physikalische Halbwertszeit dieses Isotops (9,4 Stunden). Gallium (^{66}Ga) ist ein Positronen- und Gammastrahler.

12 ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Dies ist eine gebrauchsfertige Lösung zur intravenösen Injektion.

Die Entnahme sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen zu keiner Zeit geöffnet werden. Nach Desinfektion des Stopfens ist die Lösung durch den Stopfen mit einer Einzeldosis-Spritze zu entnehmen, die mit geeignetem Strahlenschutz und einer sterilen Einmalnadel ausgestattet ist. Der Einsatz eines zugelassenen automatischen Applikationssystems ist ebenfalls möglich.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.