

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GalenVita 0,74 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 1,11 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 1,48 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 1,85 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 2,22 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 2,59 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 2,96 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 3,33 GBq generatore di radionuclidi
GalenVita 3,70 GBq generatore di radionuclidi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il generatore di radionuclidi contiene germanio (^{68}Ge) come nuclide genitore che decade nel nuclide figlio gallio (^{68}Ga). Il germanio (^{68}Ge) usato per la produzione del generatore ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) è *no-carrier-added*. La radioattività totale dovuta al germanio (^{68}Ge) e le impurezze che emettono radiazioni gamma nell'eluato non sono superiori allo 0,001%.

Il generatore di radionuclidi GalenVita 0,74-3,70 GBq è un sistema per l'eluizione della soluzione sterile di gallio (^{68}Ga) cloruro per la radiomarcatura in conformità alla monografia n. 2464 della Farmacopea Europea. Questa soluzione viene eluita da una colonna sulla quale è fissato il nuclide germanio (^{68}Ge), genitore del nuclide gallio (^{68}Ga). Il sistema è schermato. Le caratteristiche fisiche dei nuclidi genitore e figlio sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche fisiche del germanio (^{68}Ge) e del gallio (^{68}Ga)

	^{68}Ge	^{68}Ga
Emivita	270,95 giorni	67,71 minuti
Tipo di decadimento fisico	Cattura elettronica	Emissione positronica
Raggi X	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%)
Raggi gamma		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 Energia max. 352,60 keV 821,71 keV (1,20%) 836,00 keV 1 899,01 keV (87,94%)

Dati ricavati da nudat (www.nndc.bnl.gov)

4 mL dell'eluato dal generatore di radionuclidi con attività massima (3.70 GBq) possono contenere al massimo 3700 MBq di ^{68}Ga e 37,0 kBq di ^{68}Ge (*breakthrough* nell'eluato pari allo 0,001%). Ciò corrisponde a 2,4 ng di gallio e a 0,14 ng di germanio.

La quantità di soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro per la radiomarcatura in conformità alla Farmacopea Europea che può essere eluita dal generatore di radionuclidi dipende dalla quantità di germanio (^{68}Ge) presente alla data/ora dell'eluizione, dal volume dell'eluente usato (di solito 4 mL) e dal tempo trascorso dall'eluizione precedente. Se i nuclidi genitore e figlio sono in equilibrio, può essere eluita più del 55 % dell'attività del gallio (^{68}Ga) presente.

La tabella 2 riassume l'attività sul generatore di radionuclidi, le attività minime ottenute dall'eluizione all'inizio del periodo di validità e alla fine del periodo di validità, nonché le potenziali quantità massime di ⁶⁸Ga e ⁶⁸Ge nell'eluato.

Tabella 2: Attività sul generatore di radionuclidi e attività ottenuta per eluizione

Attività, GBq	Attività all'interno del generatore di radionuclidi all'inizio del periodo di validità*, GBq	Attività all'interno del generatore di radionuclidi alla fine del periodo di validità*, GBq	Attività eluita all'inizio del periodo di validità**, GBq	Quantità massima potenziale di ⁶⁸ Ga in 4 mL di eluato, GBq/ng	Quantità massima potenziale di ⁶⁸ Ge in 4 mL di eluato, kBq/ng	Attività eluita alla fine del periodo di validità**, GBq
0,74	0,74	0,29	NLT 0,41	0,74 / 0,49	7,4 / 0,03	NLT 0,16
1,11	1,11	0,44	NLT 0,61	1,11 / 0,73	11,1 / 0,04	NLT 0,24
1,48	1,48	0,58	NLT 0,81	1,48 / 0,98	14,8 / 0,06	NLT 0,32
1,85	1,85	0,73	NLT 1,02	1,85 / 1,22	18,5 / 0,07	NLT 0,40
2,22	2,22	0,87	NLT 1,22	2,22 / 1,47	22,2 / 0,08	NLT 0,47
2,59	2,59	1,02	NLT 1,42	2,59 / 1,71	25,9 / 0,10	NLT 0,56
2,96	2,96	1,16	NLT 1,63	2,96 / 1,96	29,6 / 0,11	NLT 0,64
3,33	3,33	1,31	NLT 1,83	3,33 / 2,20	33,3 / 0,13	NLT 0,72
3,70	3,70	0,91	NLT 2,04	3,70 / 2,45	37,0 / 0,14	NLT 0,50

NLT (not less than) = non meno di

** L'attività effettiva all'interno del generatore di radionuclidi può deviare di ± 10% dall'attività nominale*

*** in equilibrio*

Indicazioni più dettagliate ed esempi di attività eluibili in vari momenti temporali sono riportati nel paragrafo 12.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Generatore di radionuclidi.

Il generatore di radionuclidi si presenta sotto forma di una cassetta con due maniglie, una porta di entrata e una di uscita.

Il generatore di radionuclidi fornisce dopo l'eluizione una soluzione sterile di gallio (⁶⁸Ga) cloruro per la radiomarcatura. Questa soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo generatore di radionuclidi non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

L'eluato sterile (soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro) del generatore di radionuclidi GalenVita è indicato per la radiomarcatura *in vitro* di vari kit radiofarmaceutici sviluppati e approvati per la radiomarcatura con questo eluato, da utilizzare nella tomografia ad emissione di positroni (PET).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato all'uso esclusivo in apposite strutture di medicina nucleare e deve essere manipolato soltanto da specialisti esperti nella radiomarcatura *in vitro*.

Posologia

La quantità di eluato soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro richiesta per la radiomarcatura e la quantità di radiofarmaco marcato con ^{68}Ga che è successivamente somministrato dipenderanno dal tipo di kit da radiomarcare e dal suo previsto utilizzo. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

Popolazione pediatrica

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare con ^{68}Ga per ulteriori informazioni sull'uso pediatrico.

Modo di somministrazione

La soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro non è destinata all'uso diretto nei pazienti, ma viene impiegata per la radiomarcatura *in vitro* di vari kit radiofarmaceutici. La via di somministrazione del radiofarmaco marcato con ^{68}Ga è definita nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del rispettivo kit radiofarmaceutico ed è necessario attenersi a quanto indicato.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

La soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro non deve essere somministrata direttamente al paziente.

L'uso dei medicinali marcati con ^{68}Ga è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per informazioni sulle controindicazioni di particolari radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , preparati mediante radiomarcatura con soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale specifico da radiomarcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro per radiomarcatura non va somministrata direttamente ai pazienti, ma viene impiegata per la radiomarcatura *in vitro* di vari kit radiofarmaceutici.

La somministrazione diretta involontaria della soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro può portare a una maggiore esposizione dei pazienti alle radiazioni (vedere paragrafi 4.9, 5.2 e 11). La somministrazione accidentale della soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro per radiomarcatura contenente acido cloridrico 0,1 mol/L può causare irritazione venosa locale e, in caso di iniezione paravenosa, necrosi tissutale. Il catetere o l'area interessata vanno irrigati con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

È sempre necessario accertarsi che GalenVita e il suo eluato siano manipolati in modo sicuro nel rispetto delle istruzioni riportate in questo documento, per proteggere pazienti e operatori sanitari dall'esposizione eccessiva e involontaria alle radiazioni (vedere paragrafi 6 e 12).

Il *breakthrough* del ^{68}Ge può aumentare al di sopra dello 0,001% se il generatore di radionuclidi non viene eluito per diversi giorni (vedere paragrafo 12). Tutte le istruzioni riportate nel paragrafo 12 devono essere rispettate rigorosamente per evitare il rischio di esposizione eccessiva al ^{68}Ge .

Giustificazione del beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal possibile beneficio. La radioattività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni richieste.

Avvertenze generali

Per le informazioni su avvertenze speciali e precauzioni d'impiego dei radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

Le precauzioni relative al pericolo per l'ambiente sono incluse nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione della soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro per radiomarcatura con altri medicinali, perché viene utilizzata per la radiomarcatura *in vitro* di medicinali.

Per le informazioni sulle interazioni associate all'uso dei radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Nei casi in cui sia necessario somministrare un radiofarmaco a una donna in età fertile, è importante determinare se sia in stato di gravidanza o meno. Tutte le donne che abbiano saltato un ciclo mestruale devono essere considerate in stato di gravidanza fino a prova del contrario. In caso di dubbio riguardo ad una potenziale gravidanza (se la donna non ha avuto le mestruazioni, se il ciclo mestruale è molto irregolare ecc.), si devono proporre alla paziente altre tecniche che non impiegano radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

Le procedure con radionuclidi condotte su donne in stato di gravidanza comportano anche una dose di radiazioni al feto. Durante la gravidanza bisogna, quindi, condurre solo gli esami essenziali, quando il probabile beneficio supera di molto il rischio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Prima di somministrare un radiofarmaco a una madre in allattamento, bisogna prendere in considerazione la possibilità di procrastinare l'esame fino al termine dell'allattamento. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato.

Per ulteriori informazioni sull'uso di radiofarmaci marcati con ^{68}Ga durante la gravidanza e l'allattamento, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

Fertilità

Per ulteriori informazioni sull'uso di un radiofarmaco marcato con ^{68}Ga e sulla fertilità, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per le informazioni riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

4.8 Effetti indesiderati

Le possibili reazioni avverse in seguito all'uso di radiofarmaci marcati con ^{68}Ga dipendono dallo specifico kit radiofarmaceutico usato. Queste informazioni sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare. L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori e potenzialmente allo sviluppo di difetti ereditari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esposizione eccessiva alle radiazioni può verificarsi se a un paziente viene somministrata l'attività superiore a quella raccomandata di un radiofarmaco marcato con ^{68}Ga . Per maggiori informazioni, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

Non si prevedono effetti tossici del ^{68}Ga libero in seguito a somministrazione accidentale dell'eluato. Il ^{68}Ga libero somministrato decade quasi completamente a ^{68}Zn stabile in breve tempo (il 97% decade in 6 ore). Durante questo periodo, il ^{68}Ga è principalmente concentrato nel sangue/plasma (legato alla transferrina) e nelle urine. Il paziente deve essere idratato per aumentare l'escrezione del ^{68}Ga . Si raccomandano la diuresi forzata e il frequente svuotamento della vescica.

La dose di radiazione nell'uomo in caso di somministrazione accidentale dell'eluato deve essere stimata usando le informazioni fornite nel paragrafo 11.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici; altri radiofarmaci diagnostici, codice ATC: V09X.

Le proprietà farmacodinamiche dei radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , preparati mediante radiomarcatura con l'eluato del generatore di radionuclidi prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale (molecola carrier) da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il generatore di radionuclidi GalenVita in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, poiché si tratta di un agente per radiomarcatura. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro non è destinata all'uso diretto nei pazienti, ma viene impiegata per la radiomarcatura *in vitro* di vari kit radiofarmaceutici. Quindi, le proprietà farmacocinetiche dei radiofarmaci marcati con ^{68}Ga dipendono dalla natura delle molecole carrier da radiomarcare.

L'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione di ^{68}Ga libero dopo l'iniezione diretta della soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro sono state studiate nei ratti. Uno studio nel ratto ha dimostrato che dopo somministrazione endovenosa diretta di gallio (^{68}Ga) cloruro, il ^{68}Ga viene lentamente eliminato dal sangue, con un'emivita biologica di 188 ore nel maschio e di 254 ore nella femmina di ratto. Questo perché il Ga^{3+} libero si comporta probabilmente in maniera simile al Fe^{3+} . Tuttavia, siccome l'emivita biologica di ^{68}Ga è molto più lunga della sua emivita fisica (67,71 min), a 188 ore o 254 ore, quasi tutto il ^{68}Ga in ogni caso decade a ^{68}Zn inattivo. Già in 6 ore, circa il 97% del ^{68}Ga iniziale scompare tramite decadimento a ^{68}Zn .

Nel ratto, il ^{68}Ga viene escreto soprattutto nelle urine, con un certo grado di ritenzione nel fegato e nei reni. Gli organi con la maggiore attività da ^{68}Ga , a parte il sangue, il plasma e le urine, sono il fegato, i polmoni, la milza e le ossa. Nel ratto femmina, l'attività da ^{68}Ga negli organi genitali femminili, cioè utero e ovaie, è comparabile a quella osservata nei polmoni. L'attività da ^{68}Ga nei testicoli è molto bassa.

Secondo le stime delle dosi basate su dati ottenuti nel ratto, la dose efficace media aggiustata per il sesso per adulti è di 0,035 mSv/MBq. Tale valore corrisponde alla dose efficace di 8,75 mSv derivante da un'iniezione accidentale di un'attività radiofarmaceutica tipica di 250 MBq (per maggiori dettagli vedere paragrafo 11).

L'attività risultante dal *breakthrough* del ^{68}Ge nello studio sul ratto è estremamente bassa e non è di rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei radiofarmaci marcati con ^{68}Ga , preparati mediante radiomarcatura *in vitro* con soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro, dipendono dalla natura del kit radiofarmaceutico da radiomarcare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Matrice della colonna

Biossido di titanio

Soluzione per eluizione

Acido cloridrico 0,1 mol/L

6.2 Incompatibilità

La radiomarcatura con gallio (^{68}Ga) cloruro di molecole carrier è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutto il materiale in vetro, gli aghi per siringa ecc., usati per la preparazione del medicinale radiomarcato siano puliti a fondo, per garantire l'assenza di tali tracce di impurezze metalliche. Si devono usare soltanto aghi per siringa (ad esempio non metallici) con provata resistenza agli acidi diluiti, per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce.

Si raccomanda di non usare tappi clorobutilici non rivestiti per il flaconcino di eluizione perché potrebbero contenere quantità considerevoli di zinco che viene estratto dall'eluato acido.

6.3 Periodo di validità

Generatore di radionuclidi

12 mesi.

Generatore di radionuclidi con potenza di 3,70 GBq: 18 mesi.

La data di calibrazione e la data di scadenza sono riportate sull'etichetta.

Eluato di gallio (^{68}Ga) cloruro

Dopo l'eluizione, usare immediatamente l'eluato.

Soluzione sterile di acido cloridrico per l'eluizione

12 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le temperature calde che superano considerevolmente i 25 °C possono ridurre in modo reversibile la resa del ^{68}Ga nell'eluato a meno del 55 %. Pertanto, per ottenere una resa di eluizione ottimale ($\geq 55\%$), il generatore di radionuclidi deve essere utilizzato a temperature non superiori a 25 °C. Se un generatore di radionuclidi viene regolarmente conservato a temperature superiori, accertarsi di equilibrarlo a < 25 °C per molte ore prima dell'eluizione. Le eluizioni a temperature superiori a 25 °C sono comunque possibili e non danneggeranno il generatore di radionuclidi o incideranno sulla qualità dell'eluato, ad eccezione forse di una resa ridotta del ^{68}Ga .

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con la normativa nazionale relativa ai prodotti radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso

Il generatore è costituito da una colonna in PEEK (polietere etere chetone) e da tappi superiori e inferiori in PEEK, applicati sulle linee di entrata e di uscita mediante raccordi di serraggio manuale tipo HPLC. Queste linee sono collegate a due raccordi che passano attraverso la cassetta esterna del generatore GalenVita. La colonna è contenuta nella struttura schermata.

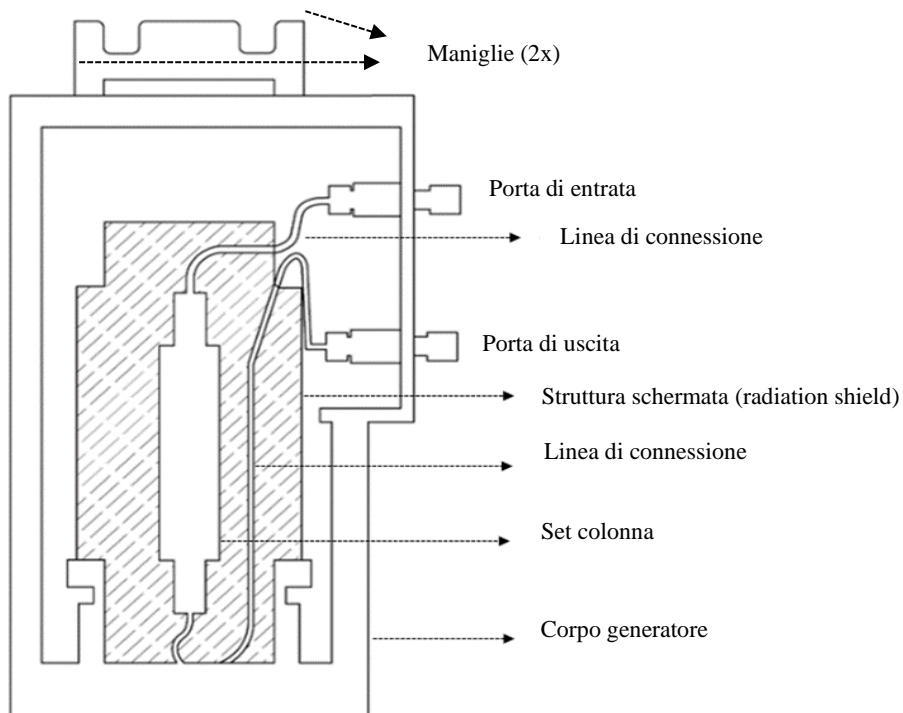
Accessori forniti con il generatore di radionuclidi (quantità minime):

1. 1 x 220 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L in sacca di polipropilene
2. 1 x perforatore B-safe
3. 2 x adattatori LUER maschio
4. 1 x connettore con rubinetti
5. 1 x linea di estensione di entrata
6. 1 x linea di estensione di uscita

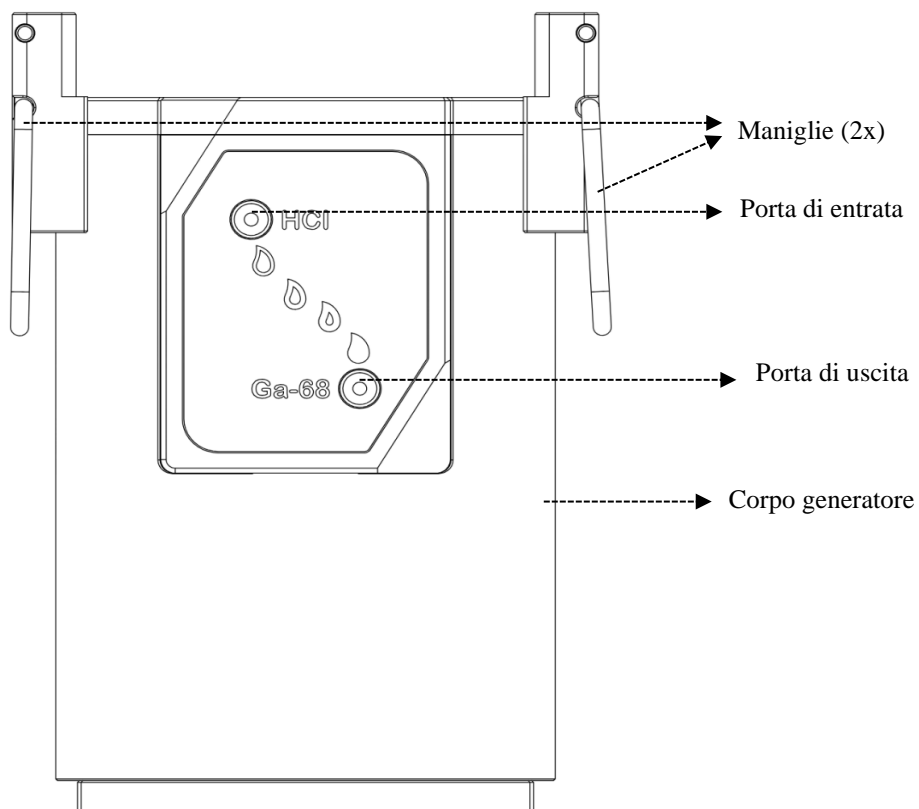
Confezioni disponibili

I generatori di radionuclidi vengono forniti con le seguenti quantità di attività di ^{68}Ge alla data di calibrazione, in base agli ordini dei clienti:
0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq, 2,22 GBq, 2,59 GBq, 2,96 GBq, 3,33 GBq, 3,70 GBq.

Veduta in sezione del generatore di radionuclide GalenVita



Veduta frontale del generatore di radionuclidi GalenVita



6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere presi in consegna, manipolati e somministrati solo da personale autorizzato in adeguate strutture cliniche. Il ricevimento, la conservazione, la manipolazione, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni delle Autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate misure di asepsi.

Il generatore di radionuclidi non deve essere mai smontato, perché ciò potrebbe danneggiare i componenti interni e causare la perdita di materiale radioattivo. Lo smontaggio della cassetta esterna, inoltre, lascerebbe l'operatore privo della schermatura per le radiazioni.

Le procedure di somministrazione si devono eseguire in maniera da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione tramite urine, vomito ecc. Pertanto si devono adottare le misure di protezione contro le radiazioni previste dalla normativa nazionale.

Prima dello smaltimento, stimare l'attività residua del generatore di radionuclidi.

La soluzione gallio (^{68}Ga) cloruro per radiomarcatura o il medicinale radiomarcato non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Curium Romania SRL
Pantelimon, Str. Gradinarilor, nr.1
Ilfov
Romania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2004/001 - GalenVita 0,74 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/002 - GalenVita 1,11 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/003 - GalenVita 1,48 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/004 - GalenVita 1,85 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/005 - GalenVita 2,22 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/006 - GalenVita 2,59 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/007 - GalenVita 2,96 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/008 - GalenVita 3,33 GBq generatore di radionuclidi
EU/1/25/2004/009 - GalenVita 3,70 GBq generatore di radionuclidi

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazioni ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un medicinale radiomarcato con ^{68}Ga dipende dallo specifico kit radiofarmaceutico da radiomarcare. Le informazioni sulla dosimetria delle radiazioni di ciascun differente radiofarmaco marcato con ^{68}Ga dopo la sua somministrazione saranno disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dello specifico kit radiofarmaceutico.

La tabella dosimetrica 3 viene riportata a supporto della valutazione del contributo del ^{68}Ga non coniugato alla dose di radiazione dopo somministrazione del radiofarmaco marcato con ^{68}Ga o della dose di radiazione risultante da un'iniezione endovenosa involontaria della soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro.

Le stime dosimetriche si basano su uno studio di distribuzione sul ratto. Le misurazioni sono state condotte a 5 minuti, 30 minuti, 60 minuti, 120 minuti e 180 minuti.

La dose efficace media aggiustata per il sesso derivante da un'iniezione endovenosa involontaria di gallio (^{68}Ga) cloruro, calcolata in base alla pubblicazione 103 IRCP, è di 0,035 mSv/MBq.

Tabella 3: Dosi medie aggiustate per il sesso assorbite da un organo (mSv/MBq) per fantocci adulti e pediatrici singoli*

	Adulto (media aggiustata per il sesso; 66,5 kg)	Neonato (media aggiustata per il sesso; 3,5 kg)	1 anno (media aggiustata per il sesso; 10 kg)	5 anni (media aggiustata per il sesso; 19 kg)	10 anni (media aggiustata per il sesso; 32 kg)	15 anni (media aggiustata per il sesso; 54,5 kg)
Organo bersaglio						
Tessuto adiposo	0,00287	0,03231	0,0224	0,01245	0,00775	0,00574
Ghiandole surrenali	0,1017	0,1915	0,298	0,212	0,154	0,104
Osso – cellule endostali	0,00255	0,015385	0,0138	0,00788	0,00448	0,00223
Midollo osseo – rosso (attivo)	0,00666	0,01736	0,014	0,008045	0,00606	0,00382
Cervello	0,001775	0,00546	0,00367	0,002625	0,0023	0,00176
Tessuto mammario	0,0066	0,023425	0,0192	0,0134	0,0074	0,00617
Cellule basali bronchiali	0,1795	0,558	0,566	0,279	0,161	0,0996
Cellule secretorie bronchiali	0,178	0,558	0,566	0,279	0,161	0,0996
Cellule secretorie bronchiolari	0,128	0,951	0,749	0,3395	0,213	0,118
Colon - ICRP133	0,00406	0,02103	0,0145	0,00767	0,00481	0,00315
Colon -sinistro	0,003085	0,015445	0,01475	0,00717	0,005	0,00331
Colon - rettosigmoide	0,000445	0,0094435	0,00519	0,00264	0,00145	0,000801
Colon - destro	0,007055	0,032735	0,0198	0,0111	0,00652	0,00436
Esofago	0,0176	0,11515	0,0529	0,0331	0,0252	0,0123
Cellule basali delle vie aeree ET1**	0,000678	0,004958	0,00292	0,001555	0,00103	0,00066
Cellule basali delle vie aeree ET2**	0,00186	0,00597	0,003765	0,00227	0,00158	0,001
Regione extratoracica - ICRP133	0,00181	0,00591	0,003735	0,00224	0,00156	0,00099
Cristallino	0,000549	0,0034865	0,001995	0,001185	0,000849	0,000525

	Adulto (media aggiustata per il sesso; 66,5 kg)	Neonato (media aggiustata per il sesso; 3,5 kg)	1 anno (media aggiustata per il sesso; 10 kg)	5 anni (media aggiustata per il sesso; 19 kg)	10 anni (media aggiustata per il sesso; 32 kg)	15 anni (media aggiustata per il sesso; 54,5 kg)
Parete della colecisti	0,0678	0,1046	0,11	0,0589	0,046	0,0312
Parete cardiaca	0,07835	0,56285	0,406	0,224	0,144	0,0855
Reni	0,1345	0,9025	0,603	0,343	0,213	0,146
Fegato	0,159	0,943	0,762	0,423	0,291	0,187
Polmone - ICRP133	0,1195	0,9365	0,746	0,3375	0,212	0,118
Polmoni (AI)***	0,1195	0,9365	0,7465	0,3375	0,213	0,118
Linfonodi - extratoracici	0,00285	0,01346	0,00707	0,00816	0,00546	0,00297
Linfonodi- sistemici	0,00977	0,020955	0,0159	0,00769	0,00458	0,00407
Linfonodi - toracici	0,03845	0,07775	0,0881	0,0439	0,0218	0,014
Linfonodi - ICRP133	0,01159	0,02367	0,0212	0,0108	0,00611	0,00481
Muscolo	0,002255	0,017715	0,0104	0,005835	0,00377	0,00208
Mucosa orale	0,001435	0,010455	0,00499	0,002915	0,0019	0,00261
Ovaie	0,0002015	0,0004445	0,0031	0,001405	0,00128	0
Pancreas	0,04975	0,3539	0,237	0,137	0,0843	0,0463
Ipofisi	0,0011265	0,005065	0,00318	0,00206	0,00155	0,00111
Prostata	0,000107	0,00393	0,001605	0,00061	0	0,000336
Ghiandole salivari	0,04985	0,2879	0,154	0,107	0,0838	0,0548
Pelle	0,00143	0,008715	0,006615	0,003555	0,00217	0,00138
Intestino tenue	0,005345	0,02588	0,0183	0,009135	0,00631	0,0048
Milza	0,01675	0,0862	0,0656	0,0355	0,0222	0,0131
Stomaco	0,0172	0,0567	0,06025	0,0222	0,0172	0,0102
Testicoli	0,00002715	0,0025	0,001105	0,0004425	0	0,000321
Timo	0,01097	0,09225	0,0609	0,023	0,0223	0,0113
Tiroide	0,00475	0,019675	0,03605	0,01	0,00582	0,00437
Lingua	0,001655	0,01293	0,00845	0,00445	0,00322	0,00227
Tonsille	0,0012425	0,010885	0,006625	0,005035	0,0037	0,00234
Ureteri	0,005975	0,051525	0,0399	0,0218	0,00821	0,00551
Parete della vescica urinaria	0,0003935	0,0063605	0,0048	0,00204	0,000927	0,000667
Utero	0,0002055	0,000391	0,002715	0,00138	0,00117	0
Corpo intero	0,0123	0,1041	0,0731	0,039	0,0239	0,014
Dose efficace per il corpo intero (mSv/MBq)	0,0335	0,3295	0,149	0,07435	0,04815	0,0312
Dose efficace IRCP 103 (mSv/MBq)	0,035	0,329	0,149	0,0743	0,0482	0,0312

* Il calcolo è stato effettuato usando il software MIRDCalc

** ET1 regione extratoracica 1 (passaggio nasale anteriore); ET2 regione extratoracica 2 (passaggio nasale posteriore, cavità orale, faringe e laringe)

*** Regione alveolare AI

La dose efficace media aggiustata per il sesso per gli adulti è di 0,035 mSv/MBq. In seguito a somministrazione accidentale di 250 MBq di ⁶⁸GaCl₃, la dose efficace è di 8,75 mSv negli adulti.

Le dosi efficaci derivanti da iniezione accidentale di un'attività radiofarmaceutica tipica di 3,76 MBq nei pazienti pediatriche sono le seguenti: 4,336 mSv nei neonati, 5,602 mSv nei bambini di 1 anno, 5,312 mSv nei bambini di 5 anni, 5,793 mSv nei bambini di 10 anni e 6,394 mSv nei bambini di 15 anni.

Esposizione esterna a radiazioni

La radiazione media di superficie o di contatto per il generatore di radionuclidi è inferiore a $0.09 \mu\text{Sv/h}$ per MBq di ^{68}Ge , ma possono verificarsi localmente punti caldi di radiazione più alta. Ciononostante, un generatore di radionuclidi da 3.70 GBq raggiungerà un tasso medio complessivo di dose superficiale di circa $337 \mu\text{Sv/h}$. In generale si raccomanda di conservare il generatore di radionuclidi all'interno della schermatura ausiliaria, per ridurre al minimo la dose per il personale.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

L'eluizione del generatore di radionuclidi deve essere eseguita in locali conformi alla normativa nazionale concernente la sicurezza dell'uso dei prodotti radioattivi.

Numero massimo cumulativo di eluizioni durante il periodo di validità: 1 000

La manipolazione generale, il collegamento dei tubi, la sostituzione del contenitore di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L, l'eluizione del generatore e altre attività che potrebbero potenzialmente esporre il generatore all'ambiente devono essere effettuate utilizzando tecniche asettiche in un ambiente appropriato, pulito, in conformità alla vigente normativa nazionale.

Preparazione

Disimballaggio del generatore di radionuclidi:

1. Ispezionare la confezione di spedizione per escludere danni da trasporto. Se danneggiata, effettuare un controllo della radiazione per strofinamento dell'area danneggiata. Se l'attività supera i 40 conteggi al secondo per 100 cm^2 , comunicare il risultato al responsabile della radioprotezione.
2. Tagliare il sigillo di sicurezza sulla confezione di spedizione e aprire il coperchio.
3. Estrarre con cautela il generatore di radionuclidi usando le maniglie.
ATTENZIONE Rischio di caduta: il peso del generatore di radionuclidi è di circa 14 kg. Maneggiare con cura, per evitare di ferirsi. Se il generatore di radionuclidi è caduto o se il danno da trasporto si estende anche alla confezione di spedizione, verificare eventuali perdite ed effettuare un controllo per strofinamento sul generatore di radionuclidi. Escludere, inoltre, eventuali danni interni, inclinando lentamente il generatore di radionuclidi a 90° . Ascoltare la presenza di eventuali rumori di parti rotte o allentate.
4. Effettuare un controllo per strofinamento degli inserti della confezione di spedizione e della superficie esterna del generatore di radionuclidi. Se l'attività supera i 40 conteggi al secondo per 100 cm^2 , comunicare il risultato al responsabile della radioprotezione.
5. Controllare che le porte sigillate di entrata e di uscita non siano danneggiate. Non rimuovere i tappi delle porte prima che le linee di eluizione siano state preparate e siano pronte per l'installazione.

Posizionamento ottimale

1. Nell'installazione del generatore di radionuclidi nella sua posizione finale, cioè con un modulo di sintesi o per l'eluizione manuale, si raccomanda di mantenere la linea di uscita più corta possibile, perché la lunghezza di questo tubo potrebbe influenzare la resa del prodotto nel flaconcino di raccolta/di reazione.

2. Si raccomanda di usare la schermatura ausiliaria locale durante il posizionamento del generatore di radionuclidi.
Attenzione: evitare di spostare il generatore di radionuclidi dopo averlo installato nella posizione finale.

Assemblaggio del generatore di radionuclidi

Accessori forniti con il generatore di radionuclidi (quantità minime):

1. 1 x 220 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L in sacca di polipropilene
2. 1 x perforatore B-safe
3. 2 x adattatori LUER maschio
4. 1 x connettore con rubinetti
5. 1 x linea di estensione di entrata
6. 1 x linea di estensione di uscita

Immagine degli accessori di eluizione assemblati, prima del collegamento al generatore di radionuclidi. I numeri identificativi degli accessori, indicati sopra, sono utilizzati come riferimento nelle immagini e nelle istruzioni per l'assemblaggio che seguono.



Fig. 1 (1) 220 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/l in sacca di polipropilene (sacca in PP)

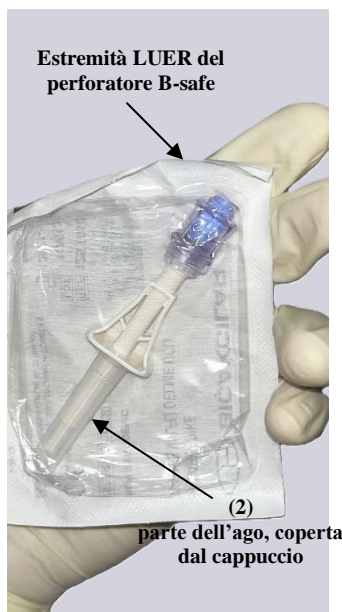


Fig. 4 (2) Perforatore B-safe

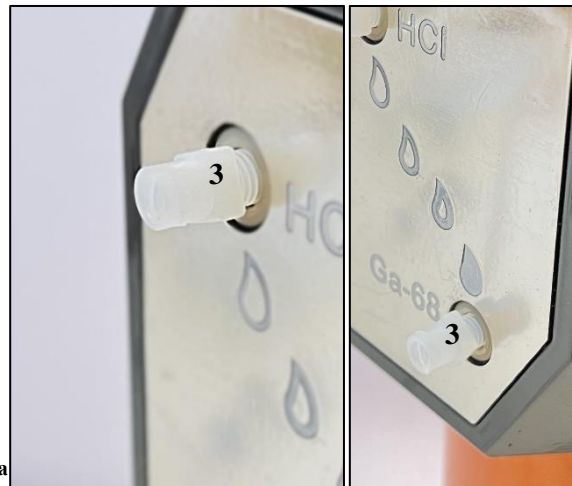


Fig 3. (3) Adattatore LUER maschio

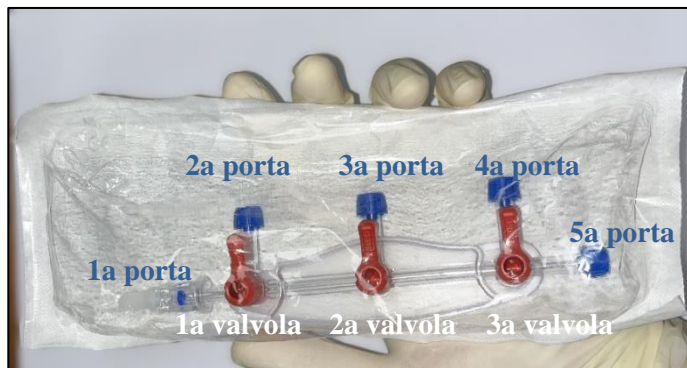


Fig 4. (4) Connettore con rubinetti



Fig. 5 (5) / (6) Linea di estensione di entrata / Linea di estensione di uscita con tappi ciechi di connessione

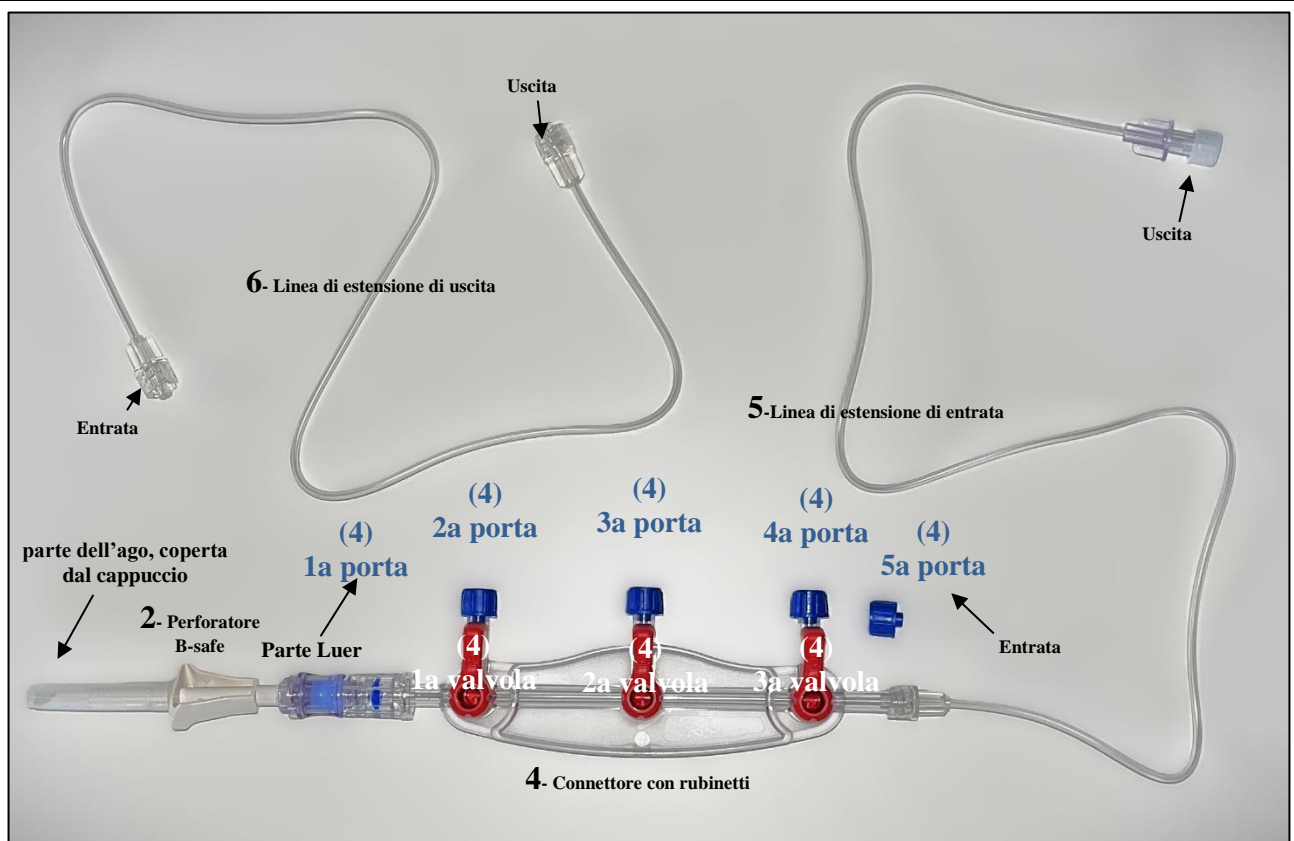


Fig 6 Gruppo completo degli accessori del generatore di radionuclidi. Per la configurazione corretta, seguire passo passo le istruzioni seguenti

Indossare i guanti per assemblare le linee e per collegare la soluzione eluente al generatore usando una tecnica asettica in un ambiente adeguatamente pulito.

1. Assemblaggio della linea di entrata:

1-a) Togliere il tappo dalla *linea di estensione di entrata* (5).
(Vedere la Fig. 7.)

1-b) Togliere il tappo protettivo dalla quinta porta del *connettore con rubinetti* (4) prima di collegare la *linea di estensione di entrata* (5).
(Vedere la Fig. 8.)
(Nota: nella Fig. 6 il tappo è già stato rimosso a scopo illustrativo.)

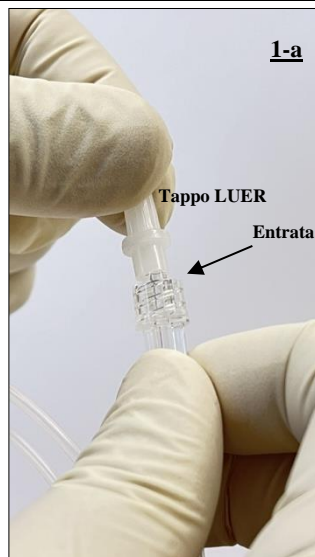


Fig. 7 Rimozione del tappo dalla linea di estensione di entrata (5) prima del collegamento.



Fig. 8 Rimozione del tappo protettivo dalla quinta porta del connettore con rubinetti (4).

1-c1 e c2) Collegare l'estremità LUER maschio della *linea di estensione di entrata* (5) alla quinta porta del *connettore con rubinetti* (4).
(Vedere le Fig. 9. e 10.)



Fig. 9 Posizionamento dell'estremità LUER maschio della linea di estensione di entrata (5) prima del collegamento alla quinta porta del connettore con rubinetti (4).



Fig. 10 Completamento del collegamento LUER tra la linea di estensione di entrata (5) e la quinta porta del connettore con rubinetti (4).

1-d) Rimuovere il tappo dall'adattatore LUER sulla prima porta del *connettore con rubinetti* (4). Quindi collegare l'estremità LUER del *perforatore B-safe* (2) alla prima porta del *connettore con rubinetti* (4).
(Vedere la Fig. 11.)



Fig. 11 Collegamento dell'estremità LUER del perforatore B-safe (2) alla prima porta del connettore con rubinetti (4) dopo la rimozione del tappo.

1-e1 e 1-e2)

Chiudere la prima valvola

Inizio (e1 – ON): manopola in linea con il connettore; *Perforatore (2) → Connettore (4)* aperto.

Rotazione: ruotare la maniglia di 90° in senso antiorario fino a quando “OFF” corrisponde a *Spike (2)*.

Fine (e2 – OFF): *Perforatore (2) → Connettore (4)* chiuso.

(Vedere le Fig. 12. e 13.)

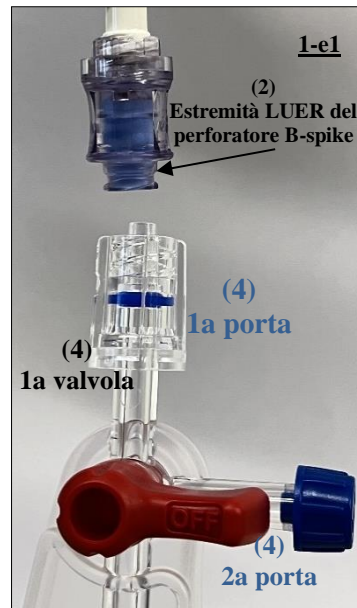


Fig. 12. Prima valvola in posizione ON: maniglia allineata tra la punta B-safe (2) e il connettore con rubinetti (4), che consente il passaggio del liquido.

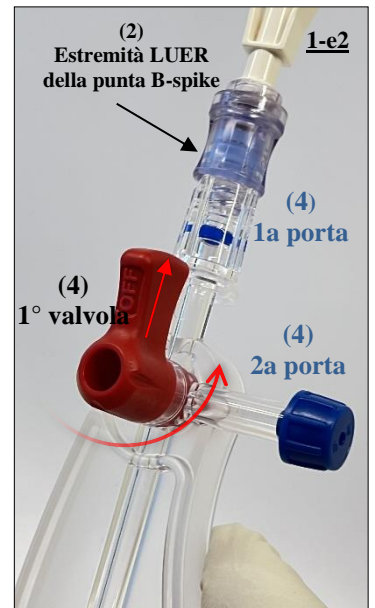


Fig. 13 Rotazione della valvola di 90° in senso antiorario per raggiungere la posizione OFF: manopola perpendicolare, chiude la connessione tra il perforatore (2) e il connettore (4).

2. Collegamento del contenitore di acido cloridrico alla linea di entrata:

2-f) Rimuovere il tappo dalla sacca in PP contenente 220 mL di soluzione di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L (1).

(Vedere la Fig. 14.)

2-g) Rimuovere il tappo dal perforatore B-safe (2).

(Vedere la Fig. 15.)



Fig. 14 Rimozione del tappo dalla sacca in PP contenente i 220 mL di soluzione di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L (1).

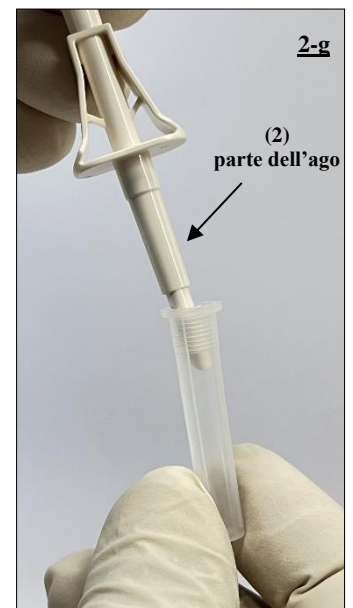


Fig. 15 Rimozione del tappo protettivo dal perforatore B-safe (2) prima dell'inserimento.

2-h1 e 2-h2) Inserire la parte dell'ago del perforatore B-safe (2) nella sacca in PP (1). Assicurarsi che la punta sia completamente inserita per fissare il collegamento. (Vedere le Fig. 16. e 17.)

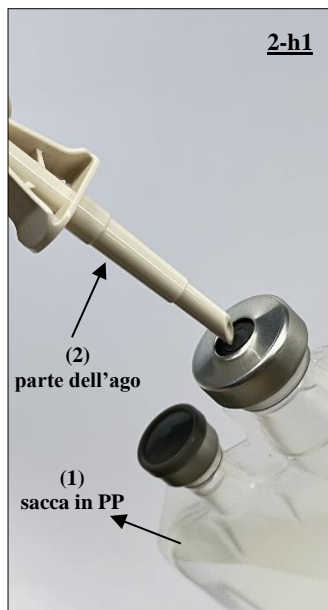


Fig. 16 Allineamento della parte dell'ago del perforatore B-safe (2) con la porta della sacca in PP (1) prima dell'inserimento.

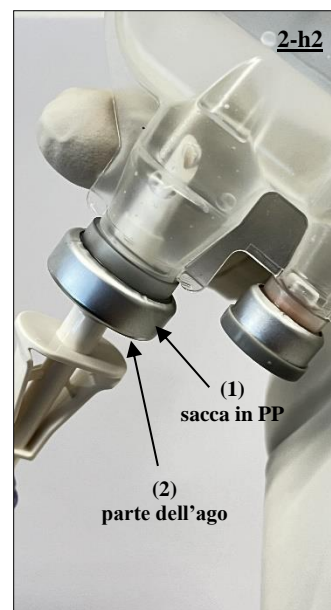


Fig. 17 Inserimento completo del perforatore B-safe (2) nella sacca in PP (1) per assicurare un collegamento saldo.

3. Collegamento della linea di entrata al generatore di radionuclidi:

i) Rimuovere il tappo terminale dalla porta HCl del generatore di radionuclidi. (Vedere la Fig. 18.)

j) Collegare un adattatore LUER maschio (3) alla porta HCl del generatore di radionuclidi. (Vedere la Fig. 19.)



Fig. 18 Tappo terminale che copre la porta HCl del generatore di radionuclidi, prima della rimozione.

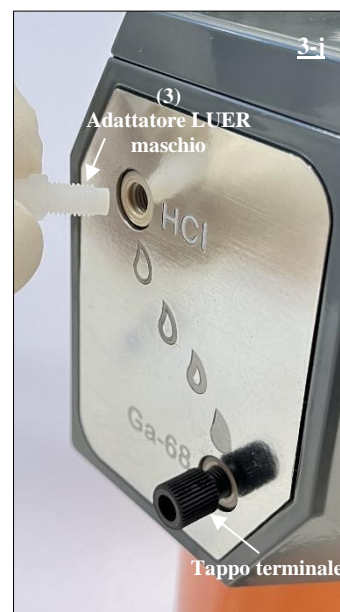


Fig. 19 Collegamento dell'adattatore LUER maschio (3) alla porta HCl del generatore di radionuclidi.

k) Collegare l'estremità LUER femmina della linea di estensione di entrata (5) alla porta HCl mediante l'adattatore attaccato. (Vedere la Fig. 20.)



Fig. 20 Collegamento dell'estremità LUER femmina della linea di estensione di entrata (5) alla porta HCl attaccata all'adattatore.

4. Collegamento della linea di uscita al generatore di radionuclidi:

4-l) Rimuovere il tappo terminale dalla porta Ga-68 del generatore di radionuclidi. (Vedere la Fig. 21.)

4-m) Collegare il secondo adattatore LUER maschio (3) alla porta Ga-68 del generatore di radionuclidi. (Vedere la Fig. 22.)



Fig. 21 Rimozione del tappo terminale dalla porta Ga-68 del generatore di radionuclidi.

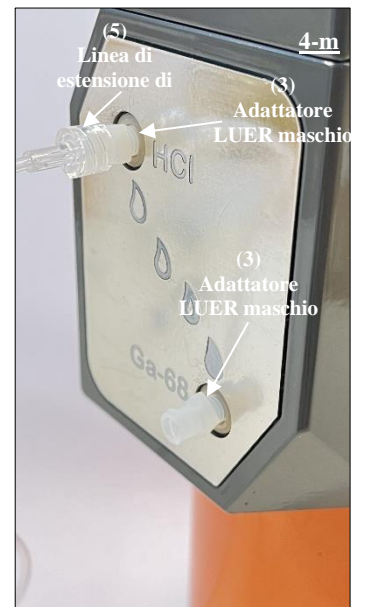


Fig. 22 Collegamento del secondo adattatore LUER maschio (3) alla porta Ga-68.

4-n) Collegare l'estremità LUER femmina della linea di estensione di uscita (6) alla porta Ga-68 mediante l'adattatore attaccato. (Vedere la Fig. 23.)



Fig. 23 Collegamento dell'estremità di entrata (estremità LUER femmina) della linea di estensione di uscita (6) alla porta Ga-68 mediante l'adattatore.

5. Completamento del montaggio:

5-0) Il generatore di radionuclidi è ora pronto per l'eluizione. Verificare con attenzione tutti i collegamenti per assicurarsi che siano saldi. Evitare le forti curvature e le compressioni delle linee per mantenere un flusso corretto durante l'eluizione.

(Vedere la Fig. 24.)

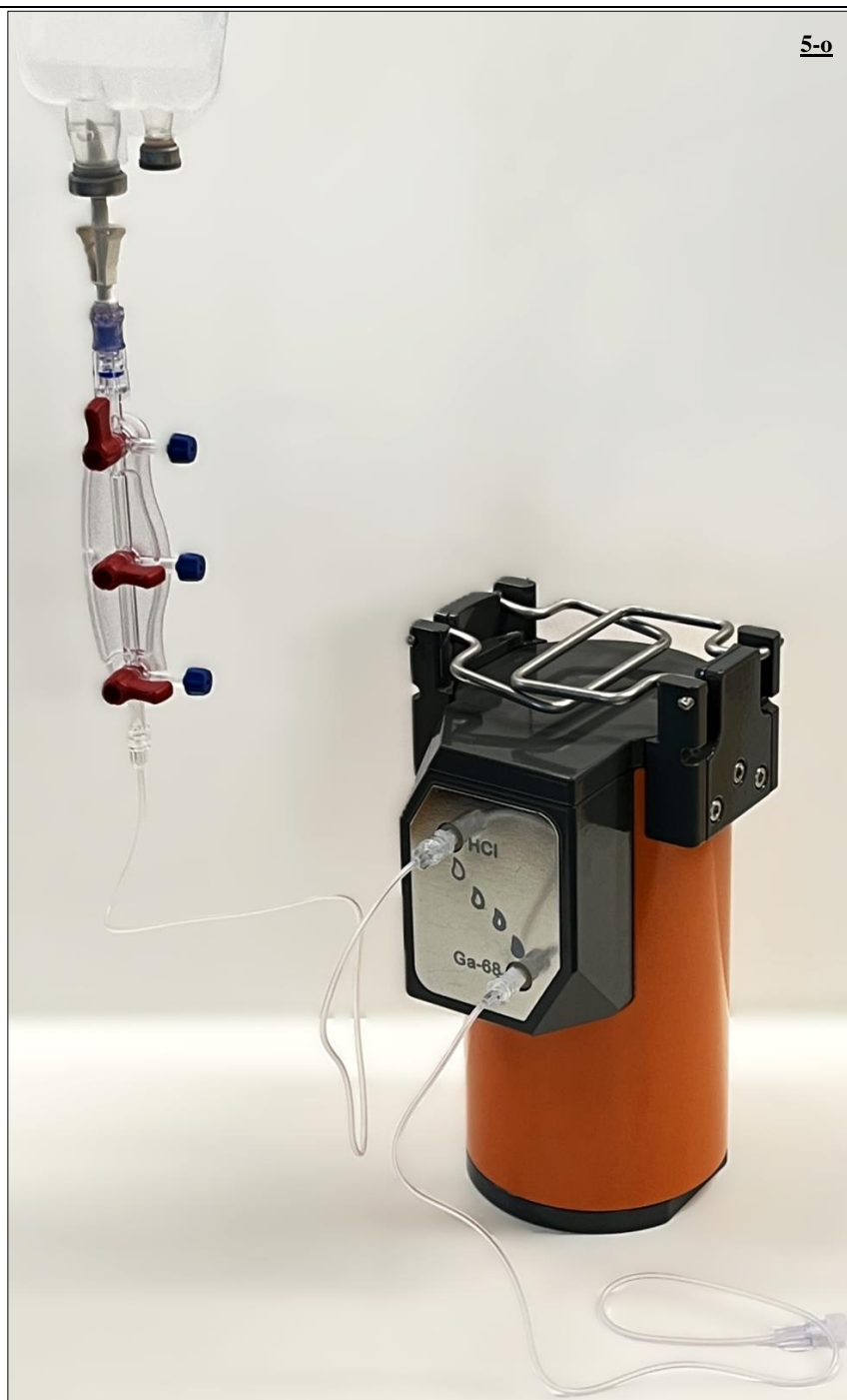


Fig. 24 Configurazione finale assemblata del generatore di radionuclidi con tutti gli accessori collegati.

Prima procedura di eluizione manuale

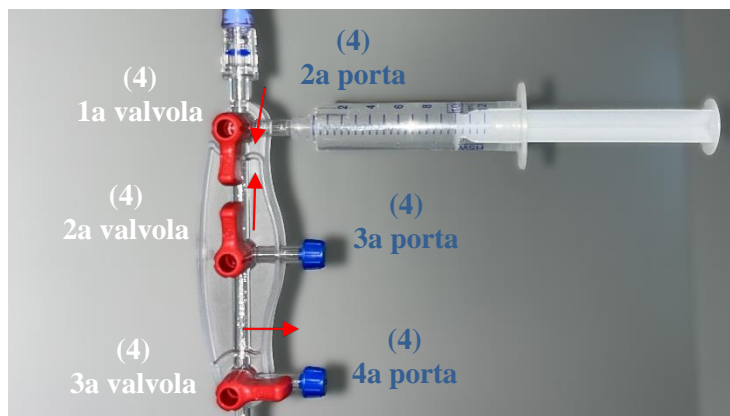
Prima della prima eluizione, assicurarsi che i passaggi di montaggio siano stati completati.

1. Materiale e attrezzature necessari:

- **Dispositivi di protezione individuale (DPI):** le eluizioni devono essere effettuate indossando dispositivi di protezione degli occhi e delle mani e indumenti da laboratorio appropriati.
- **Siringa:** è richiesta una siringa sterile da almeno 10 mL. Sono preferibili siringhe in due pezzi mentre devono essere evitate siringhe con stantuffo in gomma.
- **Flaconcino di raccolta:** un flaconcino o altro recipiente di raccolta schermato con volume minimo di 10 mL. Evitare tappi non rivestiti a causa della potenziale estrazione di zinco da parte dell'eluato acido.

2. Preparazione dell'eluente e riempimento della siringa:

collegare la siringa alla porta laterale superiore del connettore con rubinetti (2° porta). Ruotare la valvola nella posizione indicata nella Fig. 25. Prelevare quindi 10 mL di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/L dal contenitore in PP nella siringa. Evitare di introdurre aria nella siringa.



3. Collegamento del recipiente di raccolta:

collegare il recipiente di raccolta schermato alla linea di uscita mediante l'apposito connettore. Il recipiente deve avere una capacità sufficiente per accogliere il volume. Non usare aghi da siringa metallici per il collegamento.

Fig. 25 Il passaggio 2 "Preparazione dell'eluente e riempimento della siringa" fa riferimento a questa figura, che illustra la posizione delle valvole per aspirare l'eluente nella siringa.

4. Procedura di eluizione:

ruotare la seconda e la terza valvola del connettore con rubinetti verso la porta di entrata del generatore di radionuclidi. Ruotare la 1a valvola di 180° in senso antiorario fino alla posizione chiusa. Far passare i 10 mL di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/L attraverso il generatore a una portata non superiore a 2 mL/minuto (vedere la Fig. 26).

- **Osservanza della portata indicata:** superare la portata specificata potrebbe ridurre il periodo di validità del generatore di radionuclidi.
- **Volume di eluizione:** anche se 4 mL sono generalmente sufficienti a eluire completamente il generatore di radionuclidi, per l'eluizione iniziale si raccomanda di usare un volume di 10 mL.
- **Monitoraggio della resistenza:** se si incontra un'elevata resistenza durante l'eluizione, non forzare la soluzione nel generatore di radionuclidi. Se si usa una pompa peristaltica per l'eluizione, questa va impostata a una portata non superiore a 2 mL/minuto. L'operatore deve verificare che l'eluente scorra senza resistenze inusuali e interrompere l'eluizione se osserva un'elevata resistenza.

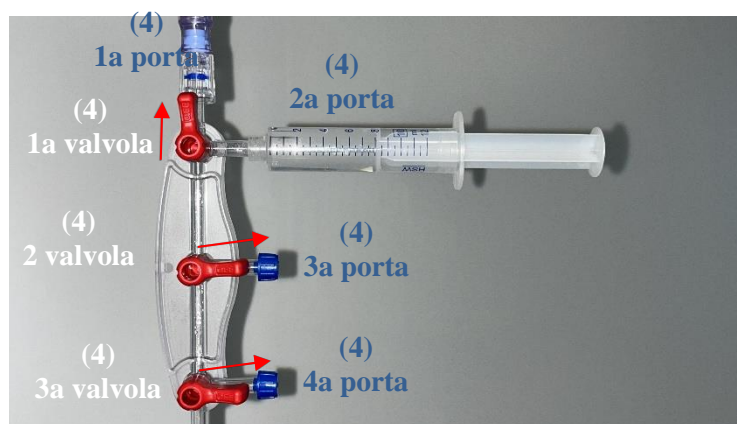


Fig. 26 Il passaggio 2 "Procedura di eluizione" fa riferimento a questa figura, che illustra la configurazione o il processo per far passare l'acido cloridrico attraverso il generatore.

Considerazioni fondamentali per il funzionamento:

- L'eluente deve essere introdotto esclusivamente attraverso la porta di entrata indicata. È vietato eluire il generatore di radionuclidi nella direzione opposta.
 - L'introduzione di aria nella colonna del generatore di radionuclidi può ridurre l'efficienza dell'eluizione (resa in ^{68}Ga).
5. **Raccolta dell'eluato e misurazione dell'attività:** raccogliere l'eluato nel recipiente di raccolta schermato. Misurare l'attività della soluzione raccolta con un calibratore di dose tarato per determinare la resa in ^{68}Ga .
- Se si raccolgono meno di 4 mL di eluato, la misurazione dell'attività potrebbe non rappresentare con precisione la potenziale resa totale del generatore di radionuclidi.
 - Correggere per il decadimento l'attività misurata all'inizio dell'eluizione.
 - Per ottimizzare la resa del generatore di radionuclidi nella sua configurazione finale si raccomanda di determinare il picco di eluizione raccogliendo piccole frazioni (ad es. 0,5 mL).
6. **Gestione del primo eluato:** il primo eluato ottenuto dal generatore **deve essere eliminato**. Ciò è obbligatorio a causa del potenziale *breakthrough* del ^{68}Ge (germanio 68) in questa frazione iniziale. Si raccomanda di sottoporre gli eluati successivi al test del *breakthrough* confrontando i livelli di attività del ^{68}Ga e del ^{68}Ge .

Eluizione di routine

- a) Rimuovere il tappo dalla seconda porta del connettore con rubinetti (4).
(Vedere la Fig. 27.)



Fig. 27 Rimozione del tappo dalla seconda porta del connettore con rubinetti (4) per preparare il collegamento della siringa.

- b) Collegare una siringa sterile con connessione LUER alla seconda porta del connettore con rubinetti (4).
- Fissare saldamente la siringa per garantire un collegamento privo di perdite per il trasferimento del liquido.
- (Vedere la Fig. 28.)

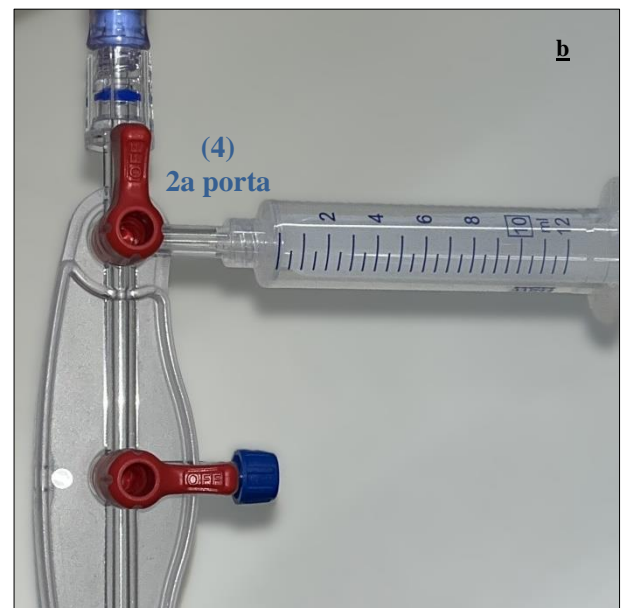


Fig. 28 Collegamento di una siringa sterile alla seconda porta del connettore con rubinetti (4) mediante collegamento LUER per l'eluizione.

c) Ruotare la prima valvola del collettore (4) in posizione "Off" per allinearla con la linea di estensione di entrata (5), permettendo il flusso dalla sacca di HCl alla siringa.

- Questa regolazione della valvola apre la via alla soluzione di acido cloridrico che riempie così la siringa.

(Vedere la Fig. 29.)

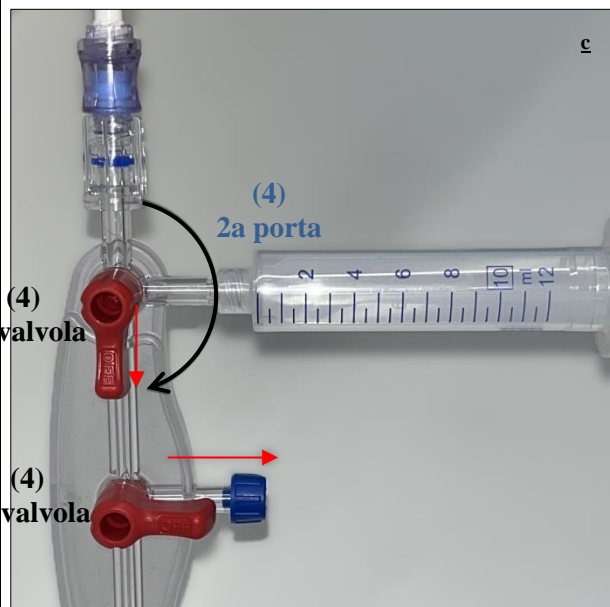


Fig. 269 Allineamento della valvola per permettere il flusso dalla sacca di acido cloridrico alla siringa attraverso la linea di estensione di entrata (5).

d) Riempire la siringa con 4 mL di acido cloridrico sterile tirando indietro lo stantuffo, assicurandosi che non venga aspirata aria nella siringa.

- Aspirare lentamente la soluzione per evitare le bolle d'aria, riempiendo la siringa fino al volume richiesto.

(Vedere la Fig. 30.)

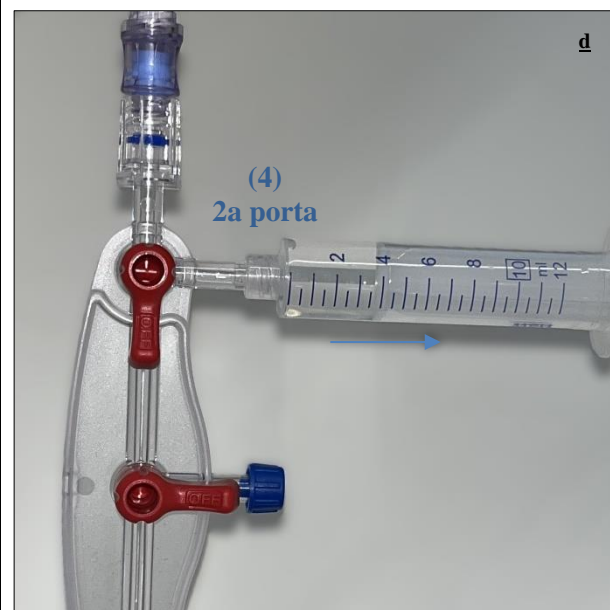


Fig. 30 Aspirazione di 4 mL di soluzione di acido cloridrico sterile nella siringa evitando le bolle d'aria.

e) Assicurarsi che le posizioni “Off” della seconda e della terza valvola siano allineate con la terza e la quarta porta del connettore, quindi ruotare la prima valvola in posizione “Off” per allinearla al perforatore B-safe (2).

- Questa riconfigurazione dirige il flusso dalla siringa al generatore per l’eluizione.

(Vedere la Fig. 31.)

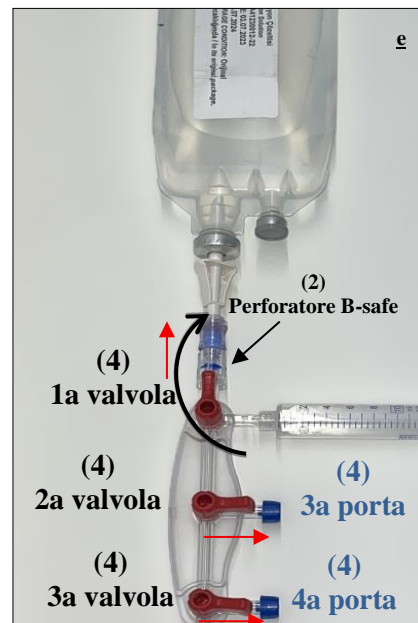


Fig 3128 Impostazione di tutte le posizioni delle valvole su OFF tranne la prima valvola, che è ruotata per permettere il flusso dalla siringa al generatore per l’eluizione.

f) Spingere lo stantuffo per avviare l’eluizione, controllando che la portata non superi 2 mL al minuto.

- Premere delicatamente lo stantuffo per eluire il generatore, mantenendo la portata raccomandata per ottenere prestazioni ottimali.

(Vedere la Fig. 32.)

- Raccogliere l’eluato nel recipiente di raccolta schermato. Misurare l’attività della soluzione raccolta usando un calibratore di dose tarato.

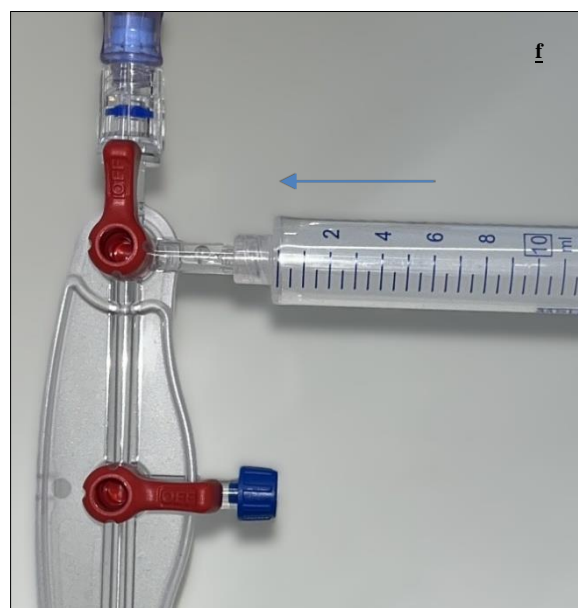


Fig 32 Avvio dell’eluizione premendo delicatamente lo stantuffo della siringa, mantenendo una portata controllata che non superi 2 mL/min.

Sostituzione della sacca di acido cloridrico

ATTENZIONE:

L'uso di una tecnica asettica è fondamentale per il mantenimento della sterilità durante la procedura di sostituzione. Indossare sempre adeguati dispositivi di protezione individuale (DPI), inclusi guanti, protezione per gli occhi e camice da laboratorio.

1. Quando la sacca di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L è quasi vuota, la si può sostituire con una nuova sacca di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L.

ATTENZIONE:

Non deve entrare aria nel generatore di radionuclidi.
L'introduzione di aria può compromettere la sterilità e nuocere alle prestazioni del generatore.
Prima di scollegare la sacca vuota:

- a) Ruotare la prima valvola del connettore con rubinetti (4) in posizione "Off" per allinearla al perforatore B-safe (2). In questo modo si chiude il percorso del flusso dalla sacca di acido cloridrico, impedendo l'entrata o l'uscita di soluzioni o aria durante il processo di sostituzione. (Vedere la Fig. 33.)



Fig 33 Rotazione della prima valvola in posizione OFF per isolare la sacca di acido.

- b) Staccare il perforatore B-safe (2) dalla sacca vuota di acido cloridrico. (Vedere la Fig. 34.)

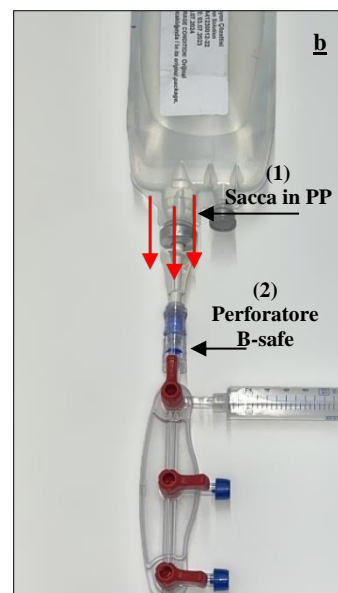


Fig 34 Rimozione del perforatore B-safe (2) dalla sacca vuota di acido (1).

2. Si raccomanda di sostituire il perforatore B-safe con un nuovo perforatore B-safe sterile fornito con ogni nuova sacca di acido cloridrico per mantenere la sterilità.
 - c) Collegare il nuovo perforatore B-safe (2) alla nuova sacca da 220 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L (1).

3. Ricollegare il sistema:
 - d) Montare il perforatore B-safe (2) sulla prima porta del connettore con rubinetti (4).
 - e) Sospendere la nuova sacca di acido cloridrico vicino alla porta di entrata, sopra il generatore di radionuclidi.
4. Preparare il sistema per l'eluizione:

Controllare attentamente che non siano presenti bolle d'aria nel connettore con rubinetti e nelle linee collegate.

Eliminare lentamente l'aria eventualmente presente dal connettore con rubinetti utilizzando le valvole. Non è necessario staccare la linea di estensione di entrata (5) dal generatore di radionuclidi o dal connettore con rubinetti.

ATTENZIONE:

L'ingresso d'aria nel generatore di radionuclidi deve essere evitato per mantenerne il funzionamento adeguato e la sterilità.

5. Quando il connettore con rubinetti è riempito e privo d'aria, chiudere le valvole per interrompere il flusso.

Il generatore di radionuclidi è ora nuovamente pronto per l'eluizione. Procedere con il protocollo standard di eluizione, assicurandosi che siano seguite tutte le misure di sicurezza e le linee guida procedurali.

Eluizione continua di routine:

1. Ripetere i passaggi della prima eluizione ma usare solo 4 mL per l'eluizione continua di routine. Il generatore GalenVita è progettato per eluire tutta l'attività ^{68}Ga disponibile in un volume di 4 mL.
2. Eluire il generatore di radionuclidi GalenVita ogni giornata lavorativa con 4 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L.
3. La soluzione eluita è una soluzione di gallio (^{68}Ga) cloruro limpida, sterile e incolore, con un pH compreso tra 0,5 e 2,0 e una purezza radiochimica superiore al 95%. Controllare la limpidezza dell'eluato prima dell'uso ed eliminarlo se la soluzione non è limpida.
4. Se il generatore non è stato usato per un periodo di 3 o più giorni, con il tempo nella colonna si accumulano ioni di ^{68}Ge liberi. Si raccomanda quindi di eluire la colonna una volta almeno 7-24 ore prima di eluirla per la marcatura. Questa eluizione deve essere effettuata usando 10 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L per lavare completamente le impurezze dalla colonna.
5. L'eluato deve essere sottoposto al test del breakthrough del ^{68}Ge prima che il generatore di radionuclidi venga usato di routine e in seguito almeno una volta al mese durante le eluizioni di routine comparando il livello di attività del ^{68}Ga e del ^{68}Ge . Per ulteriori informazioni, consultare la monografia 2464 della Farmacopea Europea.

ATTENZIONE:

Se in qualsiasi momento si notano perdite di liquidi, interrompere immediatamente l'eluizione e tentare di contenere il liquido che fuoriesce.

Il generatore di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ viene fornito con 220 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L. Tale quantità è, di solito, sufficiente per almeno 50 eluizioni. Il generatore di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ va eluito solo con acido cloridrico sterile 0,1 mol/L fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

È possibile acquistare ulteriori contenitori per l'eluizione esclusivamente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Resa dell'eluizione del generatore di radionuclidi

L'attività riportata sull'etichetta del generatore di radionuclidi è espressa in ^{68}Ge disponibile alla data di calibrazione (hh:00). L'attività di ^{68}Ga disponibile dipende dall'attività di ^{68}Ge al momento dell'eluizione e dal tempo trascorso dalla precedente eluizione.

Un generatore di radionuclidi in perfetto equilibrio produce oltre il 55% di ^{68}Ga usando un volume di eluizione di 4 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L. Poiché la resa dell'eluizione può variare, l'attività di ^{68}Ga nell'eluato deve essere sempre misurata prima dell'uso successivo.

L'efficienza diminuirà con il decadimento nel tempo del nuclide genitore ^{68}Ge . Ad esempio, dopo 9 mesi di decadimento (39 settimane), il ^{68}Ge si ridurrà del 50% (vedere tabella 4). Per calcolare l'attuale attività di ^{68}Ge , moltiplicare l'attività di ^{68}Ge alla data di calibrazione per i rispettivi fattori di decadimento del corrispondente tempo trascorso in settimane.

Tabella 4: Scheda del decadimento di ^{68}Ge

Tempo trascorso in settimane	Fattore di decadimento	Tempo trascorso in settimane	Fattore di decadimento
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

Dopo un'eluizione, il ^{68}Ga subirà un accumulo (*build-up*), a causa del continuo decadimento del ^{68}Ge genitore. Il generatore di radionuclidi richiede almeno 7 ore per raggiungere una resa quasi completa dopo essere stato eluito, ma in pratica è anche possibile eluire il generatore di radionuclidi prima che sia trascorso questo tempo, in base alla sua attività e all'attività richiesta per la radiomarcatura. La tabella 5 mostra il fattore di accumulo (*build-up*) dell'attività di ^{68}Ga che può essere eluita nel tempo, fino a 410 minuti dopo un'eluizione.

Tabella 5: Fattori di accumulo (build-up) del ^{68}Ga

Tempo trascorso in minuti	Fattore di accumulo (<i>build-up</i>)	Tempo trascorso in minuti	Fattore di accumulo (<i>build-up</i>)
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

A scopo informativo è fornita qui sotto anche la scheda del decadimento di ^{68}Ga .

Tabella 6: Scheda del decadimento di ^{68}Ga

Tempo trascorso in minuti	Fattore di decadimento	Tempo trascorso in minuti	Fattore di decadimento
1	0,99	35	0,70
2	0,98	36	0,69
3	0,97	37	0,69
4	0,96	38	0,68
5	0,95	39	0,67
6	0,94	40	0,67
7	0,93	41	0,66
8	0,92	42	0,65
9	0,91	43	0,65
10	0,90	44	0,64
11	0,89	45	0,63
12	0,89	46	0,63
13	0,88	47	0,62
14	0,87	48	0,61
15	0,87	49	0,61
16	0,85	50	0,60
17	0,84	51	0,60
18	0,83	52	0,59
19	0,82	53	0,58
20	0,82	54	0,58
21	0,82	55	0,57
22	0,80	56	0,57
23	0,79	57	0,56
24	0,78	58	0,55
25	0,78	59	0,55

Tempo trascorso in minuti	Fattore di decadimento	Tempo trascorso in minuti	Fattore di decadimento
26	0,77	60	0,54
27	0,76	61	0,54
28	0,75	62	0,53
29	0,74	63	0,53
30	0,74	64	0,52
31	0,73	65	0,52
32	0,72	66	0,51
33	0,71	67	0,51
34	0,71	68	0,50

Controllo di qualità

Se possibile, la limpidezza della soluzione, il pH e la radioattività devono essere controllate prima della radiomarcatura.

Breakthrough di ⁶⁸Ge

A ogni eluizione, una piccola quantità del ⁶⁸Ge viene eluita dalla colonna del generatore di radionuclidi. Il breakthrough del ⁶⁸Ge viene espresso come una percentuale dell'attività totale di ⁶⁸Ga eluito dalla colonna, corretta per il decadimento e non supera lo 0,001% dell'attività del ⁶⁸Ga eluito. Il breakthrough del ⁶⁸Ge, tuttavia, può aumentare al di sopra dello 0,001% se il generatore di radionuclidi non viene eluito per diversi giorni. Ne consegue che, se non viene usato per 72 ore o più, il generatore di radionuclidi deve essere pre-eluito con 10 mL di acido cloridrico sterile 0,1 mol/L almeno 7 ore prima del previsto utilizzo (l'intervallo tra pre-eluizione ed eluizione per radiomarcatura può essere ridotto se la procedura di radiomarcatura prevista non richiede l'attività massima raggiungibile di eluato). Quando questa istruzione viene rispettata, il breakthrough del ⁶⁸Ge deve restare continuamente al di sotto dello 0,001% negli eluati ottenuti per radiomarcatura. Per mantenere basso il breakthrough, il generatore deve essere eluito almeno una volta per giornata lavorativa. Quando usato secondo queste istruzioni, il breakthrough deve restare inferiore allo 0,001% per 12 mesi. Per verificare il breakthrough del ⁶⁸Ge vanno comparati i livelli di attività del ⁶⁸Ga e del ⁶⁸Ge nell'eluato. Per ulteriori informazioni, consultare la monografia n. 2464 della Farmacopea Europea.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.