

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Galliad, 0,74 à 1,85 GBq, générateur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le générateur radiopharmaceutique contient du germanium (^{68}Ge) comme nucléide mère, qui se désintègre en nucléide fille, le gallium (^{68}Ga).

Le germanium (^{68}Ge) utilisé pour la production du générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ est sans vecteur. La radioactivité totale due au germanium (^{68}Ge) et à la présence d'impuretés émettant des rayons gamma ne représente pas plus de 0.001%.

Le générateur radiopharmaceutique Galliad 0,74 à 1,85 GBq est un dispositif permettant l'élution d'une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) pour le radiomarquage en accord avec la Ph. Eur. 2464. Cette solution est éluée à partir d'une colonne sur laquelle est fixé le nucléide mère, le germanium (^{68}Ge), parent du gallium (^{68}Ga). Le dispositif est blindé. Les caractéristiques physiques des nucléides mère et fille sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques physiques du ^{68}Ge et du ^{68}Ga

	Caractéristiques physiques de	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Demi-vie	270,95 jours	67,71 minutes
Type de désintégration	Capture d'électrons	Emission de positron
Rayons X	9,225 (13,1 %) 9,252 (25,7 %) 10,26 (1,64 %) 10,264 (3,2 %) 10,366 (0,03 %)	8,616 (1,37 %) 8,639 (2,69 %) 9,57 (0,55 %)
Gammas		511 keV (178,28 %), 578,55 keV (0,03 %) 805,83 keV (0,09 %), 1077,34 keV (3,22 %) 1260,97 keV (0,09 %) 1883,16 keV (0,14 %)
Beta+		Energie Energie max. 352,60 keV 821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV 1899,01 keV (87,94 %)
Données dérivées de nudat (www.nndc.bnl.gov)		

1,1 mL d'éluat Galliad contiennent un maximum potentiel de 1850 MBq de ^{68}Ga et de 18,5 kBq de ^{68}Ge (pénétration de 0,001 %) ce qui correspond à 1,2 ng de gallium et 0,07 ng de germanium.

La quantité de solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) pour radiomarquage Ph. Eur., susceptible d'être éluée à partir du générateur dépend de la quantité présente de germanium (^{68}Ge), et du temps écoulé depuis l'élution précédente. Si le nucléide mère et le nucléide fille sont en équilibre, plus de 60% du chlorure de gallium (^{68}Ga) présent peuvent être élués. Un volume fixe de 1,1 mL de chlorure de gallium (^{68}Ga) est élué.

Le tableau 2 résume l'activité sur le générateur et obtenue par élution au début de la durée de conservation et à la fin de celle-ci.

Tableau 2: Activité sur le générateur et obtenue par élution

Dosage	Activité à l'intérieur du générateur au début de la durée de conservation	Activité à l'intérieur du générateur à la fin de la durée de conservation	Activité éluee au début de la durée de conservation*	Activité éluee à la fin de la durée de conservation*
0,74 GBq	0,74 GBq ± 10%	0,3 GBq ± 10%	PMD 0,41 GBq	PMD 0,16 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq ± 10%	0,4 GBq ± 10%	PMD 0,61 GBq	PMD 0,22 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq ± 10%	0,6 GBq ± 10%	PMD 0,81 GBq	PMD 0,32 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq ± 10%	0,7 GBq ± 10%	PMD 1,02 GBq	PMD 0,40 GBq

PMD = pas moins de

* en équilibre

Des explications plus détaillées et des exemples d'activités éluables à différents moments sont donnés à la rubrique 12.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Générateur radiopharmaceutique

Le générateur se présente sous la forme d'un coffrage en plastique muni d'un port de sortie et d'un bouton. La solution pour élution est intégrée au coffrage en plastique. L'éluat peut être recueilli au port de sortie, ou inséré directement dans un dispositif de synthèse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.

L'éluat du générateur radionucléidique (solution de chlorure de gallium (^{68}Ga)) est utilisé pour le radiomarquage in vitro de différents kits de préparations radiopharmaceutiques développées et autorisées pour le radiomarquage avec ce type de solution, afin d'être utilisées pour l'imagerie par tomographie par émission de positrons (PET).

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé dans des équipements de médecine nucléaire uniquement, et il doit être manipulé uniquement par des spécialistes expérimentés dans le radiomarquage in vitro.

Posologie

La quantité d'éluat (solution de chlorure de gallium (^{68}Ga)) requise pour le radiomarquage et la quantité de médicament marqué au ^{68}Ga qui est ensuite administré dépendront du médicament radiomarqué et de l'usage auquel il est destiné. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du médicament à radiomarquer.

Une élution correspond à un volume fixe de 1,1 mL.

Population pédiatrique

Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du médicament marqué au ^{68}Ga pour de plus amples informations concernant son utilisation pédiatrique.

Mode d'administration

La solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) n'est pas destinée à une utilisation directe chez les patients mais est utilisée pour le radiomarquage in vitro de diverses molécules vectrices. La voie d'administration du médicament final doit être respectée.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

4.3. Contre-indications

Ne pas administrer la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) directement au patient.

L'utilisation de médicaments marqués au ^{68}Ga est contre-indiquée dans le cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pour des informations concernant les contre-indications à des médicaments particuliers marqués au ^{68}Ga , préparés par radiomarquage avec une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du médicament à radiomarquer.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) ne doit pas être administrée directement au patient mais est utilisée pour le radiomarquage in vitro de diverses molécules vectrices.

Justification bénéfique/risque individuelle

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit pouvoir être justifiée par le bénéfice probable.

L'activité administrée doit, dans tous les cas, être aussi faible que raisonnablement réalisable afin d'obtenir l'effet requis.

Mises en garde générales

Pour obtenir des informations concernant les mises en garde spéciales et les précautions particulières pour l'utilisation des médicaments marqués au ^{68}Ga , se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du médicament à radiomarquer.

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

Aucune étude d'interaction de la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) avec d'autres médicaments n'a été réalisée, car il sert au radiomarquage de médicaments.

Pour obtenir des informations concernant les interactions associées à l'utilisation des médicaments marqués au ^{68}Ga , se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du médicament à radiomarquer.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est envisagé d'administrer des médicaments radioactifs à une femme en âge de procréer, 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. En cas de doute quant à sa grossesse potentielle (si la femme n'a pas eu ses règles, si ses dernières sont très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (s'il en existe) doivent lui être proposées.

Grossesse

Les examens faisant appel aux radionucléides effectués chez la femme enceinte impliquent aussi une dose de rayonnements pour le fœtus. Seuls les examens indispensables doivent donc être réalisés pendant la grossesse, lorsque le bénéfice probable dépasse de loin le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il convient d'envisager la possibilité de retarder raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement. Si l'administration est indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant une période de 12 heures et le lait produit doit être éliminé.

Des informations complémentaires concernant l'utilisation d'un médicament marqué au ^{68}Ga pendant la grossesse et l'allaitement figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit / la notice du médicament à radiomarquer.

Fertilité

Des informations complémentaires concernant l'utilisation d'un médicament marqué au ^{68}Ga et son incidence sur la fécondité figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit / la notice du médicament à radiomarquer.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines suite à l'administration de médicaments marqués au ^{68}Ga sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit / la notice du médicament à radiomarquer.

4.8. Effets indésirables

Les éventuelles réactions indésirables consécutives à l'utilisation d'un médicament marqué au ^{68}Ga dépendront du médicament spécifique utilisé. Ces informations seront fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit / la notice du médicament à radiomarquer.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

L'administration accidentelle de l'éluat composé de 0,1 mol/L d'acide chlorhydrique peut provoquer une irritation veineuse locale et, en cas d'injection paraveineuse, une nécrose tissulaire. Le cathéter ou la zone affectée doit être irrigué(e) avec une solution saline isotonique.

Aucun effet toxique n'est attendu du ^{68}Ga libre après une administration par inadvertance de l'éluat. Le ^{68}Ga libre administré se désintègre presque complètement en ^{68}Zn inactif dans un court délai (97 % sont désintégrés en 6 heures). Pendant ce temps, ^{68}Ga est principalement concentré dans le sang/plasma (lié à la transferrine) et dans l'urine. Le patient doit être hydraté pour augmenter l'élimination de ^{68}Ga et une diurèse forcée ainsi qu'une vidange fréquente de la vessie sont recommandées.

La dose de rayonnements reçue par l'homme peut être évaluée grâce aux informations fournies à la rubrique 11.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, code ATC: V09X

Les propriétés pharmacodynamiques des médicaments marqués au ^{68}Ga , préparés par radiomarquage avec Galliad avant l'administration dépendront de la nature du médicament à marquer. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit / à la notice du produit à radiomarquer.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Galliad dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, au motif d'une absence de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique). Cette dérogation ne s'étend cependant pas à toute utilisation diagnostique ou thérapeutique du produit lorsqu'il est lié à une molécule vectrice.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) n'est pas destinée à une utilisation directe chez les patients mais est utilisée pour le radiomarquage in vitro de diverses molécules vectrices. Par conséquent, les propriétés pharmacocinétiques des médicaments marqués au ^{68}Ga dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Bien que la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) ne soit pas destinée à une utilisation directe chez les patients, ses propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées chez le rat.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les propriétés toxicologiques des médicaments marqués au ^{68}Ga préparés par radiomarquage avec la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) avant l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Matrice : dioxyde de titane.

Eluant intégré : acide chlorhydrique stérile 0,1 mol/L.

6.2. Incompatibilités

Le radiomarquage de molécules vectrices avec du chlorure de gallium (^{68}Ga) est très sensible à la présence de traces d'impuretés métalliques.

Il est important de bien nettoyer tout le matériel en verre, les aiguilles de seringue, etc. utilisés pour la préparation du médicament radiomarqué, afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de traces d'impuretés métalliques. Seules les aiguilles de seringue ayant une résistance prouvée à l'acide dilué doivent être utilisées afin de minimiser les traces d'impuretés métalliques.

L'utilisation de bouchons en chlorobutyle sans revêtement pour le flacon d'élution est déconseillée, car ils peuvent contenir des quantités considérables de zinc extrait par l'éluat acide. En règle générale, quand disponible, il est recommandé d'utiliser les flacons fournis avec les kits de radiomarquage de la molécule vectrice ou un matériel identique ou équivalent à celui fourni comme kit de démarrage avec le générateur (voir rubrique 6.5 « accessoires fournis avec le générateur »).

6.3. Durée de conservation

Générateur radiopharmaceutique : 12 mois à partir de la date de calibration.

La date de calibration et la date d'expiration sont indiquées sur l'étiquette.

Eluat de chlorure de gallium (^{68}Ga) : après élution, utiliser immédiatement l'éluat.

6.4. Précautions particulières de conservation

Générateur radiopharmaceutique : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Les radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La colonne se compose d'une colonne en PEEK (polyétheréthercétone) qui est attachée à un port d'entrée en PEEK via des attaches de type HPLC. L'entrée de la colonne est connectée au contenant de l'éluant (PE/EVOH) par un système de dosage (PE/EVA/PVC/PC/PTFE) et une ligne C-flex alors que la sortie de colonne est connectée à une pièce de raccord qui traverse le coffrage extérieur du générateur radiopharmaceutique Galliad.

La colonne est contenue dans un radioblindage (Pb, W). Le blindage et le contenant de l'éluant sont sécurisés dans un coffrage extérieur en plastique.

Accessoires fournis avec le générateur :

5 flacons stériles de 10 mL pour élution ref: SVV-10A(Huayi)

5 tubes stériles ref : 1155.03 ou 1155.05 (Vygon)

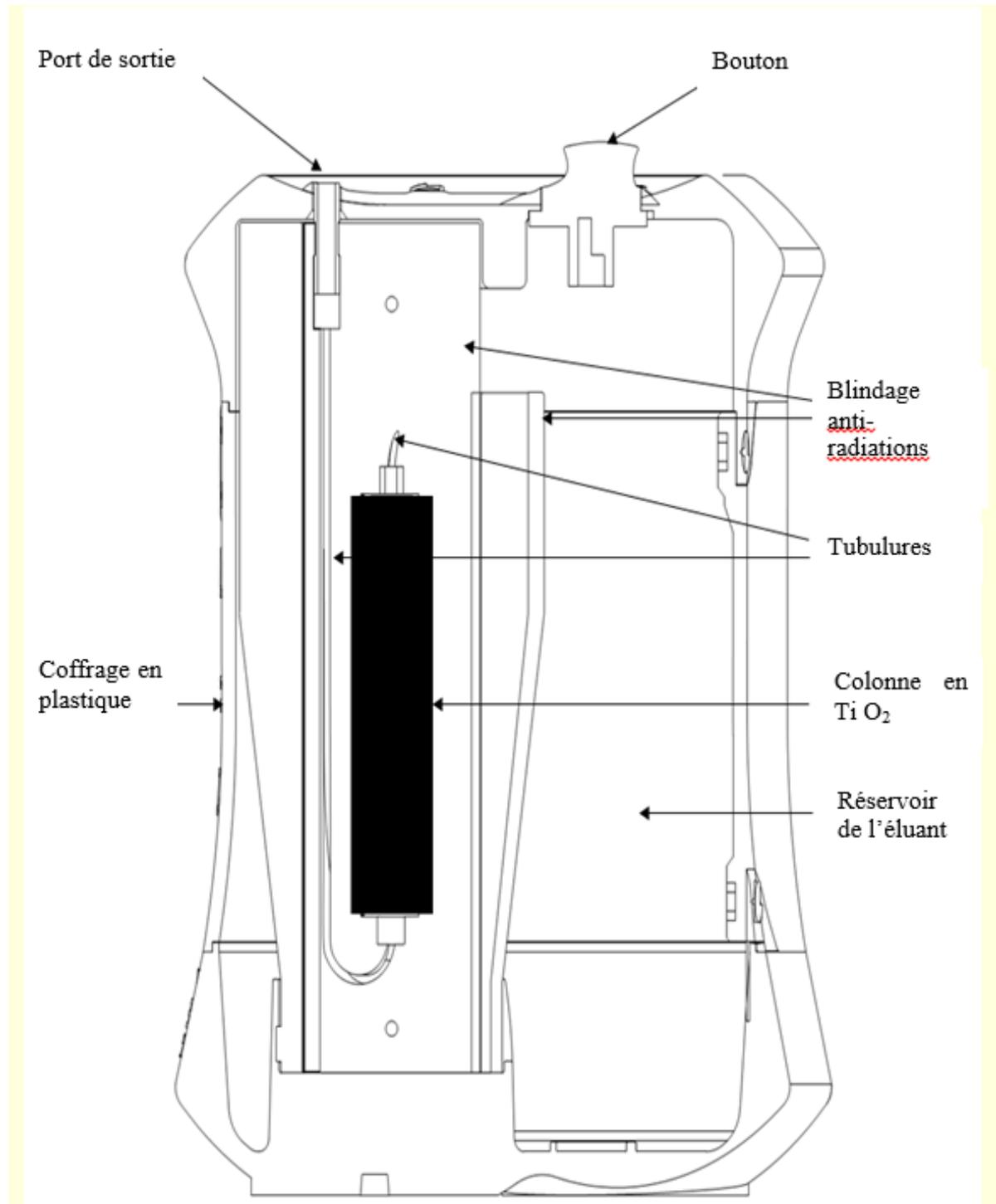
5 aiguilles stériles 0.8 × 16mm 21G 5/8" ref : AN*2116R1 (Terumo)

5 connecteurs male luer-lock ref : 893.00 (Vygon)

Tailles des kits :

Les générateurs radiopharmaceutique sont fournis avec les activités ^{68}Ge suivantes à la date de calibration: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq. Le volume d'éluant fourni dans le générateur (610 mL) permet 450 éluutions.

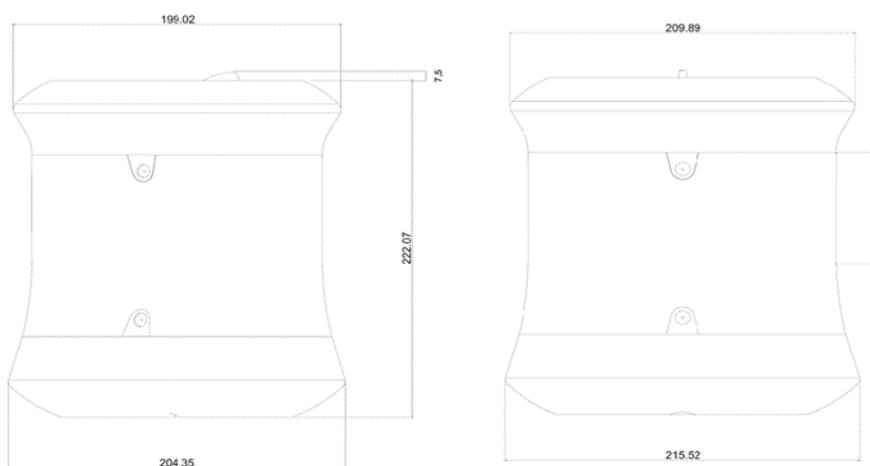
Vue en coupe du générateur radiopharmaceutique Galliad



Vue tridimensionnelle du générateur radiopharmaceutique Galliad



Taille



Poids : approximativement 16,5 kg

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées délivrées par l'organisme compétent officiel.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de prendre des précautions appropriées pour garantir des conditions aseptiques.

Le générateur ne doit pas être démonté quelle qu'en soit la raison, étant donné que les composants internes peuvent être endommagés et entraîner éventuellement une fuite de matériel radioactif. De plus, le démontage du coffrage exposera l'opérateur au blindage en plomb/tungstène.

Les procédures d'administration doivent être appliquées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Un blindage approprié est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour d'autres personnes en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales.

Les générateurs arrivés en fin de vie doivent être retournés à IRE-ELiT. L'activité résiduelle du générateur doit être estimée avant le renvoi.

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

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

IRE-ELiT

Avenue de l'Espérance

B-6220 Fleurus

Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 579 0 1 : 1 générateur pour élution de 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq de ⁶⁸Ge à la date de calibration.

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

31 juillet 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2018

11. DOSIMETRIE

La dose de rayonnements absorbée par les différents organes suite à l'administration intraveineuse d'un médicament marqué au ⁶⁸Ga dépend du médicament spécifique radiomarqué. Des informations relatives à la dosimétrie de chaque médicament suite à l'administration de la préparation radiomarquée sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament correspondant.

Les tableaux de dosimétrie ci-dessous (tableaux 3 et 4) sont présentés afin d'évaluer la contribution du ⁶⁸Ga non conjugué à la dose de rayonnements absorbés suite à l'administration du médicament marqué au ⁶⁸Ga ou résultant d'une injection intraveineuse accidentelle de solution de chlorure de gallium (⁶⁸Ga).

Les estimations de dosimétrie se basent sur une étude de distribution chez le rat et les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel OLINDA - Organ Level Internal Dose Assessment. Les temps auxquels ont été effectuées les mesures étaient 5 minutes, 30 minutes, 60 minutes, 120 minutes, 180 minutes, et 360 minutes.

Tableau 3: Dose absorbée par unité d'activité administrée – administration par inadvertance chez les femmes

Dose absorbée par unité de radioactivité administrée (mSv/MBq)						
Organe	Adulte (57 kg)	15 ans (50 kg)	10 ans (30 kg)	5 ans (17 kg)	1 an (10 kg)	Nouveau-né (5 kg)
Surrénales	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Cerveau	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Seins	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Paroi de la vésicule biliaire	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Paroi du colon distal	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Intestin grêle	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Paroi de l'estomac	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Paroi du colon proximal	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Paroi du myocarde	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Reins	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Foie	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Poumons	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Muscles	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Ovaires	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Pancréas	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Moelle rouge	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Cellules ostéogènes	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Peau	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Rate	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Thymus	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Thyroïde	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Paroi vésicale	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Utérus	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Organisme entier	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Tableau 4: Dose absorbée par unité d'activité administrée – administration par inadvertance chez les hommes

Dose absorbée par unité de radioactivité administrée (mSv/MBq)						
Organe	Adulte (70 kg)	15 ans (50 kg)	10 ans (30 kg)	5 ans (17 kg)	1 an (10 kg)	Nouveau-né (5 kg)
Surrénales	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Cerveau	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Seins	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Paroi de la vésicule biliaire	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Paroi du colon distal	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Intestin grêle	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Paroi de l'estomac	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Paroi du colon proximal	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Paroi du myocarde	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Reins	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Foie	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Poumons	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Muscles	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Pancréas	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Moelle rouge	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Cellules ostéogènes	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Peau	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Rate	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469

Testicules	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Thymus	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Thyroïde	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Paroi vésicale	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Organisme entier	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

La dose efficace résultant d'une activité de 250 MBq injectée par intraveineuse accidentellement est de 12,1 mSv pour une femme adulte de 57 kg et de 8,45 mSv pour un homme adulte de 70 kg.

Les données relatives à la dose de rayonnements de citrate de ⁶⁸Ga, absorbée par les patients sont reprises dans le tableau 5 ci-dessous sont du ICRP 53 et peuvent être utilisées pour estimer la distribution après administration par inadvertance de ⁶⁸Ga non lié, provenant de l'éluat du générateur, même si ces données ont été obtenues en utilisant un sel différent.

Tableau 5: Dose absorbée par unité d'activité de citrate de ⁶⁸Ga administrée par inadvertance

Dose absorbée par unité de radioactivité de citrate de ⁶⁸ Ga (mSv/MBq) administrée					
Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Surfaces osseuses	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Sein	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Paroi du colon distal	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Intestin grêle	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Paroi de l'estomac	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Paroi du colon proximal	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Reins	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Foie	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Poumons	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Pancréas	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Moelle rouge	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Rate	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testicules	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Thyroïde	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Paroi vésicale	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Autre tissu	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Dose efficace (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Exposition aux rayonnements externes

La surface moyenne ou le rayonnement de contact pour le générateur radiopharmaceutique (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) est inférieur à 0,054 µSv/h par MBq de ⁶⁸Ge. Par exemple, un générateur de 1,85 GBq atteindra un taux de surface moyen maximum de 100 µSv/h. Il est généralement recommandé de conserver le générateur dans un blindage auxiliaire, afin de minimiser la dose pour le personnel le manipulant.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

L'éluat du générateur doit être réalisée dans des locaux adaptés aux législations nationales relatives à la sécurité d'emploi des produits radioactifs.

L'éluat doit être réalisée en conditions aseptiques.

Déballage du générateur

- Vérifiez que l'emballage d'expédition n'a pas été endommagé pendant le transport. En cas de dommages, effectuez un contrôle de rayonnements par frottis de la zone endommagée. Si les comptes dépassent 40 becquerel par 100 cm², informez votre Responsable en radioprotection.
- Avant d'ouvrir l'emballage, vérifiez à l'aide des flèches que la boîte est placée **dans la bonne orientation**. Vérifiez que les sceaux de sécurité ne sont pas cassés. Ensuite, coupez les sceaux et ouvrez les attaches. Retirez verticalement la partie supérieure de l'emballage. Retirez les petits rembourrages en mousse de la partie inférieure de l'emballage afin de pouvoir retirer le générateur.

3. Extrayez précautionneusement le générateur. Procédez à un contrôle des rayonnements.

ATTENTION : Risque de chute : Le générateur Galliad pèse environ 16,5 kg. Manipulez-le avec soin et fermetement pour éviter les blessures potentielles. Si le générateur tombe ou si le dommage subi pendant le transport s'étend à l'intérieur de l'emballage d'expédition, vérifiez qu'il n'y a pas de fuites et effectuez un contrôle du générateur par frottis.

4. Effectuez un contrôle par frottis des inserts de l'emballage d'expédition et de la surface extérieure du générateur. Si les frottis dépassent 40 becquerel par 100 cm², informez votre Responsable en radioprotection.
5. Vérifiez l'intégrité du coffrage et du port de sortie et des scellés à la recherche de dommages.
6. Ne retirez pas le bouchon du port de sortie avant l'installation du générateur ni avant d'être prêt à éluer.

Positionnement optimal

1. Le générateur doit toujours être en position verticale c'est-à-dire que le bouton vert de contrôle soit au-dessus.
2. Lors de l'installation du générateur radiopharmaceutique Galliad dans sa position finale, c'est-à-dire avec un dispositif de synthèse ou pour des éluions réalisées manuellement, il est recommandé de garder la conduite de sortie aussi courte que possible (maximum 50 cm) étant donné que la longueur de cette tubulure peut avoir un effet sur le rendement récupéré dans le flacon de réception/réaction.
3. L'utilisation d'un blindage auxiliaire est recommandée (en particulier lors d'une élution) et des équipements de protection individuelle pour les yeux et les mains doivent être utilisés.

Préparation

1. **Des techniques de préparation aseptiques doivent être appliquées lors de l'utilisation du générateur, en particulier lors des manipulations du port de sortie. Ceci est indispensable au maintien de la stérilité.**

La connexion de tubes, d'aiguilles d'élution, lors de l'élution du générateur ainsi que d'autres activités exposant potentiellement la surface interne du générateur à l'environnement se doivent d'être effectuées en utilisant des techniques aseptiques et dans un environnement propre approprié en accord avec les requis nationaux en vigueur. En particulier, l'utilisation de gants et le nettoyage stérile des flacons est obligatoire avant utilisation. Dans le cas où le flacon doit être ouvert et fermé, le bouchon doit être placé à l'envers sur le banc.

2. Dévissez manuellement le bouchon du connecteur luer lock (fig. 1)



Fig.1

3. Connectez manuellement un **tube stérile** (ligne d'extension) au connecteur luer lock (fig. 2)
Par exemple, les produits référencés 1155.03 ou 1155.05 de Vygon sont appropriés. D'autres tubes stériles en polyéthylène pour usage parentéral sont également appropriés pour autant que le volume mort ne soit pas supérieur à 1 mL.



Fig.2

4. A. En cas d'utilisation d'un appareil de synthèse, connectez l'autre extrémité du tube à l'appareil de synthèse. Evitez les courbures trop fortes ou de pincer le tube.

B. En cas d'élution manuelle, connectez une seringue stérile à l'autre extrémité du tube en utilisant un adaptateur Luer Lock mâle/mâle (fig. 3) Evitez les courbures trop fortes ou de pincer le tube.

*Par exemple, le produit référencé AN*2116R1 0.8 X 16mm 21G 5/8 de Terumo ainsi que le produit référencé 893.00 de Vygon sont appropriés. D'autres tubes stériles en polyéthylène pour usage parentéral sont également appropriés pour autant que le volume mort ne soit pas supérieur à 1 mL.*



Fig.3

5. Le générateur Galliad est maintenant prêt à l'emploi.

Elution

1. Préparez le matériel additionnel nécessaire :

- Un équipement de protection personnelle : les élutions doivent être réalisées en portant des protections pour les yeux et les mains, ainsi que des vêtements appropriés de laboratoire.

- Réceptacle blindé stérile pour le flacon de 10 mL en cas d'élution manuelle. Evitez les bouchons en chlorobutyle sans revêtement car ceux-ci contiennent des quantités considérables de zinc qui est extrait par l'acidité de l'éluat. En règle générale, lorsque disponible, il est recommandé d'utiliser les flacons fournis avec le traceur à marquer ou un matériel identique ou équivalent à celui fourni comme kit de démarrage avec le générateur (voir rubrique 6.5 « accessoires fournis avec le générateur »)

- En cas d'utilisation d'un appareil de radiosynthèse automatique, il est recommandé de placer une valve stérile de sécurité à usage unique entre l'adaptateur Luer Lock mâle/mâle et l'appareil de radiosynthèse automatique. *Par exemple, le produit référencé MX745-01 de Smiths Medical est approprié.*

2. Une technique de préparation aseptique doit être utilisée lors de l'assemblage, en particulier lors de la manipulation des ports. Ceci est indispensable au maintien de la stérilité.

3. Tournez le bouton vert de 90° en position d'élution et attendez pendant au moins 10 secondes (fig. 4).



Fig.4

4. Ensuite, tournez le bouton de 90° dans sa position initiale (fig. 5).



Fig.5

5. Le générateur est maintenant prêt pour l'élution que ce soit manuellement ou via un module de synthèse. Dans ce dernier cas, veuillez-vous reporter directement à l'étape 8 après que le marquage ait été réalisé par le module de synthèse.

6. Retirez le bouchon de la seringue et percez rapidement verticalement le centre de la cloison d'un flacon blindé stérile pour élution. (fig. 6). Attendez au moins 3 minutes pour que le processus d'élution ait lieu (un volume fixe de 1,1 mL est élué) et que la connexion soit drainée par l'air. Veuillez utiliser un blindage auxiliaire ou des mesures de radioprotection car la radioactivité sera transférée du générateur vers le flacon. Mesurez la solution à l'aide d'un calibrateur étalonné afin de déterminer le rendement. Veuillez corriger, en fonction de la désintégration, l'activité mesurée au moment du début de l'élution.

ATTENTION : Des flacons stériles sous vide d'une capacité de 10 mL sont appropriés mais il est recommandé d'éviter le contact entre l'éluat et des bouchons en halobutyle sans revêtement car ils peuvent contenir des quantités considérables de zinc ce qui pourrait éviter une étape de radiomarquage subséquente.



Fig. 6

7. Retirez l'aiguille du flacon et replacez le bouchon (figs. 7 et 8)



Fig.7

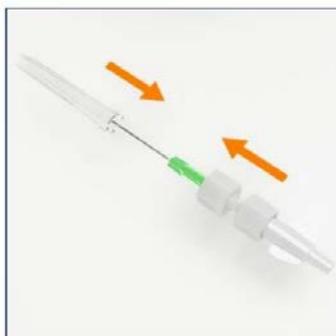


Fig.8

8. Déconnectez manuellement le tube du connecteur Luer Lock et **placez le bouchon afin d'obturer le port de sortie du générateur** (Figs. 9 et 10).



Fig.9

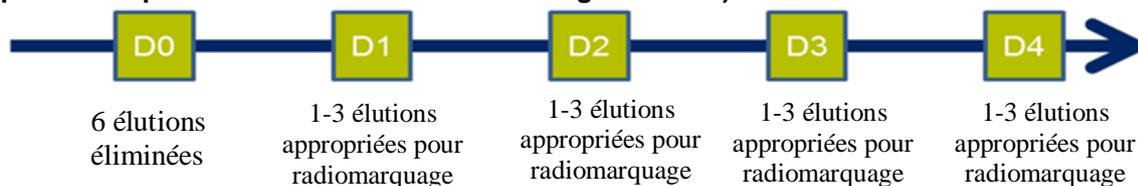


Fig.10

IMPORTANT : Au cas où le bouton n'a pas été replacé en position initiale après avoir été mis en position d'éluat pendant une durée de plus de 6 heures, l'éluat doit être éliminé.

Première utilisation du générateur

IMPORTANT : lors de la première utilisation du générateur, **une procédure de conditionnement doit être appliquée** une seule fois avant utilisation pour radiomarquage. Elle consiste en **6 éluatons consécutives à réaliser en 24 heures**. Ces éluatons peuvent être réalisées consécutivement (directement l'une après l'autre) si vous le désirez. Ensuite, les éluats suivants du générateur peuvent être utilisés pour le radiomarquage pour autant qu'ils proviennent d'une éluat réalisée dans les 24 heures depuis la dernière éluat. **Ces conditions ne s'appliquent qu'aux premiers éluats destinés au radiomarquage endéans les 4 premiers jours (c'est-à-dire typiquement uniquement pendant la première semaine d'utilisation du générateur).**



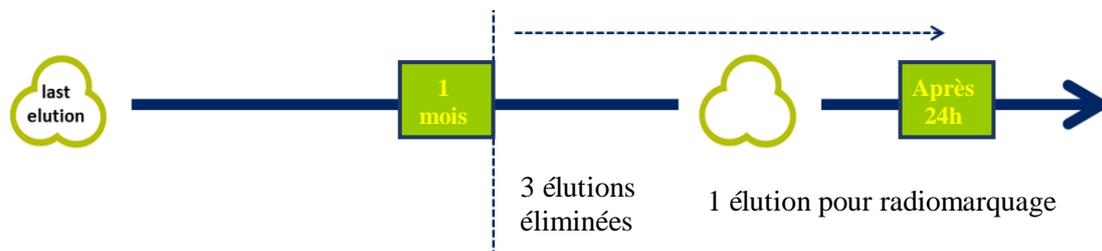
Il est recommandé de tester l'éluat pour la pénétration de ^{68}Ge après les 6 premières éluatons de conditionnement éliminées en comparant le niveau d'activité du ^{68}Ga et du ^{68}Ge . Pour plus de détails sur la méthode, prière de se référer à la version en vigueur de la monographie #2464 de la Ph. Eur.. La pénétration doit être testée au moment de la mise en service du générateur (après les 6 éluatons de conditionnement prévues), et après six mois d'utilisation.

Eluaton continue en routine

Pendant la durée de vie du générateur, tous les éluats sont adéquats pour le radiomarquage en direct pour autant qu'une éluat préliminaire ait été effectuée **endéans les dernières 72 heures**. Au cas où le marquage radiopharmaceutique est prévu et que le générateur n'a pas éluat pendant cet intervalle, il est recommandé d'effectuer une éluat à éliminer avant le radiomarquage.



Si le générateur n'a pas été élué pendant **plus d'un mois, trois éluions consécutives doivent être réalisées et éliminées** et le premier éluat destiné au radiomarquage doit être extrait endéans les 24 heures suivantes.



La solution éluée est une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) transparente, stérile, incolore, dont le pH est situé entre 0,5 et 2,0 et dont la pureté radiochimique est de plus de 95%. Vérifiez la transparence de l'éluat avant utilisation et éliminez le si la solution n'est pas transparente.

IMPORTANT : Au cas où la colonne n'aurait pas été drainée complètement, (p.ex. à cause d'un vide incomplet dans le flacon), un nouveau flacon sous vide peut être connecté au port de sortie du générateur (via tubulure, connecteur et aiguille) pendant une minute. Dans ce cas, le bouton vert sur le générateur doit être dans la position d'éluion/standby. Cette opération finalisera le drainage. Le contenu du nouveau flacon peut être utilisé s'il est utilisé immédiat. Si non, il doit être éliminé

Rendement d'éluion de Galliad

L'activité indiquée sur l'étiquette du générateur Galliad est exprimée en ^{68}Ge disponible à la date de calibration (12h00 HEC). L'activité ^{68}Ga disponible dépend de l'activité ^{68}Ge au moment de l'éluion et du temps écoulé depuis l'éluion précédente.

Un générateur Galliad à l'équilibre complet a un rendement de plus de 55 % de ^{68}Ga .

Le rendement diminue avec la désintégration de ^{68}Ge parent au fil du temps. Par exemple, après une désintégration de 9 mois (39 semaines), ^{68}Ge sera réduit de 50 % (voir Tableau 6).

Tableau 6: Tableau de désintégration du ^{68}Ge

Temps écoulé en semaines	Facteur de désintégration	Temps écoulé en semaines	Facteur de désintégration
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

Après une élution du générateur Galliad, le ^{68}Ga s'accumulera par la désintégration continue du ^{68}Ge parent. Il faut au moins 7 heures pour que le générateur atteigne pratiquement un rendement total après avoir été élué, mais dans la pratique l'élution du générateur est aussi possible après 3 heures.

Le tableau 7 montre le facteur d'accumulation de l'activité de ^{68}Ga qui peut être élué après des temps compris entre 0 et 410 minutes depuis l'élution précédente :

Tableau 7: Facteurs d'accumulation de ^{68}Ga

Temps écoulé en minutes	Facteur d'accumulation	Temps écoulé en minutes	Facteur d'accumulation
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

Exemples

Un générateur de 1,85 GBq à 12 semaines. Selon le tableau 6, l'activité de ^{68}Ge sur la colonne peut être calculée comme suit :

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

A l'équilibre complet, l'activité de ^{68}Ga sur la colonne est aussi de 1,499 GBq.

Le générateur est élué et l'activité ^{68}Ga recueillie est de 1,049 GBq ce qui correspond à un rendement caractéristique de 70 %.

Le même générateur est élué 4 heures plus tard. Les 7 heures requises pour atteindre l'équilibre ^{68}Ge / ^{68}Ga ne se sont pas écoulées, et l'activité ^{68}Ga accumulée sur la colonne peut être calculée selon le tableau 7 comme suit :

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

Avec un rendement caractéristique de 70 % ^{68}Ga , l'activité collectée serait :

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

Remarque :

L'activité de ^{68}Ga dans l'éluat peut être mesurée pour vérifier la qualité en termes d'identité et de contenu. L'activité doit être mesurée immédiatement après l'éluion, mais elle peut aussi être mesurée jusqu'à 5 périodes de demi-vie après l'éluion.

En raison de la courte demi-vie de ^{68}Ga qui est de 67,71 minutes, le temps écoulé entre l'éluion et la mesure de l'activité doit être corrigé en fonction de la désintégration, pour déterminer le rendement réel au moment de l'éluion en utilisant le tableau de désintégration de ^{68}Ga , tableau 8.

Exemple

Un nouveau générateur 1,85 GBq est élué. L'activité de ^{68}Ga mesurée 10 minutes après l'éluion était de 1,169 GBq.

Le rendement au moment de l'éluion peut être obtenu en divisant l'activité mesurée par le facteur correspondant du temps écoulé indiqué au tableau 8 :

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

Ceci correspond à un rendement de ^{68}Ga de 70 % au moment de l'éluion:

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

Tableau 8: Tableau de désintégration de ^{68}Ga

Temps écoulé en minutes	Facteur de désintégration	Temps écoulé en minutes	Facteur de désintégration
1	0,990	35	0,700
2	0,980	36	0,693
3	0,970	37	0,686
4	0,960	38	0,679
5	0,950	39	0,672
6	0,941	40	0,665
7	0,931	41	0,658
8	0,922	42	0,652
9	0,912	43	0,645
10	0,903	44	0,639
11	0,894	45	0,632
12	0,885	46	0,626
13	0,876	47	0,619
14	0,867	48	0,613
15	0,868	49	0,607
16	0,850	50	0,601
17	0,841	51	0,595
18	0,832	52	0,589
19	0,824	53	0,583
20	0,816	54	0,577
21	0,807	55	0,571
22	0,799	56	0,565
23	0,791	57	0,559
24	0,783	58	0,554
25	0,775	59	0,548
26	0,767	60	0,543
27	0,759	61	0,537
28	0,752	62	0,532

29	0,744	63	0,526
30	0,737	64	0,521
31	0,729	65	0,516
32	0,722	66	0,510
33	0,714	67	0,505
34	0,707	68	0,500

Contrôle de la qualité

La clarté ainsi que le pH (<2) de la solution et la radioactivité doivent être vérifiés avant le radiomarquage.

Pénétration de ⁶⁸Ge

Une petite quantité de ⁶⁸Ge est lavée de la colonne à chaque élution. La pénétration de ⁶⁸Ge est exprimée en pourcentage de ⁶⁸Ga total élué de la colonne, corrigé en fonction de la désintégration. La pénétration de ⁶⁸Ge n'est pas supérieure à 0,001 % de l'activité ⁶⁸Ga éluée.

Lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions ci-dessus, la pénétration reste inférieure à 0,001 % pendant la durée de vie entière du générateur (12 mois). Pour tester la pénétration de ⁶⁸Ge, le niveau d'activité de ⁶⁸Ga et de ⁶⁸Ge dans l'éluat doivent être comparés. Pour de plus amples détails, veuillez-vous référer à la version en vigueur de la monographie 2464 de la Ph. Eur..

ATTENTION : La pénétration de ⁶⁸Ge peut augmenter au-dessus de 0,001% si le générateur n'est pas élué pendant plus de 72 heures. Si le générateur n'a pas été utilisé pendant 72 heures ou plus, il doit être pré-élué (1 élution éliminée). Si le générateur n'a pas été élué pendant plus d'un mois, 3 éluations doivent être réalisées et éliminées, et le premier éluat destiné au radiomarquage doit être extrait endéans les 24 heures suivantes.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.