

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GalliAd 0,74-1,85 GBq, radionuclidegenerator

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De radionuclidegenerator bevat germanium (^{68}Ge) als moedernuclide, dat vervalt tot de dochternuclide gallium (^{68}Ga).

Het germanium (^{68}Ge) dat bij de productie van de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generator wordt gebruikt, is dragervrij. De totale radioactiviteit als gevolg van het germanium (^{68}Ge) en gammastraling uitzendende onzuiverheden bedraagt niet meer dan 0,001%.

De GalliAd 0,74 – 1,85 GBq, radionuclidegenerator is een systeem voor de elutie van gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing voor radiolabeling conform Ph. Eur 2464. Deze oplossing wordt geëluëerd uit een kolom waarop de moedernuclide germanium (^{68}Ge) van gallium (^{68}Ga) wordt gefixeerd. Het systeem is afgeschermd. De fysische eigenschappen van zowel moeder- als dochternuclide worden samengevat in tabel 1.

Tabel 1: Fysische eigenschappen van ^{68}Ge en ^{68}Ga

	Fysische eigenschappen van	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Halfwaardetijd	270,95 dagen	67,71 minuten
Type verval	Elektronenvangst	Positronemissie
Röntgenstralen	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 %)
gamma		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%)
bèta+		Energie Max. energie 352,60 keV 821,71 keV (1,20%) 836,00 keV 1899,01 keV (87,94%)
Gegevens afgeleid van nudat (www.nndc.bnl.gov)		

1,1 ml van het GalliAd-eluaat kan maximaal 1850 MBq ^{68}Ga en 18,5 kBq ^{68}Ge (0,001% doorbraak) bevatten. Dit komt overeen met 1,2 ng ^{68}Ga -gallium en 0,07 ng ^{68}Ge -germanium.

De hoeveelheid gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing voor radiolabeling Ph. Eur. die kan worden geëluëerd uit de generator is afhankelijk van de aanwezige hoeveelheid germanium(^{68}Ge)chloride en de tijd die is verstreken na de vorige elutie. Als moeder- en dochternucliden in evenwicht zijn, kan meer dan 60% van het aanwezige gallium (^{68}Ga) worden geëluëerd. Er wordt een vast volume van 1,1 ml ^{68}Ga -chloride-oplossing geëluëerd.

Tabel 2 geeft de activiteit in de generator en verkregen na elutie weer bij het begin en aan het einde van de levensduur.

Tabel 2: Activiteit in de generator en verkregen door elutie

Sterkte	Activiteit in de generator bij het begin van de levensduur	Activiteit in de generator aan het eind van de levensduur	Geëluëerde activiteit bij het begin van de levensduur*	Geëluëerde activiteit aan het eind van de levensduur*
0,74 GBq	0,74 GBq ± 10%	0,3 GBq ± 10%	NMD 0,41 GBq	NMD 0,16 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq ± 10%	0,4 GBq ± 10%	NMD 0,61 GBq	NMD 0,22 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq ± 10%	0,6 GBq ± 10%	NMD 0,81 GBq	NMD 0,32 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq ± 10%	0,7 GBq ± 10%	NMD 1,02 GBq	NMD 0,40 GBq

NMD = niet minder dan

** bij evenwicht*

Meer gedetailleerde uitleg en voorbeelden voor elueerbare activiteiten op verschillende tijdstippen worden gegeven in rubriek 12.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclidegenerator

De generator wordt aangeboden als een plastic mantel met een uitstroomopening en een knop. De oplossing voor elutie is in de plastic mantel geïntegreerd. Het eluaat kan worden opgevangen bij de uitstroomopening of direct in een syntheseparaat worden gevoerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor direct gebruik bij patiënten.

Het eluaat uit de radionuclidegenerator (gallium(⁶⁸Ga)chloride-oplossing) is geïndiceerd voor in-vitroradiolabeling van uiteenlopende kits voor radiofarmaceutische preparaten die zijn ontwikkeld en goedgekeurd voor radiolabeling met een dergelijke oplossing voor gebruik bij beeldvorming met positronemissietomografie (PET).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor gebruik in daarvoor aangewezen voorzieningen voor gebruik van nucleaire geneesmiddelen en mag alleen worden gehanteerd door specialisten met ervaring met in-vitroradiolabeling.

Dosering

De hoeveelheid eluaat (gallium(⁶⁸Ga)chloride-oplossing) vereist voor radiolabeling en de hoeveelheid ⁶⁸Ga-gelabeld geneesmiddel die vervolgens wordt toegediend, zullen afhangen van het gelabelde geneesmiddel en het beoogde gebruik. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het desbetreffende te labelen geneesmiddel.

Eén elutie komt overeen met een vast volume van 1,1 ml.

Pediatriische patiënten

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het ^{68}Ga -gelabelde geneesmiddel voor meer informatie over pediatrisch gebruik.

Wijze van toediening

De gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing is niet bedoeld voor direct gebruik bij patiënten, maar wordt gebruikt voor in-vitroradiolabeling van uiteenlopende kits voor radiofarmaceutische preparaten. Volg de toedieningswijze van het uiteindelijke geneesmiddel.

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

4.3 Contra-indicaties

Dien de gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing niet direct toe aan de patiënt.

Het gebruik van ^{68}Ga -gelabelde geneesmiddelen is gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voor informatie over contra-indicaties voor bepaalde met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen bereid door radiolabeling met gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing wordt verwezen naar de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het desbetreffende te labelen geneesmiddel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing mag niet direct aan de patiënt worden toegediend, maar dient voor gebruik bij in-vitroradiolabeling van uiteenlopende kits voor radiofarmaceutische preparaten.

Individuele baten-risicoverantwoording

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling opwegen tegen het mogelijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijk haalbaar om het vereiste effect te bereiken.

Algemene waarschuwingen

Voor informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen wordt verwezen naar de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties van gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing met andere geneesmiddelen uitgevoerd, omdat gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing bestemd is voor radiolabeling van geneesmiddelen.

Voor informatie over interacties die gepaard gaan met gebruik van met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen wordt verwezen naar de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Als wordt overwogen om radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om te bepalen of ze zwanger is. Elke vrouw die een menstruatie heeft gemist, moet worden beschouwd als zwanger tot het tegendeel is bewezen. Bij twijfel over de mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft gemist, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.) moeten aan de patiënt alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die voorhanden zijn) worden aangeboden.

Zwangerschap

Radionuclideprocedures die worden uitgevoerd bij zwangere vrouwen houden ook een stralingsdosis in voor de foetus. Er mogen dan ook alleen onontbeerlijke onderzoeken worden verricht tijdens de zwangerschap wanneer het waarschijnlijke voordeel ruim opweegt tegen het risico voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Vóór toediening van een radioactief geneesmiddel aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder is gestopt met de borstvoeding. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur worden onderbroken en afgekolfd melk moet worden weggegooid.

Verdere informatie over het gebruik van een met ^{68}Ga gelabeld geneesmiddel tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Verdere informatie over de vruchtbaarheid bij gebruik van een met ^{68}Ga gelabeld geneesmiddel is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

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

Meer informatie over de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na toediening van een met ^{68}Ga gelabeld geneesmiddel wordt gegeven in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen van het gebruik van een met ^{68}Ga gelabeld geneesmiddel hangen af van het desbetreffende gebruikte geneesmiddel. Deze informatie is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onopzettelijke toediening van het eluaat bestaande uit 0,1 mol/l zoutzuur kan lokale veneuze irritatie veroorzaken en, in geval van paraveneuze injectie, weefselnecrose. De katheter of het getroffen gebied moet worden geïrrigeerd met een isotone zoutoplossing.

Er zijn geen toxische effecten te verwachten van het vrije ^{68}Ga na onopzettelijke toediening van het eluaat. Het toegediende vrije ^{68}Ga vervalt binnen een korte tijd bijna geheel tot inactief ^{68}Zn (97% is vervallen na 6 uur). Tijdens deze periode is ^{68}Ga voornamelijk geconcentreerd in het bloed/plasma (gebonden aan transferrine) en in de urine. De patiënt moet worden gehydrateerd om de uitscheiding van ^{68}Ga te versnellen en geforceerde diurese alsook frequent legen van de blaas wordt aanbevolen.

De menselijke stralingsdosis kan worden geschat met behulp van de informatie in rubriek 11.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige radiofarmaca voor diagnostiek, ATC-code: V09X

De farmacodynamische eigenschappen van met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen bereid door radiolabeling met GalliAd vóór toediening hangen af van de aard van het te labelen geneesmiddel. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het te labelen geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met GalliAd in alle subgroepen van pediatrie patiënten omdat er geen therapeutisch voordeel is in vergelijking met bestaande behandelingen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Deze vrijstelling geldt echter niet voor diagnostisch of therapeutisch gebruik van het product als het gekoppeld is aan een dragermolecuul.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing is niet bedoeld voor direct gebruik bij patiënten, maar wordt gebruikt voor in-vitroradiolabeling van uiteenlopende kits voor radiofarmaceutische preparaten. Daarom hangen de farmacokinetische eigenschappen van de met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen af van de aard van het te labelen geneesmiddel.

Hoewel de gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing niet bedoeld is om direct toe te dienen aan patiënten, zijn de farmacokinetische eigenschappen toch onderzocht bij ratten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxicologische eigenschappen van met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddelen bereid door radiolabeling met gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing vóór toediening hangen af van de aard van het te labelen geneesmiddel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Matrix: titaniumdioxide.
- Geïntegreerd eluens: steriel 0,1 mol/l zoutzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Radiolabeling van dragermoleculen met gallium(^{68}Ga)chloride is zeer gevoelig voor de aanwezigheid van verontreiniging in de vorm van metaalsporen.

Het is belangrijk dat al het glaswerk, de injectienaalden enz., die worden gebruikt bij de bereiding van het gelabelde geneesmiddel grondig worden gereinigd om te garanderen dat ze vrij zijn van deze verontreinigingen. Er dienen alleen injectienaalden te worden gebruikt die bewezen bestand zijn tegen verdund zuur, om verontreiniging in de vorm van metaalsporen te minimaliseren.

Het wordt aanbevolen om geen ongecoate chloorbutyl stoppers te gebruiken voor de lege elutieflacon, omdat deze aanzienlijke hoeveelheden zink kunnen bevatten, dat door het zure eluaat wordt geëxtraheerd. Indien meegeleverd, wordt het in het algemeen aanbevolen de flacons te gebruiken die bij de te labelen niet-radioactieve tracer worden verkocht, of een materiaal dat identiek of equivalent is aan het materiaal dat wordt geleverd als een startpakket met de generator (zie paragraaf 6.5 "accessoires geleverd bij de generator").

6.3 Houdbaarheid

Radionuclidegenerator: 1 jaar vanaf de kalibratiedatum.

De kalibratiedatum en de uiterste gebruiksdatum staan op het etiket.

Gallium(^{68}Ga)chloride-eluaat: Gebruik het eluaat onmiddellijk na elutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Radionuclidegenerator: Bewaren beneden 25 °C.

De opslag van radiofarmaca moet gebeuren in overeenstemming met de nationale regelgeving inzake radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De kolom is vervaardigd van PEEK (polyetheretherketon) en wordt via HPLC-achtige fittingen bevestigd aan PEEK in- en uitstroomlijnen. De instroomlijn is op de eluenscontainer (PE/EVOH) aangesloten via een toedieningssysteem (PE/EVA/PVC/PC/PTFE) en een C-Flex-lijn, terwijl de uitstroomlijn is aangesloten op een koppelstuk dat door de buitenmantel van de GalliAd-generator steekt.

De kolom bevindt zich binnen een stralingsafscherming (Pb, W). De afscherming en de eluenscontainer zijn vastgezet in een plastic buitenmantel.

Accessoires geleverd met de radionuclide generator:

5 X 10 ml steriele lege flacons ref: SVV-10A(Huayi)

5 X steriele slangen ref : 1155.03 of 1155.05 (Vygon)

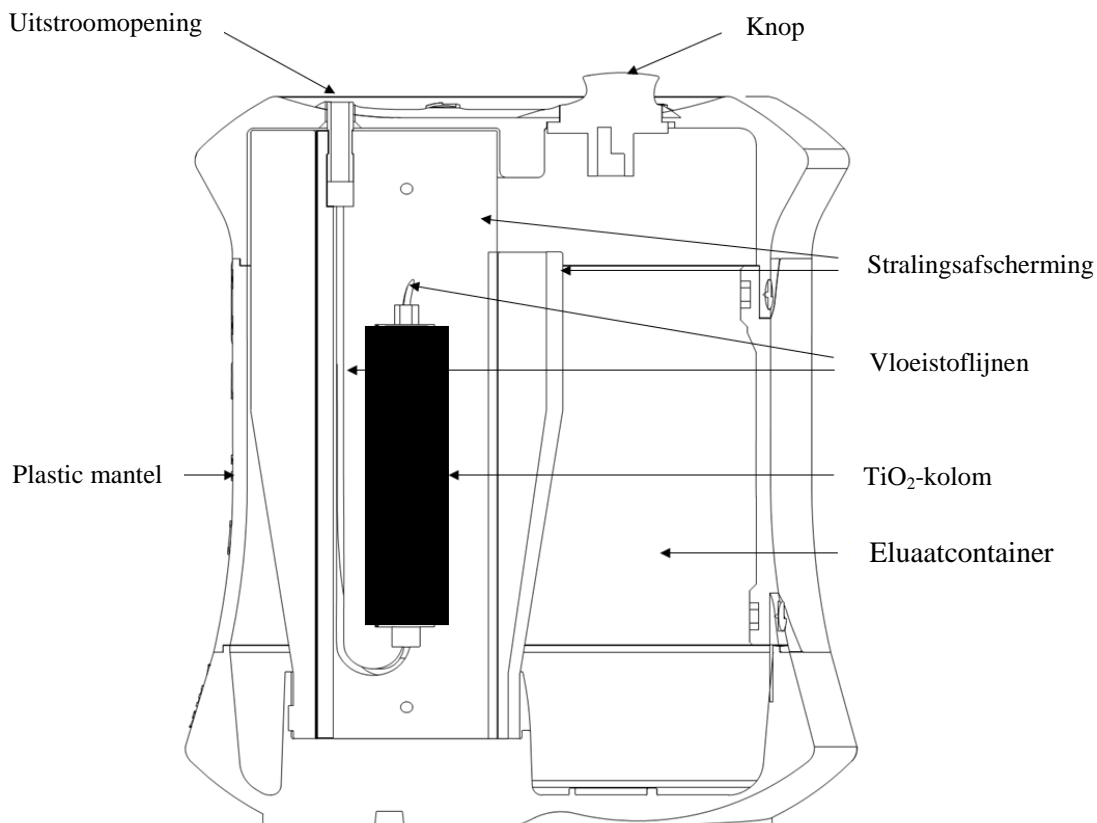
5 X steriele naalden 0.8 X 16mm 21G 5/8'' ref : AN*2116R1 (Terumo)

5 X mannelijke naar mannelijke luer-lockadapter ref : 893.00 (Vygon)

Verpakkingsgrootten:

De radionuclidegenerators worden geleverd met de volgende hoeveelheid ⁶⁸Ge-activiteit op de kalibratiedatum: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq. Met het geïntegreerde eluensvolume (610 ml) zijn 450 eluties mogelijk.

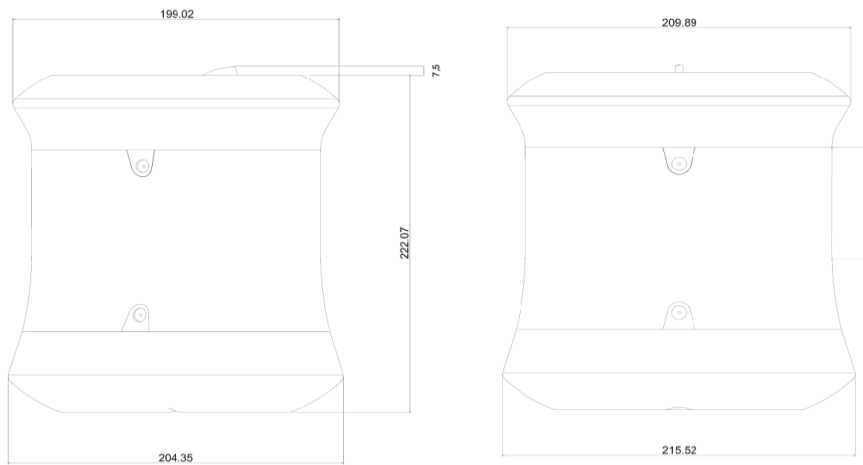
Doorsnede van de GalliAd-radionuclidegenerator



3D-aanzicht van de GalliAd-radionuclidegenerator



Afmetingen



Gewicht: ongeveer 16,5 kg

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen in ontvangst genomen, gebruikt en toegediend worden door bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische ruimte. Ontvangst, opslag, gebruik, vervoer en afvoer zijn onderworpen aan regelgeving en/of geschikte vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaca moeten worden bereid op een manier die voldoet aan de vereisten voor stralingsveiligheid en farmaceutische kwaliteit. Er moeten passende voorzorgsmaatregelen voor een aseptische verwerking worden getroffen.

De generator mag onder geen enkele voorwaarde worden ontmanteld, omdat dit de interne componenten kan beschadigen en kan leiden tot lekkage van het radioactieve materiaal. Ook komt de loden afscherming bij ontmanteling bloot te liggen voor het bedienend personeel.

De toedieningsprocedures moeten worden uitgevoerd op een manier die het risico op besmetting van het geneesmiddel en bestraling van het bedienend personeel tot een minimum beperkt. Een adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca houdt risico's in voor andere personen, door externe straling of besmetting bij lekkage van urine, braaksel, enz. Daarom moeten de nodige voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen, in overeenstemming met de nationale regelgeving.

Generators waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken, moeten worden teruggestuurd naar IRE-ELiT. Vóór retourzending moet de restactiviteit van de generator worden geschat.

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

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

IRE-Elit
Avenue de l'Espérance
B-6220 Fleurus
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120151

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De stralingsdosis waaraan de verschillende organen na intraveneuze toediening van een met ^{68}Ga gelabeld geneesmiddel blootstaan, hangt af van het specifieke gelabelde geneesmiddel. Informatie over de stralingsdosimetrie van elk afzonderlijk geneesmiddel na toediening van het gelabelde preparaat is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken van het desbetreffende geneesmiddel.

De dosimetrietabellen 3 en 4 hieronder dienen om het aandeel van niet-geconjugeerd ^{68}Ga aan de stralingsdosis in te schatten, na toediening van het met ^{68}Ga gelabelde geneesmiddel of bij onopzettelijke intraveneuze injectie van gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing.

De dosimetrische schattingen zijn gebaseerd op een distributieonderzoek bij ratten en de berekeningen werden uitgevoerd met behulp van de OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment Code). De tijdstippen voor de metingen waren 5 minuten, 30 minuten, 60 minuten, 120 minuten, 180 minuten en 360 minuten.

Tabel 3: Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit – onopzettelijke toediening aan vrouwen

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid radioactiviteit (mGy/MBq)						
Orgaan	Volwassene (57 kg)	15 jaar (50 kg)	10 jaar (30 kg)	5 jaar (17 kg)	1 jaar (10 kg)	Pasgeborene (5 kg)
Bijnieren	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Hersenen	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Borsten	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Galblaaswand	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Onderste dikkedarmwand	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Dunne darm	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Maagwand	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Bovenste dikkedarmwand	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Hartwand	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Nieren	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Lever	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Longen	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Spieren	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Eierstokken	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Pancreas	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Rood beenmerg	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Osteogene cellen	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Huid	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Milt	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
Schildklier	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Urineblaaswand	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Baarmoeder	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Totaal lichaam	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
<u>Effectieve dosis (mSv/MBq)</u>	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Tabel 4: Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit – onopzettelijke toediening aan mannen

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid radioactiviteit (mGy/MBq)						
Orgaan	Volwassene (70 kg)	15 jaar (50 kg)	10 jaar (30 kg)	5 jaar (17 kg)	1 jaar (10 kg)	Pasgeborene (5 kg)
Bijnieren	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Hersenen	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Borsten	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Galblaaswand	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Onderste dikkedarmwand	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Dunne darm	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Maagwand	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Bovenste dikkedarmwand	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Hartwand	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Nieren	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Lever	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Longen	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Spieren	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Pancreas	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Rood beenmerg	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Osteogene cellen	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Huid	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Milt	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Teelballen	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
Schildklier	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Urineblaaswand	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Totaal lichaam	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
<u>Effectieve dosis (mSv/MBq)</u>	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

De effectieve dosis van een per ongeluk intraveneus geïnjecteerde activiteit van 250 MBq is 12,1 mSv voor een volwassen vrouw van 57 kg en 8,45 mSv voor een volwassen man van 70 kg.

Gegevens over de stralingsdosis van gallium(⁶⁸Ga)citraat voor patiënten worden gegeven in tabel 5 hieronder komen uit ICRP 53 en kunnen worden gebruikt om de distributie te schatten na onopzettelijke toediening van vrij gallium (⁶⁸Ga) uit het generatorelmaat, hoewel de gegevens zijn verkregen met een ander zout.

Tabel 5: Geabsorbeerde dosis per onopzettelijk toegediende eenheid activiteit van gallium ⁶⁸Ga-citraat

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid radioactiviteit van ⁶⁸ Ga-citraat (mGy/MBq)					
Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Botoppervlak	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Borst	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Onderste dikkedarmwand	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Dunne darm	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Maagwand	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Bovenste dikkedarmwand	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Nieren	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Lever	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Longen	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Pancreas	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Rood beenmerg	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Milt	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Teelballen	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Schildklier	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Urineblaaswand	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Ander weefsel	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Blootstelling aan externe straling

De gemiddelde oppervlakte- of contactstraling van de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-radionuclidegenerator is minder dan 0,054 µSv/uur per MBq ⁶⁸Ge. Een generator van 1,85 GBq bereikt bijvoorbeeld een maximale oppervlaktestraling van 100 µSv/uur. Het wordt over het algemeen aanbevolen om de generator te bewaren in een extra afscherming om de dosis voor het bedienend personeel te beperken.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Elutie van de generator moet worden uitgevoerd in een ruimte die voldoet aan de nationale voorschriften voor een veilig gebruik van radioactieve producten.

Elutie moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd.Uitpakken van de generator

1. Controleer of de transportkoffer niet beschadigd is door het transport. In geval van beschadiging moet u het beschadigde gebied op straling controleren. Waarschuw uw stralingsdeskundige als de activiteit hoger is dan 40 becquerel per 100 cm².
2. Zorg er aan de hand van de pijlen voor dat de verzendverpakking **in de juiste positie** staat voordat u de transportkoffer opent. Controleer of de beveiligingszegels niet verbroken zijn. Snijd de zegels vervolgens door en open alle snelsluitingen. Verwijder het bovenste deel van de transportkoffer in verticale richting. Haal de kleine, uitneembare schuimdelen uit het onderste deel van de transportkoffer zodat de generator vrij komt te liggen.
3. Haal de generator voorzichtig uit de verpakking. Controleer de generator op straling.

LET OP: Valrisico: de GalliAd-generator weegt ongeveer 16,5 kg. Ga voorzichtig met de generator om en houd deze goed vast om mogelijk letsel te voorkomen. Als de generator valt of als door het transport ook de binnenste transportkoffer beschadigd is, moet u de generator op radioactieve lekkage controleren.

4. Controleer het materiaal in de verzendverpakking en de buitenkant van de generator op radioactiviteit. Waarschuw uw stralingsdeskundige als de radioactiviteit hoger is dan 40 becquerel per 100 cm².
5. Controleer de gehele mantel, de uitstroomopening en de verzegeling op beschadiging.
6. Verwijder de stop niet voordat u de generator hebt geïnstalleerd en klaar bent voor de elutie.

Optimale positionering:

1. De generator moet altijd in verticale positie staan, dus met de groene bedieningsknop aan de bovenkant.
2. Bij het installeren van de GalliAd-radionuclidegenerator in zijn definitieve positie, dus met een syntheseapparaat of voor manuele eluties, wordt aanbevolen om de uitstroomlijn zo kort mogelijk te houden (maximaal 50 cm), omdat de lengte van deze slang invloed heeft op de opbrengst in de opvang-/reactieflacon.
3. Lokale afscherming wordt aanbevolen (vooral tijdens het elueren) en er moeten persoonlijke beschermingsmiddelen voor ogen en handen worden gebruikt.

Vorbereiding:

1. **Pas een aseptische techniek toe bij het gebruik van de generator, vooral rond de uitstroomopening. Dit is cruciaal om de steriliteit te garanderen.**

De bevestiging van slangen, elutienaalden, de elutie van de generator en andere activiteiten die mogelijk de interne oppervlakken van de generator aan de omgeving blootstellen, moet worden uitgevoerd met aseptische technieken in een voldoende schone omgeving volgens de huidige nationale vereisten. In het bijzonder is het gebruik van handschoenen en steriele reiniging van de injectieflacons verplicht vóór gebruik. In het geval dat de injectieflacon moet worden geopend en gesloten, moet de stop ondersteboven op de werktafel worden geplaatst.

2. Draai de dop van de Luer-lockadapter met de hand los (Fig. 1).



Fig.1

3. Sluit met de hand een **steriele slang** (verlenglijn) op de Luer-lockadapter aan (Fig. 2). *Geschikt zijn bijvoorbeeld productnummer 1155.03 en 1155.05 van Vygon. Andere steriele polyethyleen slangen bestemd voor parenteraal gebruik zijn geschikt mits het lege volume niet meer dan 1 ml is.*



Fig.2

4. A. Sluit bij gebruik met een syntheseparaat het andere uiteinde van de slang op het syntheseparaat aan. Zorg ervoor dat de lijn niet knikt of wordt afgeknepen.
- B. Sluit bij manuele elutie een steriele naald op het andere uiteinde van de slang aan met behulp van een mannelijke naar mannelijke Luer-lockadapter (Fig. 3). Zorg ervoor dat de lijn niet knikt of wordt afgeknepen.

*Geschikt zijn bijvoorbeeld productnummer AN*2116R1 0,8 x 16 mm 21 G 5/8 van Terumo en productnummer 893.00 van Vygon. Andere steriele polyethyleen slangen bestemd voor parenteraal gebruik zijn geschikt mits het lege volume niet meer dan 1 ml is.*

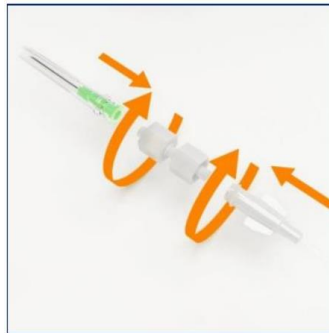


Fig.3

5. De GalliAd-generator is nu klaar voor gebruik.

Elutie:

1. Zet het nodige materiaal klaar:

- Persoonlijke beschermingsmiddelen: tijdens de eluties moeten oog- en handbescherming en ook geschikte laboratoriumkleding worden gebruikt.
- Afgeschermd, lege, steriele injectieflacon van 10 ml in geval van manuele elutie. Gebruik geen ongecoate chloorbutyl stoppers, omdat deze aanzienlijke hoeveelheden zink kunnen bevatten, dat door het zure eluaat wordt geëxtraheerd. Indien meegeleverd wordt het in het algemeen aanbevolen de injectieflacons te gebruiken die bij de te labelen niet-radioactieve tracer worden verkocht, of materialen die identiek of equivalent aan de accessoires die met de generator worden geleverd. De met de generator meegeleverde accessoires zijn:

5 X 10 ml steriele lege injectieflacons ref: SVV-10A(Huayi)

5 X steriele slangen ref : 1155.03 or 1155.05 (Vygon)

5 X steriele naalden 0.8 X 16mm 21G 5/8'' ref : AN*2116R1 (Terumo)

5 X mannelijke naar mannelijke luer-lockadapter ref : 893.00 (Vygon)

- Bij gebruik van een automatische radiosynthesemodule wordt aanbevolen een steriele terugslagklep voor eenmalig gebruik tussen de mannelijke naar mannelijke Luer-lockadapter en de automatische radiosynthese-unit te plaatsen. *Geschikt is bijvoorbeeld productnummer MX745-01 van Smiths Medical.*
2. **Gebruik een aseptische techniek tijdens het assembleren, vooral rond de in- en uitstroomopening. Dit is cruciaal om de steriliteit te garanderen.**
 3. Draai de groene knop 90° naar de laadpositie en wacht ten minste 10 seconden (Fig. 4).



Fig.4

4. Draai de knop vervolgens 90° terug naar de oorspronkelijke positie (Fig. 5).



Fig.6

5. De generator is nu klaar voor elutie, hetzij manueel of met een synthesemodule. In het laatste geval gaat u direct naar stap 8 nadat het labelen met de synthesemodule is voltooid.
6. Verwijder de dop van de naald en steek de naald snel recht omlaag in het midden van het membraan van een afgeschermd, steriele, lege elutie-injectieflacon (Fig. 6). Wacht ten minste 3 minuten totdat het elutieproces heeft plaatsgevonden (er wordt een vast volume van 1,1 ml geëluëerd) en de lijn is geleegd door middel van lucht. Gebruik lokale afscherming of beschermingsmiddelen tegen straling, aangezien de radioactiviteit van de generator overgaat op de injectieflacon. Meet de oplossing met een gekalibreerde dosiskalibrator om de opbrengst te bepalen. Corrigeer de gemeten activiteit op verval vanaf het begin van de elutie.

LET OP: steriele lege injectieflacons met een capaciteit van 10 ml zijn geschikt, maar het wordt aanbevolen contact van het eluaat met ongecoate halobutyl stoppers te vermijden, omdat deze aanzienlijke hoeveelheden zink kunnen bevatten, dat een volgende stap in de radiolabeling kan belemmeren.



Fig.6

7. Trek de naald uit de flacon en doe de dop erop (Fig. 7 en 8).



Fig.7

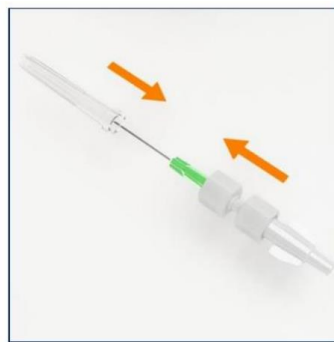


Fig.8

8. Maak de slang met de hand los van de Luer-lockadapter en **draai de dop erop om de uitstroomopening van de generator af te sluiten** (Fig. 9 en 10).



Fig.9



Fig.10

BELANGRIJK: Als de knop niet naar de elutiepositie is teruggedraaid, moet het eluaat worden weggegooid nadat de knop langer dan 6 uur in de laadpositie heeft gestaan.

Eerste gebruik van de generator:

BELANGRIJK: Wanneer de generator voor het eerst wordt gebruikt, moet eenmalig **een conditioneringsprocedure worden uitgevoerd** voordat de generator voor radiolabeling wordt gebruikt. Deze procedure bestaat uit **zes opeenvolgende eluties die binnen 24 uur moeten worden uitgevoerd, waarbij het eluaat wordt weggegooid**. Deze eluties kunnen desgewenst in serie (direct na elkaar) worden uitgevoerd. Daarna zijn de volgende eluaten van de generator

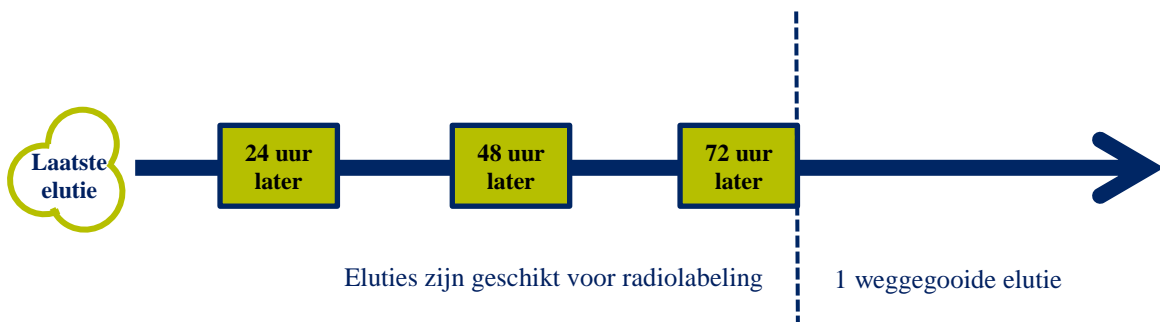
geschikt voor radiolabeling, mits ze afkomstig zijn van een elutie die binnen 24 uur na de voorafgaande elutie is uitgevoerd. **Deze voorwaarden gelden alleen voor de eerste eluaten bestemd voor radiolabeling in de eerste vier dagen (dus doorgaans alleen tijdens de eerste week van gebruik van de generator).**



Het wordt aanbevolen om het eluaat na de eerste 6 weggegooideluties te testen op doorbraak van ^{68}Ge door de activiteit van het ^{68}Ga en ^{68}Ge te vergelijken. Raadpleeg voor verdere details over de methode de huidige versie van Ph. Eur. monografie 2464. Doorbraak zou gemeten moeten worden als de radionuclidegenerator voor de eerste keer wordt gebruikt (na de 6 initiële eluties) en na 6 maanden gebruik.

Continue routine-elutie:

Gedurende de levensduur van de generator zijn alle eluaten geschikt voor directe radiolabeling, mits **in de afgelopen 72 uur** een elutie is uitgevoerd. Wilt u een radiolabeling uitvoeren terwijl de generator in die tussentijd niet is geëluëerd, dan wordt aanbevolen eerst één weg te gooien elutie uit te voeren.



Als de generator gedurende **langer dan een maand** niet is geëluëerd, moeten **drie opeenvolgende, weg te gooien eluties worden uitgevoerd** en moet het eerste voor radiolabeling bestemde eluaat binnen de daaropvolgende 24 uur worden geëxtraheerd.



De geëluëerde oplossing is een heldere, steriele en kleurloze gallium(^{68}Ga)chloride-oplossing, met een pH tussen 0,5 en 2,0 en een radiochemische zuiverheid van meer dan 95%. Controleer de helderheid van het eluaat vóór gebruik en gooi de oplossing weg als deze niet helder is.

BELANGRIJK: Als de kolom niet volledig is geëluëerd (bijvoorbeeld als gevolg van onvoldoende vacuüm in de injectieflacon), kan er gedurende één minuut een nieuw vacuüm-injectieflacon op de uitstroomopening van de generator worden aangesloten (via slang, adapter en naald). In dat geval moet de groene knop op de generator in de elutie-/stand-bypositie staan. Hierdoor wordt het legen voltooid. De inhoud van de nieuwe injectieflacon kan worden gebruikt als deze direct wordt gebruikt. Anders moet de injectieflacon worden weggegooid.

Opbrengst van elutie met GalliAd

De activiteit vermeld op het etiket van de GalliAd-generator wordt uitgedrukt in ^{68}Ge beschikbaar op de kalibratiedatum (12:00 CET). De beschikbare ^{68}Ga -activiteit hangt af van de activiteit van ^{68}Ge op het moment van elutie en de verstreken tijd na de vorige elutie.

Een GalliAd-generator in evenwicht brengt meer dan 55% aan ^{68}Ga op.

De opbrengst daalt naarmate het ^{68}Ge -moedermolecuul met de tijd verval. Zo zal na 9 maanden verval (39 weken) het ^{68}Ge met 50% zijn afgenomen (zie tabel 6).

Tabel 6: Vervalschema voor ^{68}Ge

Verstreken tijd in weken	Vervalfactor	Verstreken tijd in weken	Vervalfactor
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

Na een elutie van de GalliAd-generator zal ^{68}Ga zich opstapelen door het continue verval van de moedernuclide ^{68}Ge . De generator heeft ten minste 7 uur nodig om een bijna volledige opbrengst te bereiken na een elutie, maar in de praktijk kan de generator ook al na 3 uur worden geëluëerd.

Tabel 7 toont de stapelingsfactor voor de activiteit van ^{68}Ga die kan worden geëluëerd na tijden die variëren van 0 tot 410 minuten na de voorgaande elutie:

Tabel 7: Stapelingsfactoren van ^{68}Ga

Verstreken tijd in minuten	Stapelingsfactor	Verstreken tijd in minuten	Stapelingsfactor
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

Voorbeelden

Een generator van 1,85 GBq is 12 weken oud. Volgens tabel 6 kan de activiteit van ^{68}Ge op de kolom als volgt worden berekend:

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

Als het evenwicht is bereikt, bedraagt de activiteit van ^{68}Ga op de kolom ook 1,499 GBq.

De generator wordt geëluëerd en de opgevangen activiteit aan ^{68}Ga is 1,049 GBq, wat overeenkomt met een doorsnee-opbrengst van 70%.

Dezelfde generator wordt 4 uur later nog eens geëluëerd. De vereiste 7 uur om het evenwicht voor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ te bereiken zijn nog niet verstreken en de opbouw van activiteit van ^{68}Ga op de kolom kan als volgt worden berekend volgens tabel 7:

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

Met een doorsnee-opbrengst van 70% ^{68}Ga bedraagt de opgevangen activiteit:

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

Opmerking:

De activiteit van ^{68}Ga in het eluaat kan worden gemeten om de kwaliteit te controleren met betrekking tot identiteit en inhoud. De activiteit dient onmiddellijk na elutie te worden gemeten, maar kan ook nog tot 5 halveringstijden na elutie worden gemeten.

Vanwege de korte halveringstijd van ^{68}Ga (67,71 minuten) moet de verstreken tijd tussen de elutie en de meting van de activiteit worden gecorrigeerd met het vervalschema van ^{68}Ga , tabel 8, om de werkelijke opbrengst op het moment van de elutie te bepalen.

Voorbeeld

Een nieuwe generator van 1,85 GBq wordt geëluëerd. De activiteit van ^{68}Ga gemeten 10 minuten na de elutie was 1,169 GBq.

De opbrengst op het moment van de elutie kan worden berekend door de gemeten activiteit te delen door de overeenkomstige factor van de verstreken tijd in tabel 8:

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

Dit komt overeen met een opbrengst van ^{68}Ga van 70% op het moment van de elutie:

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

Tabel 8: Vervalschema van ^{68}Ga

Verstreken tijd in minuten	Vervalfactor	Verstreken tijd in minuten	Vervalfactor
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

Kwaliteitscontrole

De helderheid en de pH (≤ 2) van de oplossing en de radioactiviteit moeten vóór radiolabeling worden gecontroleerd.

⁶⁸Ge-doorbraak

Een kleine hoeveelheid ⁶⁸Ge stroomt bij elke elutie mee uit de kolom. ⁶⁸Ge-doorbraak wordt uitgedrukt als een percentage van het totale ⁶⁸Ga dat uit de kolom stroomt, gecorrigeerd voor verval. De doorbraak van ⁶⁸Ge bedraagt niet meer dan 0,001% van de geëluëerde activiteit van ⁶⁸Ga. Als de bovenstaande instructies worden nageleefd, blijft de doorbraak gedurende de gehele levensduur van de generator (12 maanden) lager dan 0,001%. Om doorbraak van ⁶⁸Ge te testen moet de activiteit van het ⁶⁸Ga en ⁶⁸Ge in het eluaat worden vergeleken. Raadpleeg voor verdere details de huidige versie van Ph. Eur. monografie 2464.

Let Op: De doorbraak van ⁶⁸Ge kan hoger dan 0,001% worden als de generator langer dan 72 uur niet wordt geëluëerd. Als de generator 72 uur of langer niet is gebruikt, moet deze worden voorgeëluëerd (1 weggegooide elutie). Als de generator meer dan een maand niet is geëluëerd, moeten 3 weg te gooien eluties worden uitgevoerd en moet het eerste voor radiolabeling bestemde eluaat binnen de daaropvolgende 24 uur worden geëxtraheerd.