

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galliad 0,74-1,85 GBq, radionuklidgenerator

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Radionuklidgeneratoren innehåller germanium ( $^{68}\text{Ge}$ ) som modernuklid, vilken sönderfaller till dotternukliden gallium( $^{68}\text{Ga}$ ).

Det germanium( $^{68}\text{Ge}$ ) som används för framställningen av ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ )generatoren är bärarfritt. Den totala radioaktiviteten från germanium ( $^{68}\text{Ge}$ ) och de orenheter som emitterar gammastrålar överskrider inte 0,001 %.

Galliad 0,74-1,85 GBq, radionuklidgenerator är ett system för eluering av gallium( $^{68}\text{Ga}$ )-kloridlösning för att utföra radiomärkning enligt Ph. Eur 2464. Denna lösning elueras från en kolonn där modernukliden ( $^{68}\text{Ge}$ ), ursprunget till gallium( $^{68}\text{Ga}$ ) är stationär. Systemet är strålskyddat. Fysikaliska egenskaper för både moder- och dotternuklider sammanfattas i tabell 1.

**Tabell 1: Fysikaliska egenskaper för  $^{68}\text{Ge}$  och  $^{68}\text{Ga}$**

	Fysikaliska egenskaper för	
	$^{68}\text{Ge}$	$^{68}\text{Ga}$
Halveringstid	270,95 dagar	67,71 minuter
Typ av sönderfall	Elektroninfångning	Positronemission
Röntgen	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 %)
Beta+		Energi            Max. energi 352,60 keV        821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV        1 899,01 keV (87,94 %)
Data härledda från nudat ( <a href="http://www.nndc.bnl.gov">www.nndc.bnl.gov</a> )		

1,1 ml Galliad-eluat innehåller potentiellt max 1850 MBq  $^{68}\text{Ga}$  och 18,5 kBq  $^{68}\text{Ge}$  (0,001 % genombrott). Detta motsvarar 1,2 ng  $^{68}\text{Ga}$ -gallium och 0,07 ng  $^{68}\text{Ge}$ -germanium.

Mängden gallium( $^{68}\text{Ga}$ )-kloridlösning för radiomärkning enligt Ph. Eur. som kan elueras från generatoren beror på mängden germanium( $^{68}\text{Ge}$ )-klorid som finns och hur lång tid som har gått sedan den senaste elueringen. Om moder- och dotternukliderna är i jämvikt kan mer än 60 % av den befintliga gallium( $^{68}\text{Ga}$ )-kloriden elueras. En fast volym på 1,1 ml ( $^{68}\text{Ga}$ )-kloridlösning elueras.

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

**Tabell 2: Generatorns aktivitet och aktivitet som erhålls vid eluering**

Styrka	Aktivitet i generatorm i början av hållbarhetstiden	Aktivitet i generatorm i slutet av hållbarhetstiden	Eluerad aktivitet i början av hållbarhetstiden*	Eluerad aktivitet i slutet av hållbarhetstiden*
0,74 GBq	0,74 GBq ± 10 %	0,3 GBq ± 10 %	ILÄ 0,41 GBq	NLT 0,16 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq ± 10 %	0,4 GBq ± 10 %	ILÄ 0,61 GBq	NLT 0,22 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq ± 10 %	0,6 GBq ± 10 %	ILÄ 0,81 GBq	NLT 0,32 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq ± 10 %	0,7 GBq ± 10 %	ILÄ 1,02 GBq	NLT 0,40 GBq

ILÄ = *inte lägre än*

\* *vid jämvikt*

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Radionuklidgenerator

Generatorm består av en plastbehållare med en utloppsport och ett reglage. Elueringslösningen är integrerad inuti plastbehållaren. Eluatet kan samlas upp vid utloppsporten eller ledas direkt in i en syntesapparat.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är inte avsett för direkt användning på patienter.

Eluatet från radionuklidgeneratorm (gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning) är indicerat för *in vitro*-radiomärkning av olika beredningskit för radiofarmaka som är utvecklade och godkända för radiomärkning med en sådan lösning och som ska användas för bildåtergivning med positronemissionstomografi (PET).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast användas i avsedda nuklearmedicinska lokaler och ska endast hanteras av specialister med erfarenhet av *in vitro*-radiomärkning.

##### Dosering

Mängden eluat (gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning) som krävs för radiomärkning och mängden <sup>68</sup>Ga-märkt läkemedel som därefter administreras beror på läkemedlet som radiomärkts och dess avsedda användning. Läs produktresumén/bipacksedeln för det specifika läkemedel som ska radiomärkas. Ett eluat motsvarar en fast volym på 1,1 ml.

##### Pediatrik population

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

##### Administreringsätt

gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösningen är inte avsedd för direkt användning på patienter utan används för *in vitro*-radiomärkning av olika beredningskit för radiofarmaka. Administreringsvägen för det färdiga läkemedlet ska användas.

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

#### 4.3 Kontraindikationer

Administrera inte gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösningen direkt till patienten.

Användning av <sup>68</sup>Ga-märkta läkemedel är kontraindicerad vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Produktresumén/bipacksedeln för det specifika läkemedel som ska radiomärkas innehåller information om kontraindikationer för specifika <sup>68</sup>Ga-märkta läkemedel som är beredda genom radiomärkning med gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösningen ska inte administreras direkt till patienten utan ska användas för *in vitro*-radiomärkning av olika beredningskit för radiofarmaka.

##### Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den administrerade aktiviteten ska i varje fall vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den effekt som behövs.

##### Allmänna varningar

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas för information om särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning av <sup>68</sup>Ga-märkta läkemedel.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier av gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning med andra läkemedel har utförts, eftersom det är avsett för radiomärkning av läkemedel.

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas för information om interaktioner förknippade med användning av <sup>68</sup>Ga-märkta läkemedel.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

Vid administrering av radiofarmaka till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller inte. En kvinna med en utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Vid tveksamhet kring en eventuell graviditet (om kvinnans menstruation uteblivit, om den är mycket oregelbunden osv.) bör patienten erbjudas alternativa metoder utan joniserande strålning (om sådana finns).

##### Graviditet

När gravida kvinnor undersöks med hjälp av radionuklider utsätts även fostret för strålningsdoser. Under en graviditet bör därför endast nödvändiga undersökningar utföras, när den förväntade nyttan uppväger de risker som moder och foster utsätts för.

##### Amning

Innan radiofarmaka administreras till en ammande kvinna måste man överväga om det är rimligt att skjuta upp undersökningen tills mamman har slutat att amma. Om administreringen anses vara nödvändig bör amningen avbrytas under 12 timmar och den urmjölkade bröstmjölken kastas.

Produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas innehåller information om användning av ett <sup>68</sup>Ga-märkt läkemedel vid graviditet och amning.

### Fertilitet

Produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas innehåller information om fertilitet vid användning av ett  $^{68}\text{Ga}$ -märkt läkemedel.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas för information om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter administrering av  $^{68}\text{Ga}$ -märkta läkemedel.

#### **4.8 Biverkningar**

Möjliga biverkningar efter användning av ett  $^{68}\text{Ga}$ -märkt läkemedel beror på det specifika läkemedlet som används. Sådan information finns i produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### **4.9 Överdoser**

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

Inga toxiska effekter förväntas från fritt  $^{68}\text{Ga}$  efter en oavsiktlig administrering av eluatet. Administrerat fritt  $^{68}\text{Ga}$  sönderfaller nästan helt till inaktivt  $^{68}\text{Zn}$  på kort tid (97 % sönderfaller inom 6 timmar). Under denna tid är  $^{68}\text{Ga}$  huvudsakligen koncentrerat i blod/plasma (bundet till transferrin) och i urin. Patienten ska hydreras för att öka utsöndringen av  $^{68}\text{Ga}$  och dessutom rekommenderas forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Strålningsdos för människa kan beräknas med hjälp av informationen i avsnitt 11.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

De farmakodynamiska egenskaperna för  $^{68}\text{Ga}$ -märkta läkemedel som bereds genom radiomärkning med Galliad före administreringen beror på egenskaperna hos det läkemedel som ska märkas. Läs produktresumén/bipacksedeln för läkemedlet som ska radiomärkas.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Galliad för alla grupper av den pediatrika populationen, eftersom det saknas betydande terapeutiska fördelar jämfört med befintliga behandlingar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Detta beviljade undantag gäller emellertid inte eventuell diagnostisk eller terapeutisk användning av läkemedlet när det är bundet till en bärarmolekyl.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

gallium( $^{68}\text{Ga}$ )-kloridlösningen är inte avsedd att användas direkt på patienter utan används för *in vitro*-radiomärkning av olika beredningskit för radiofarmaka. Därför beror de farmakokinetiska egenskaperna hos  $^{68}\text{Ga}$ -märkta läkemedel på det läkemedel som ska radiomärkas.

Även om gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösningen inte är avsedd för direkt användning på patienter, undersöktes de farmakokinetiska egenskaperna hos råtta.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna hos <sup>68</sup>Ga-märkta läkemedel beredda genom radiomärkning med gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning före administrering beror på det läkemedel som ska radiomärkas.

1,1 ml Galliad-eluat innehåller potentiellt max 1 850 MBq <sup>68</sup>Ga och 18,5 kBq <sup>68</sup>Ge (0,001 % genombrott). Det motsvarar 1,2 ng <sup>68</sup>Ga-gallium och 0,07 ng <sup>68</sup>Ge-germanium.

Toxikologiska studier har visat att en intravenös enkelinjektion på 47 mg Ga/kg hos råtta eller 43 mg Ga/kg hos kanin, administrerad som gallium laktat, ledde till dödsfall hos 50 % av de undersökta djuren (LD<sub>50</sub>). LD<sub>50</sub> är 67,5 mg Ga/kg hos råtta och 80 mg Ga/kg hos mus med daglig intraperitoneal dos av gallium nitrat-nonahydrat i 10 dagar. Relevansen av de toxikologiska studierna av upprepade doser <sup>68</sup>Ga är dock väldigt begränsad. Detta beror på att läkemedlet inte används kontinuerligt inom diagnostik och även har en väldigt kort halveringstid, vilket gör att ackumulering i kroppen undviks.

En studie av farmakokinetiska egenskaper har utförts på han- och honråttor. Den visade att efter intravenös administrering av 5–20 Mbq gallium(<sup>68</sup>Ga) uppnås de högsta koncentrationerna i levern (5->9 % IA/g) och mjälten (2->4 % IA/g). De initiala upptagsvärdena i plasma är 2 % IA/g, men de minskar långsamt med tiden. Alla andra organ och vävnader har en låg bakgrundssignal (<1 % IA/g). Läkemedlet elimineras delvis via njurarna. Det finns dock ingen renal retention av gallium(<sup>68</sup>Ga). Hanråttornas upptagsvärden brukar vara lägre än honråttornas. Radioaktiviteten hos <sup>68</sup>Ga försvann långsamt från plasman. Elimineringskonstanten  $k_{el}$  var 0,345 och 0,235 tim<sup>-1</sup> för han- respektive honråttor.

Extrapolering från <sup>68</sup>Ga-data för han- och honråttor ger att den uppskattade effektiva dosen för en kvinna på 57 kg är 0,0177 mSv/MBq och 0,0135 mSv/MBq för en man på 70 kg.

Påtagliga och ibland dosrelaterade effekter på embryofetala utvecklingen observerades hos 2 gnagararter som administrerades med icke-radioaktiva gallium isotoper. De doser som användes i samband med händelserna, såväl som deras låga frekvens, begränsar relevansen för human användning vid diagnostiska doser.

Ingen inverkan på fertiliteten hos hanmöss observerades vid en dos på 96 mg/kg gallium nitrat varannan dag.

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

Totalt sett observerades effekter i icke-kliniska studier endast vid exponeringar som ansågs överstiga den maximala exponeringen för människa i tillräcklig utsträckning. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Matrix: Titandioxid.
- Integrerad elueringslösning: Steril 0,1 mol/l saltsyra.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Radiomärkning av bärarmolekyler med gallium(<sup>68</sup>Ga)-klorid är mycket känsligt för närvaro av orenheter med spårmetaller.

Det är viktigt att alla glasartiklar, sprutnålar osv. som används för beredning av det radiomärkta läkemedlet rengörs ordentligt för att säkerställa att det inte finns några orenheter med spårmetaller. Endast sprutnålar med bevisad resistens mot utspädd syra ska användas för att minimera nivåerna av orenheter med spårmetaller.

Det rekommenderas att obelagda klorobutylproppar inte används för den evakuerade elueringsflaskan, eftersom de kan innehålla ansevära mängder zink som extraheras av det sura eluatet. Det rekommenderas generellt att man, om det är möjligt, använder flaskorna som medföljer den icke-radioaktiva tracern som ska märkas eller ett material som är identiskt eller likvärdigt med startsatsen som medföljer generatoren. De tillbehör som medföljer generatoren är: (se avsnitt 6.5 "tillbehör som medföljer generatoren").

### **6.3 Hållbarhet**

Radionuklidgenerator: 12 månader från kalibreringsdatum.  
Kalibreringsdatum och utgångsdatum anges på märkningen.  
gallium(<sup>68</sup>Ga)-klorideluat: Använd eluatet omedelbart efter elueringen.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Radionuklidgenerator: Förvaras vid högst 25 °C.

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kolonnen består av en PEEK(polyetereterketon)-kolonn som är ansluten till inlopps- och utloppsslangar av PEEK via HPLC-liknande kopplingar. Inloppsslangen är ansluten till behållaren med elueringslösning (PE/EVOH) via ett doseringssystem (PE/EVA/PVC/PC/PTFE) och en C-flex-slang, medan utloppsslangen är ansluten till en koppling som går genom Galliad-generatorns yttre behållare.

Kolonnen är innesluten i monterat strålskydd (Pb, W). Det monterade strålskyddet och behållaren med elueringslösning sitter fast i den yttre plastbehållaren.

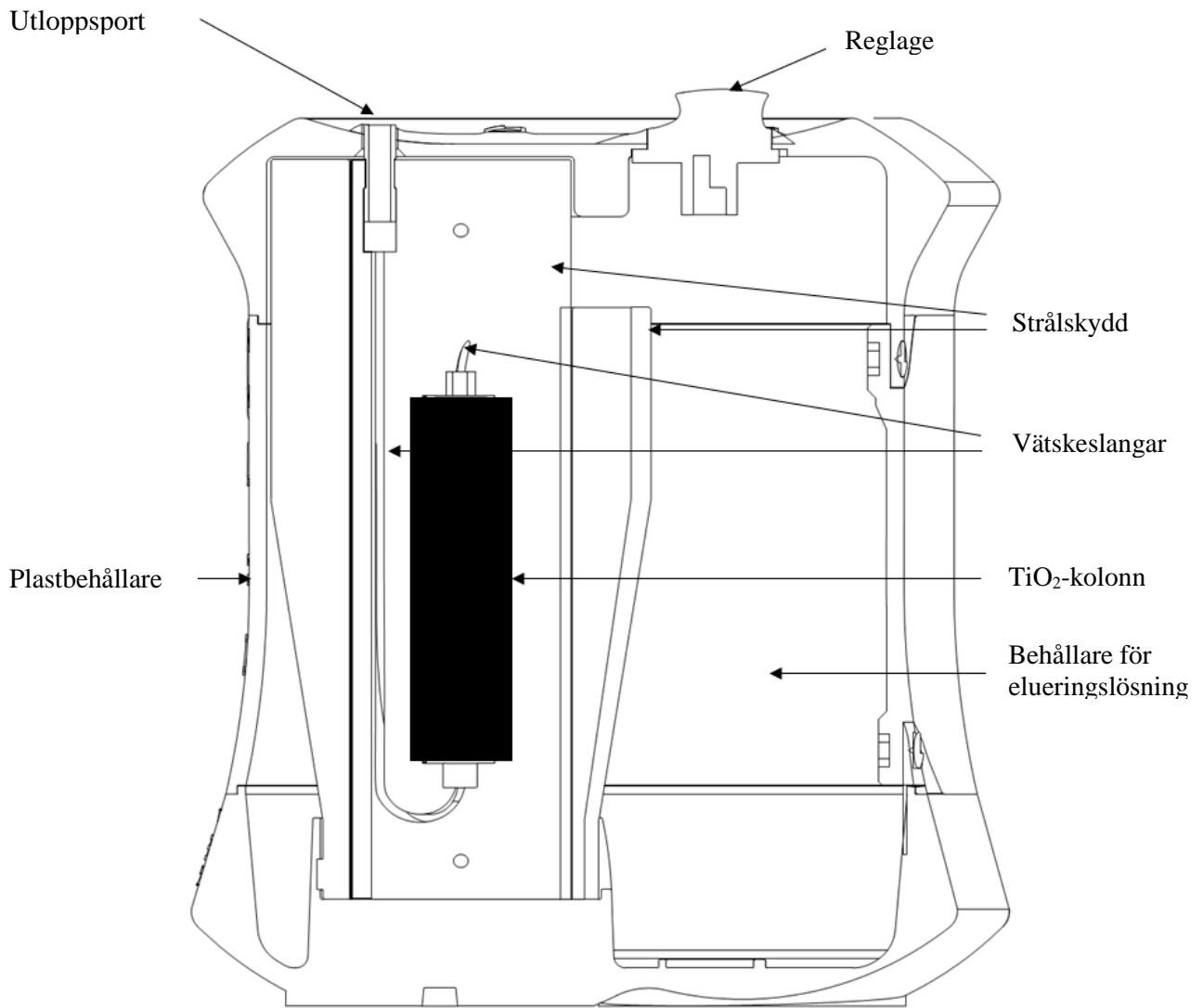
#### Tillbehör som medföljer generatoren

5 X sterila, evakuerade 10 ml-flaskor ref: SVV-10A(Huayi)  
5 X sterila slangar ref: 1155.03 eller 1155.05 (Vygon)  
5 X sterila nålar 0,8 X 16 mm 21G 5/8" ref: AN\*2116R1 (Terumo)  
5 X hane/hane-luerlåskopplingar ref: 893.00 (Vygon)

#### Förpackningsstorlekar:

Radionuklidgeneratorerna tillhandahålls med följande <sup>68</sup>Ge-aktivitetsmängder vid kalibreringsdatum: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq och 1,85 GBq. Den integrerade elueringslösningens volym (610 ml) ger 450 eluat.

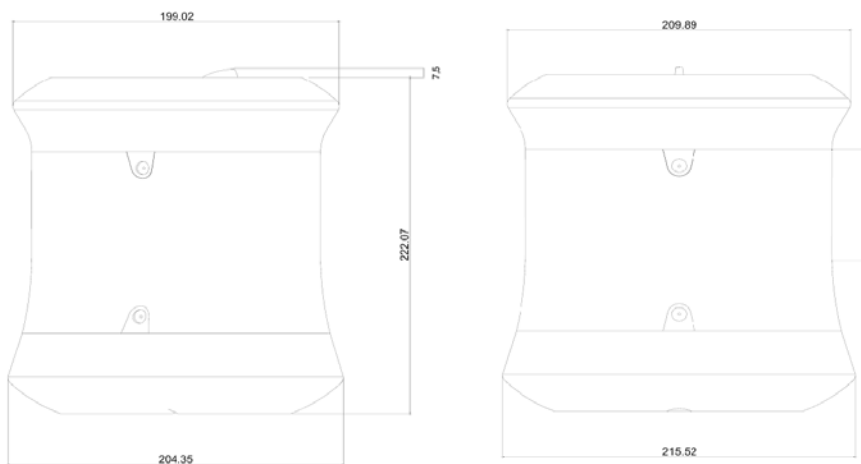
# Snittvy av Galliad radionuklidgenerator



### 3D-vy av Galliad radionuklidgenerator



### Storlek



**Vikt:** cirka 16,5 kg



## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av godkända personer i kliniska lokaler avsedda för detta syfte. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller tillämpliga licenser utfärdade av behörig myndighet.

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

Generatoren får inte under några omständigheter plockas isär, eftersom detta kan skada de inre komponenterna och eventuellt leda till läckage av radioaktivt material. Dessutom kommer användaren att exponeras för blyskyddet om höljet plockas isär.

Administreringsförfaranden ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontamination av läkemedlet och strålningsexponering för användarna. Adekvat strålskydd är obligatoriskt.

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

Generatorer som passerat utgångsdatum måste skickas tillbaka till IRE-ELiT. Generatorns restaktivitet måste beräknas innan den skickas tillbaka.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IRE-ELiT

Avenue de l'Espérance

B-6220 Fleurus

Belgien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55545

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2018

## 11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Strålningsdosen de olika organen får efter intravenös administrering av ett  $^{68}\text{Ga}$ -märkt läkemedel beror på det specifika läkemedlet som ska radiomärkas. Information om strålningsdosimetri för varje enskilt läkemedel efter administrering av den radiomärkta beredningen kommer att finnas tillgänglig i produktresumén för respektive läkemedel.

Nedan visas dosimetritabellerna 3 och 4 så att man kan beräkna hur mycket icke-konjugerat  $^{68}\text{Ga}$  som bidrar till strålningsdosen efter administrering av  $^{68}\text{Ga}$ -märkt läkemedel eller efter oavsiktlig intravenös injektion av gallium( $^{68}\text{Ga}$ )-kloridlösning.

De dosimetriska beräkningarna baserades på en distributionsstudie på råttor och beräkningarna utfördes med hjälp av OLINDA – Organ Level INternal Dose Assessment Code. Mätningarna gjordes vid följande tidpunkter: 5 minuter, 30 minuter, 60 minuter, 120 minuter, 180 minuter och 360 minuter.

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

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

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

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

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

Data om strålningsdos av gallium(<sup>68</sup>Ga)-citrat till patienter anges i tabell 5 nedan är från ICRP 53 och kan användas för att beräkna distributionen efter oavsiktlig användning av obundet gallium(<sup>68</sup>Ga) från generatoreluatet, även om data är baserat på användning av ett annat salt.

**Tabell 5: Absorberad dos per enhet oavsiktlig administrerad aktivitet för gallium(<sup>68</sup>Ga)-citrat**

Absorberad dos per enhet administrerad radioaktivitet för <sup>68</sup> Ga-citrat (mGy/MBq)					
Organ	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Benyta	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Bröst	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Nedre tjocktarmens vägg	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Tunntarm	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Magsäckens vägg	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Övre tjocktarmens vägg	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Njurar	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Lever	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Lungor	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Bukspottkörtel	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Röd benmärg	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Mjälte	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testiklar	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Sköldkörtel	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Urinblåsans vägg	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Annan vävnad	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
<b>Effektiv dos (mSv/MBq)</b>	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

#### Extern strålningsexponering

Den genomsnittliga yt- eller kontaktstrålningen för (<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga) -radionuklidgeneratorsystemet är lägre än 0,054 µSv/timme per MBq av <sup>68</sup>Ge. Till exempel kommer en 1,85 GBq-generator att uppnå en maximal ytdoshastighet på 100 µSv/timme. Man brukar rekommendera att använda ytterligare ett strålskydd vid förvaring av generatoren för att minimera dosen till sjukvårdspersonalen.

## 12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Generatorsystemet måste elueras i en lokal som uppfyller nationella riktlinjer för säker användning av radiofarmaka.

### **Elueringarna ska göras under aseptiska förhållanden.**

#### Uppackning av generatoren

1. Kontrollera om flygförpackningen har transportskador. Om den är skadad ska det skadade området strålningstestas. Meddela strålsäkerhetsansvarig personal om aktiviteten överskrider 40 becquerel per 100 cm<sup>2</sup>.
2. Lägg märke till pilmarkeringarna innan du öppnar förpackningen så att transportlådan blir **placerad åt rätt håll**. Kontrollera att säkerhetsförseglingarna inte har brutits. Bryt sedan förslutningarna och öppna alla excenterlås. Ta av flygförpackningens övre del genom att lyfta den lodrätt. Ta bort de små löstagbara skumemballagen från flygförpackningens underdel så att generatoren kan tas ut.
3. Ta försiktigt ut generatoren. Utför ett strålningstest.

**WARNING:** Fallrisk: Gallium-generatorn väger cirka 16,5 kg. Hantera den varsamt och stadigt för att undvika eventuella skador. Om generatoren tappas, eller om den inre flygförpackningen skadas i transporten, ska en läckagekontroll utföras och generatoren strålningstestas.

4. Strålningstesta lådans inlägg och generators yttre yta. Meddela strålsäkerhetsansvarig

personal om strålningstesten visar på över 40 becquerel per 100 cm<sup>2</sup>.

5. Kontrollera om hela förpackningen, utloppsporten och förseglingen har några skador.
6. Ta inte bort portpluggen förrän generatoren har installerats och allt är redo för eluering.

#### Optimal positionering:

1. Generatoren måste alltid stå lodrätt dvs. så att den gröna kontrollknappen är riktad uppåt.
2. När Galliad-radionuklidgeneratoren har färdiginstallerats, dvs. med en syntesenhet eller så att den är redo för manuella elueringar, rekommenderas det att utloppsslangen hålls så kort som möjligt (högst 50 cm), eftersom slangens längd kan påverka mängden utbyte i uppsamlings-/reaktionsflaskan.
3. Lokalt strålskydd rekommenderas (särskilt i samband med eluering) och personlig skyddsutrustning, ögon- och handskydd, måste användas.

#### Beredning:

1. **Aseptisk arbetsteknik måste tillämpas när generatoren används, särskilt vid hantering av elueringsporten. Detta är avgörande för att upprätthålla steriliteten.**

Fastsättning av slangar och elueringsnålar vid eluering av generatoren och andra aktiviteter som gör att generators inre ytor potentiellt kan exponeras för omgivningen ska utföras med aseptisk arbetsteknik i en tillräckligt ren omgivning enligt gällande nationella krav. Det är framförallt obligatoriskt att använda handskar och göra en steriltvätt av flaskorna innan de används. Om flaskan ska öppnas eller förslutas, ska proppen ställas uppochner på bänken.

2. Skruva av locket från luerlåskopplingen (Fig. 1).



**Fig.1**

3. Anslut en **steril slang** (förlängningsslang) manuellt till luerlåskopplingen (Fig. 2). *Till exempel är produktnummer 1155.03 eller 1155.05 från Vygon lämpliga. Andra sterila polyetylenslangar avsedda för parenteral användning är lämpliga förutsatt att dödvolymen inte överstiger 1 ml.*



**Fig.2**

4. A. Om den ska användas med en syntesenhet ska slangens andra ände anslutas till

syntesenheten. Undvik att vika slangen eller böja den kraftigt.

- B. Vid manuell eluering ansluts en steril nål till slangens andra ände med hjälp av en hane/hane-luerlåsadapter (Fig. 3). Undvik att vika slangen eller böja den kraftigt. *Till exempel är det lämpligt med produktnummer AN\*2116R1 0,8 X 16mm 21G 5/8 från Terumo och 893.00 från Vygon. Andra sterila polyetylenslangar avsedda för parenteral användning är lämpliga förutsatt att dödvolymer inte överstiger 1 ml.*

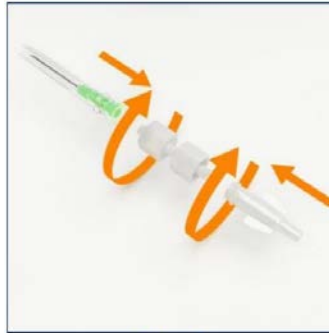


Fig.3

5. Galliad-generatorn är nu redo att användas.

#### Eluering:

1. Förbered ytterligare material som behövs:

- Personlig skyddsutrustning: ögon- och handskydd samt lämplig labbrock ska användas när eluering utförs.
- Strålskyddad, uppsamlade, evakuerad, steril 10 ml-flaska för eventuell manuell eluering. Undvik obelagda klorobutylproppar eftersom de kan innehålla ansevära mängder zink som extraheras av det sura eluatet. Det rekommenderas generellt att man, om det är möjligt, använder flaskorna som medföljer den icke-radioaktiva tracern som ska märkas eller ett material som är identiskt eller likvärdigt med startsatsen som medföljer generatorn. Tillbehör som medföljer generatorn:

5 X sterila, evakuerade 10 ml-flaskor ref: SVV-10A(Huayi)

5 X sterila slangar ref: 1155.03 eller 1155.05 (Vygon)

5 X sterila nålar 0,8 X 16 mm 21G 5/8" ref: AN\*2116R1 (Terumo)

5 X hane/hane-luerlåskopplingar ref: 893.00 (Vygon)

- Om en automatisk modul för radiosyntes används rekommenderas att man placerar en steril backventil för engångsbruk mellan den automatiska radiosyntesenheten och hane/hane-luerlåsadaptern. *Till exempel är det lämpligt med produktnummer MX745-01 från Smiths Medical.*

2. **Aseptisk arbetsteknik måste användas under monteringen, särskilt vid hantering av portarna. Detta är avgörande för att upprätthålla steriliteten.**

3. Vrid den gröna knappen 90° till laddningsläget och vänta i minst 10 sekunder (Fig.4).



Fig 4

4. Vrid sedan tillbaka knappen 90° till dess ursprungliga läge (Fig. 5).

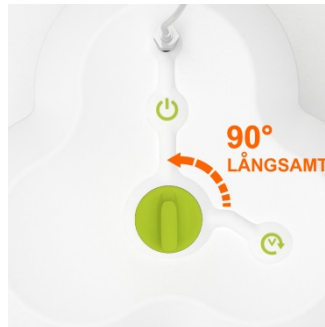


Fig 5

5. Generatoren är nu redo för eluering, antingen manuellt eller med en syntesmodul. I det senare fallet går man direkt till steg 8 efter att syntesmodulen har utfört märkningen.
6. Ta bort hättan från nålen och stick snabbt ett vertikalt hål mitt i gummimembranet på en strålskyddad, steril, evakuerad elueringsflaska Fig.6. Vänta minst 3 minuter tills elueringen har utförts (en fast volym på 1,1 ml elueras) och slangen har tömts med hjälp av luft. Använd lokalt strålskydd eller annat radioaktivitetsskydd, eftersom aktiviteten kommer att överföras från generatoren till flaskan. Mät lösningen med en kalibrerad doskalibrator för att bestämma utbytet. Sönderfallskorrigera den uppmätta aktiviteten till starttiden för elueringen.

**WARNING :** Sterila, evakuerade flaskor med kapacitet för 10 ml är lämpliga, men det rekommenderas att undvika kontakt mellan eluatet och obelagda halobutylproppar eftersom de kan innehålla betydande mängder zink som kan förhindra den efterföljande radiomärkningen.



Fig.6

7. Ta bort nålen från flaskan och sätt på hättan (Fig. 7 och 8).



Fig.7



Fig.8

8. Koppla loss slangen från luerlåskopplingen manuellt och sätt på hättan så att generatorns utlopp är helt stängt (Fig. 9 och 10).



Fig.9



Fig.10

**VIKTIGT:** Om knappen inte har vridits tillbaka till elueringsläget efter att ha stått i laddningsläge i över 6 timmar måste eluatet kasseras.

Första användningen av generatoren:

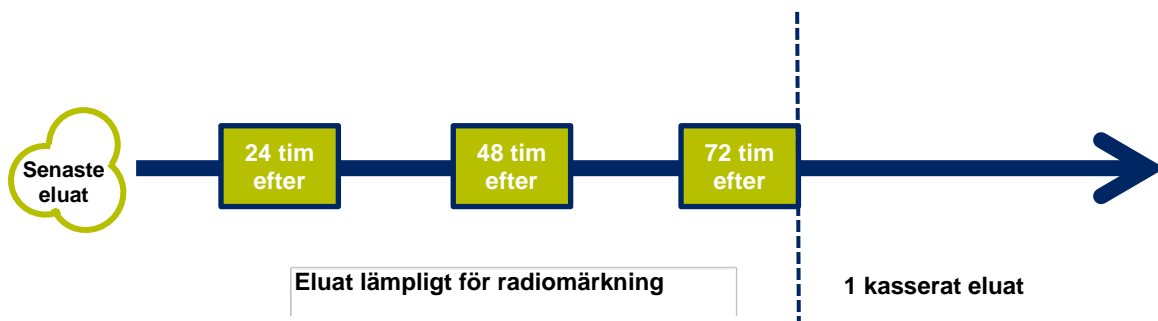
**VIKTIGT:** När generatoren ska användas för första gången **måste en förbehandling göras** en gång innan den används för radiomärkning. Den innebär att **man eluerar sex gånger i följd inom 24 timmar och att eluatet kasseras**. Dessa elueringar kan utföras i följd (direkt efter varandra) om så önskas. Därefter är de följande eluatet från generatoren lämpliga för radiomärkning, förutsatt att de kommer från ett eluat som gjorts inom 24 timmar efter den senaste elueringen. **Dessa villkor gäller endast de första eluatet som ska användas för radiomärkning under de första fyra dagarna (dvs. vanligtvis under den första veckan som generatoren används).**



Det rekommenderas att eluatet testas för  $^{68}\text{Ge}$ -genombrott efter de första 6 förbehandlande kasserade elueringarna genom att jämföra aktivitetsnivån av  $^{68}\text{Ga}$  och  $^{68}\text{Ge}$ . För mer information om metoden, se Ph. Eur. monografi nr 2464. Genombrottet ska testas så fort generatoren börjar användas (efter de 6 förbehandlande elueringarna) och efter sex månaders användning.

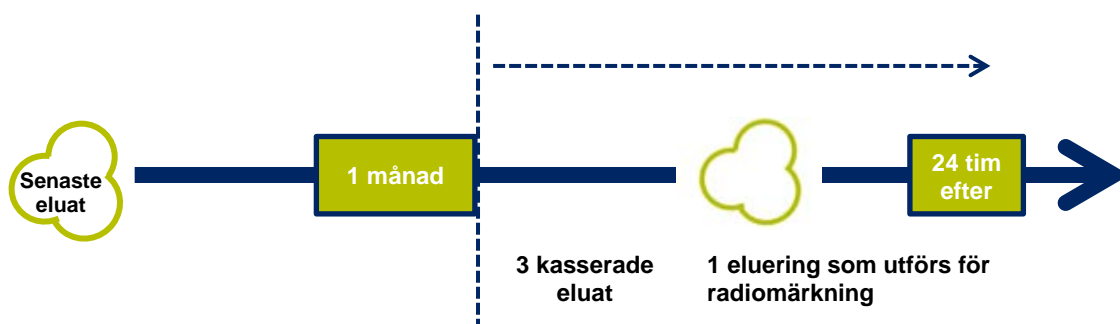
Kontinuerlig rutinmässig eluering:

Under generatorns hållbarhetstid är alla eluat lämpliga för direkt radiomärkning, förutsatt att den föregående elueringen har utförts **inom de senaste 72 timmarna**. Då man avser att göra en radiomärkning och generatoren inte har eluerats inom det givna intervallet, rekommenderas att man först gör ett eluat som kasseras.





Om generatoren inte har eluerats på **över en månad**, ska den elueras **3 gånger i rad** och eluaten ska **kasseras**. Det första eluatet som ska användas för radiomärkning ska extraheras inom 24 timmar.



Den eluerade lösningen är en klar, steril och färglös gallium(<sup>68</sup>Ga)-kloridlösning med ett pH-värde mellan 0,5 och 2,0 och en radiokemisk renhet på över 95 %. Kontrollera eluatets klarhet före användning och kassera det om lösningen inte är klar.

**VIKTIGT:** Om kolonnen inte har tömts ordentligt (t.ex. om det inte är ett tillräckligt vakuum i flaskan) kan en ny vakuumflaska anslutas till generatorens utlopp (via slang, koppling och nål) i en minut. I så fall behöver generatorens gröna knapp stå i eluerings-/standbyläge. Detta steg kommer att avsluta tömningen. Innehållet i den nya flaskan kan användas om det används omedelbart. Om inte, måste det kasseras.

#### Utbyte från Galliad-eluat

Aktiviteten som anges på etiketten på Galliad-generatoren uttrycks som tillgängligt <sup>68</sup>Ge vid kalibreringsdatumet (12:00 CET). Den tillgängliga <sup>68</sup>Ga-aktiviteten beror på <sup>68</sup>Ge-aktiviteten vid tiden för eluering och hur lång tid som förflutit sedan föregående eluering.

Galliad-generatoren i full jämvikt ger 55 % av <sup>68</sup>Ga.

Utbytet kommer att minska med sönderfallet av <sup>68</sup>Ge -modernukliden över tid. Till exempel har <sup>68</sup>Ge minskat med 50 % efter 9 månaders sönderfall (39 veckor) (se tabell 6).

**Tabell 6: Sönderfallstabell för <sup>68</sup>Ge**

<b>Förfluten tid i veckor</b>	<b>Sönderfallsfaktor</b>	<b>Förfluten tid i veckor</b>	<b>Sönderfallsfaktor</b>
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

För varje eluering med Galliad-generatoren kommer  $^{68}\text{Ga}$  att ansamlas eftersom modernukliden  $^{68}\text{Ge}$  ständigt sönderfaller. Generatoren kräver minst 7 timmar för att uppnå nästan fullt utbyte efter eluering, men i praktiken är det även möjligt att eluera generatoren efter 3 timmar.

Tabell 7 visar ackumuleringsfaktorn för  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten som kan elueras efter tidpunkter som varierar från 0 till 410 minuter sedan föregående eluering:

**Tabell 7: Ackumuleringsfaktorer för  $^{68}\text{Ga}$**

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

### Exempel

En 1,85 GBq-generator är 12 veckor gammal. Enligt tabell 6 kan  $^{68}\text{Ge}$ -aktiviteten i kolonnen beräknas enligt följande:

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

I full jämvikt är  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten i kolonnen också 1,499 GBq.

Generatoren elueras och den insamlade  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten är 1,049 GBq, vilket motsvarar ett typiskt utbyte på 70 %.

Samma generator elueras 4 timmar senare. De 7 timmarna som krävs för att uppnå  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -jämvikten har inte förflutit och ackumuleringen av  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten i kolonnen kan beräknas med tabell 7 enligt följande:

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

Med ett typiskt utbyte på 70 %  $^{68}\text{Ga}$  blir den insamlade aktiviteten:

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

Obs!

Man kan mäta  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten i eluatet för att kontrollera kvaliteten vad gäller identitet och innehåll. Aktiviteten bör mätas omedelbart efter elueringen, men kan även mätas upp till 5 halveringstidsperioder efter elueringen.

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

### **Exempel**

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

Utbytet vid elueringstiden kan beräknas genom att dividera den uppmätta aktiviteten med den faktor som ges av den förflutna tiden, se tabell 8:

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

Detta motsvarar ett utbyte på 70 % av  $^{68}\text{Ga}$  vid tiden för eluering:

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

**Tabell 8: Sönderfallstabell för <sup>68</sup>Ga**

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

### Kvalitetskontroll

Lösningens klarhet, pH ( $\leq 2$ ) och radioaktivitet måste kontrolleras före radiomärkning.

### $^{68}\text{Ge}$ -genombrott

En liten mängd  $^{68}\text{Ge}$  tvättas ut från kolonnen med varje eluering.  $^{68}\text{Ge}$ -genombrottet uttrycks som en procentandel av totalt  $^{68}\text{Ga}$  som elueras från kolonnen, med sönderfallskorrigerings.  $^{68}\text{Ge}$ -genombrottet är inte mer än 0,001 % av den eluerade  $^{68}\text{Ga}$ -aktiviteten. Om ovanstående anvisningar följs, bör genombrottet ligga under 0,001 % under hela generatorns hållbarhetstid (12 månader). För att testa  $^{68}\text{Ge}$ -genombrottet ska man jämföra aktivitetsnivåerna av  $^{68}\text{Ga}$  och  $^{68}\text{Ge}$  i eluatet. För mer information, läs gällande version av Ph. Eur., monografi 2464.

**Varning:**  $^{68}\text{Ge}$ -genombrottet kan överskrida 0,001 % om generatoren inte elueras på över 72 timmar. Om generatoren inte har använts på 72 dagar eller mer ska den först elueras (1 kasserat eluat). Om generatoren inte har eluerats på över en månad ska den elueras 3 gånger och eluaten kasseras. Det första eluatet som ska användas för radiomärkning ska extraheras inom 24 timmar.