

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Galliad 0,74 – 1,85 GBq gerador de radionuclídeos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O gerador de radionuclídeos contém germânio (^{68}Ge) como nuclídeo pai, que decai para o nuclídeo filho gálio (^{68}Ga).

O germânio (^{68}Ge) usado para a produção do gerador ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) não contém moléculas de transporte. A radioatividade total do germânio (^{68}Ge) e as impurezas emissoras de raios gama não excedem os 0,001%.

O Galliad 0,74 – 1,85 GBq, gerador de radionuclídeos é um sistema de eluição de solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) para radiomarcagem de acordo com a monografia 2464 da Farmacopeia Europeia. Esta solução é eluída a partir de uma coluna na qual o nuclídeo germânio (^{68}Ge), nuclídeo pai do gálio (^{68}Ga), está fixo. O sistema tem blindagem. As características físicas do nuclídeo pai e do nuclídeo filho estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Características físicas do ^{68}Ge e do ^{68}Ga

	Características físicas do	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Semivida	270,95 dias	67,71 minutos
Tipo de decaimento	Captura eletrônica	Emissão de positrões
Radiação 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%)
Radiação gama		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+		Energia Energia máx. 352,60 keV 821,71 keV (1,20%) 836,00 keV 1899,01 keV (87,94%)
Dados extraídos do NuDat (www.nndc.bnl.gov)		

1,1 ml de eluato de Galliad contém possivelmente, no máximo, 1850 MBq de ^{68}Ga e 18,5 kBq de ^{68}Ge (*breakthrough* de 0,001%). Isto corresponde a 1,2 ng de ^{68}Ga e 0,07 ng de ^{68}Ge .

A quantidade de solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) para radiomarcagem, segundo a Farmacopeia Europeia, que pode ser eluída do gerador depende da quantidade de cloreto de germânio (^{68}Ge) presente e do tempo decorrido desde a última eluição. Se os nuclídeos pai e filho estiverem em

equilíbrio, mais de 60% do cloreto de gálio (^{68}Ga) presente pode ser eluído. É eluído um volume fixo de 1,1 ml de solução de cloreto de gálio (^{68}Ga).

Na Tabela 2 encontra-se um resumo da atividade no gerador e a atividade obtida por eluição no início e no fim da vida útil.

Tabela 2: Atividade no gerador e obtida por eluição

Dosagem	Atividade dentro do gerador no início da vida útil	Atividade dentro do gerador no fim da vida útil	Atividade eluída no início da vida útil*	Atividade eluída no fim da vida útil*
0,74 GBq	0,74 GBq $\pm$ 10%	0,3 GBq $\pm$ 10%	NIA 0,41 GBq	NIA 0,16 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq $\pm$ 10%	0,4 GBq $\pm$ 10%	NIA 0,61 GBq	NIA 0,22 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq $\pm$ 10%	0,6 GBq $\pm$ 10%	NIA 0,81 GBq	NIA 0,32 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq $\pm$ 10%	0,7 GBq $\pm$ 10%	NIA 1,02 GBq	NIA 0,40 GBq

NIA = não inferior a

* em equilíbrio

Na secção 12 são apresentadas explicações mais detalhadas e exemplos de atividades de eluição em vários momentos.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gerador de radionuclídeos

O gerador apresenta-se dentro de um revestimento de plástico com uma porta de saída e um botão rotativo. A solução de eluição está integrada no revestimento de plástico. O eluato pode ser recolhido através da porta de saída ou inserido diretamente num sistema de síntese.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento não se destina a ser usado diretamente em doentes.

O eluato do gerador de radionuclídeos (solução de cloreto de gálio [^{68}Ga]) é indicado para radiomarcagem *in vitro* de vários conjuntos para preparações radiofarmacêuticas desenvolvidos e aprovados para serem radiomarcados com esta solução, para utilização em tomografia por emissão de positrões (PET).

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento destina-se a ser utilizado exclusivamente em departamentos de medicina nuclear e só deve ser manuseado por especialistas com experiência em radiomarcagem *in vitro*.

Posologia

A quantidade de eluato (solução de cloreto de gálio [^{68}Ga]) necessária para radiomarcagem e a quantidade de medicamento marcado com ^{68}Ga que é, subsequentemente, administrada dependerá

do medicamento radiomarcado e da sua utilização prevista. Consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento específico que será radiomarcado.

Uma eluição corresponde a um volume fixo de 1,1 ml.

População pediátrica

Consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento específico marcado com ^{68}Ga para mais informações sobre a utilização na população pediátrica.

Modo de administração

A solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) não se destina a ser utilizada diretamente em doentes, mas na radiomarkação *in vitro* de vários conjuntos para preparações radiofarmacêuticas. A via de administração do medicamento final deve ser cumprida.

Para obter instruções sobre a preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver a secção 12.

4.3 Contraindicações

Não administre a solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) diretamente ao doente.

Os medicamentos marcados com ^{68}Ga estão contraindicados em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Para informações sobre as contraindicações de medicamentos específicos marcados com ^{68}Ga , preparados por radiomarkação com solução de cloreto de gálio (^{68}Ga), consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento específico que será radiomarcado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) não se destina a ser administrada diretamente ao doente, mas à radiomarkação *in vitro* de vários conjuntos para preparações radiofarmacêuticas.

Justificação risco/benefício individual

Para cada doente, a exposição à radiação tem de ser justificada em função do benefício provável. Em todos os casos, a atividade administrada deve ser tão baixa quanto razoavelmente possível para obter o efeito necessário.

Advertências gerais

Para informações relativas às advertências e precauções especiais de utilização dos medicamentos marcados com ^{68}Ga , consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação da solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) com outros medicamentos, porque se destina à radiomarkação de medicamentos.

Para informações relativas às interações associadas aos medicamentos marcados com ^{68}Ga , consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende administrar medicamentos radioativos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se esta está ou não grávida. Até prova em contrário, qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deve ser considerada grávida. Em caso de dúvida acerca de uma possível gravidez (se a mulher apresentar um atraso na menstruação, se a menstruação for muito irregular, etc.), devem ser disponibilizadas à doente técnicas alternativas que não envolvam radiação ionizante (caso existam).

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos em mulheres grávidas também envolvem doses de radiação para o feto. Por conseguinte, apenas devem ser realizados exames complementares de diagnóstico essenciais durante a gravidez, quando o benefício provável exceder em muito o risco para a mãe e para o feto.

Amamentação

Antes da administração de um medicamento radioativo a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade do adiamento razoável do exame complementar de diagnóstico até a mãe deixar de amamentar. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 12 horas e o leite materno recolhido deve ser eliminado.

Mais informações relativas à utilização de um medicamento marcado com ^{68}Ga durante a gravidez e amamentação são especificadas no Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

Fertilidade

Mais informações acerca da fertilidade relativas à utilização de um medicamento marcado com ^{68}Ga são especificadas no Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas após a administração de medicamentos marcados com ^{68}Ga serão especificados no Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

4.8 Efeitos indesejáveis

As possíveis reações adversas, após a administração de um medicamento marcado com ^{68}Ga dependerão do medicamento específico que for administrado. Estas informações serão disponibilizadas no Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A administração accidental do eluato, que contém ácido clorídrico a 0,1 mol/l, pode causar irritação venosa e, em caso de injeção paravenosa, necrose dos tecidos. O cateter ou a área afetada devem ser irrigados com solução salina isotónica.

Não são esperados efeitos tóxicos devido ao ^{68}Ga livre após uma administração inadvertida do eluato. O ^{68}Ga livre administrado decai quase na totalidade para ^{68}Zn inativo num curto período de tempo (97% decai em 6 horas). Neste período, o ^{68}Ga concentra-se sobretudo no sangue/plasma (ligado à transferrina) e na urina. O doente deve fazer hidratação para aumentar a excreção do ^{68}Ga e recomenda-se diurese forçada e micções frequentes.

A dose de radiação para os seres humanos pode ser calculada com base nas informações fornecidas na secção 11.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.5 – Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos); Código ATC: V09X

As propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos marcados com ^{68}Ga preparados por radiomarcagem com Galliad antes da administração dependerão da natureza do medicamento que será marcado. Consulte o Resumo das características do medicamento/Folheto informativo do medicamento que será radiomarcado.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Galliad em todos os subgrupos da população pediátrica com base na ausência de benefício terapêutico significativo em relação a tratamentos já existentes (ver a secção 4,2 para obter informações sobre a utilização na população pediátrica). A dispensa desta obrigação não se estende, no entanto, a qualquer utilização do medicamento em contexto de diagnóstico ou terapêutica quando ligado a uma molécula de transporte.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) não se destina a ser utilizada diretamente em doentes, mas é usada na radiomarcagem *in vitro* de vários conjuntos para preparações radiofarmacêuticas. Assim, as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos marcados com ^{68}Ga dependerão da natureza do medicamento que será radiomarcado.

Apesar de a solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) não se destinar a ser utilizada diretamente em doentes, as suas propriedades farmacocinéticas foram estudadas em ratos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As propriedades toxicológicas dos medicamentos marcados com ^{68}Ga preparados por radiomarcacão com solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) antes da administração dependerão da natureza do medicamento que será radiomarcado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Matriz: Dióxido de titânio.
- Eluente integrado: Ácido clorídrico a 0,1 mol/l estéril.

6.2 Incompatibilidades

A radiomarcacão de moléculas de transporte com cloreto de gálio (^{68}Ga) é muito sensível à presença de impurezas metálicas vestigiais.

É importante que todos os materiais de vidro, agulhas das seringas, etc. usados para a preparação do medicamento radiomarcado estejam bem limpos para garantir que não há impurezas metálicas vestigiais. Apenas devem ser utilizadas agulhas de seringas com resistência comprovada para diluição de ácido, a fim de minimizar os níveis de impurezas metálicas vestigiais.

Recomenda-se que não sejam utilizadas rolhas de clorobutilo não revestido para o frasco para injetáveis de eluição, pois podem conter quantidades consideráveis de zinco que é extraído pelo eluato ácido. Regra geral, recomenda-se a utilização dos frascos para injetáveis fornecidos com a molécula não radioativa que será marcada, se disponíveis, ou um material idêntico ou equivalente fornecido como conjunto inicial com o gerador (ver secção 6,5. “Acessórios fornecidos com o gerador”).

6.3 Prazo de validade

Gerador de radionuclídeos: 12 meses a partir da data de calibração.

A data de calibração e o prazo de validade encontram-se no rótulo.

Eluato de cloreto de gálio (^{68}Ga): Usar imediatamente o eluato após a eluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Gerador de radionuclídeos: Não conservar acima de 25 °C.

A conservação de radiofármacos deve ser feita em conformidade com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A coluna é constituída por poliéter-éter-cetona (PEEK) e está ligada a tubos de entrada e saída de PEEK através de conexões estilo HPLC. O tubo de entrada está ligado ao recipiente de eluente (PE/EVOH) através de um sistema de dosagem (PE/EVA/PVC/PC/PTFE) e um tubo C-flex, e o tubo de saída está ligado a uma conexão que atravessa o revestimento exterior do gerador Galliad.

A coluna encontra-se no interior de uma blindagem (Pb, W). A blindagem e o recipiente do eluente estão seguros num revestimento exterior de plástico.

Acessórios fornecidos com o gerador

5 x frascos para injetáveis estéreis de 10 ml em vácuo ref.: SVV-10A(Huayi)

5 x tubos estéreis ref.: 1155.03 ou 1155.05 (Vygon)

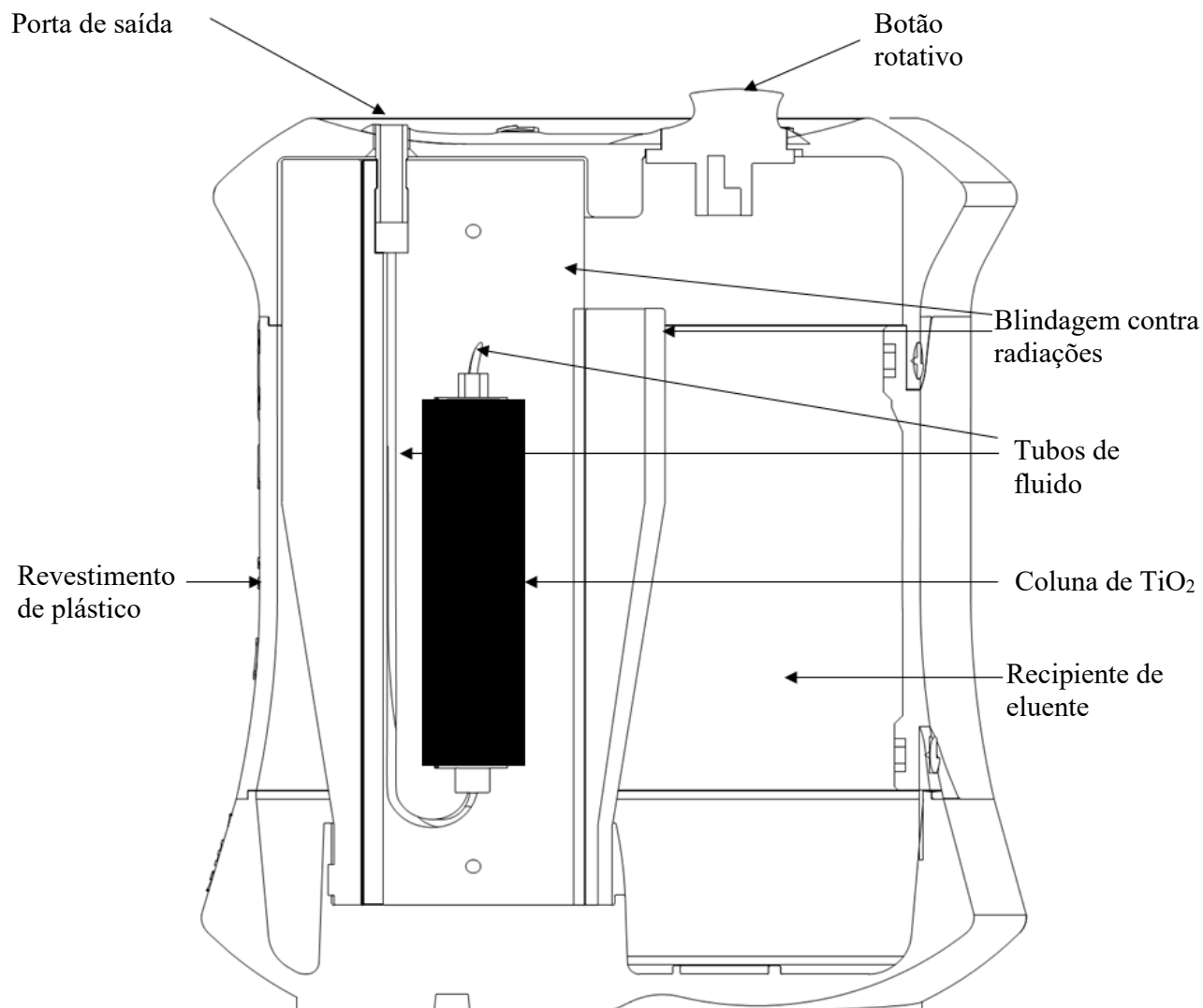
5 x agulhas estéreis de 0,8 x 16 mm 21 G 5/8’’ ref.: AN*2116R1 (Terumo)

5 x conectores *luer-lock* macho ref.: 893.00 (Vygon)

Apresentações:

Os geradores de radionuclídeos são fornecidos com as seguintes atividades de ^{68}Ge na data de calibração: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq. O volume de eluente integrado (610 ml) permite fazer 450 eluições.

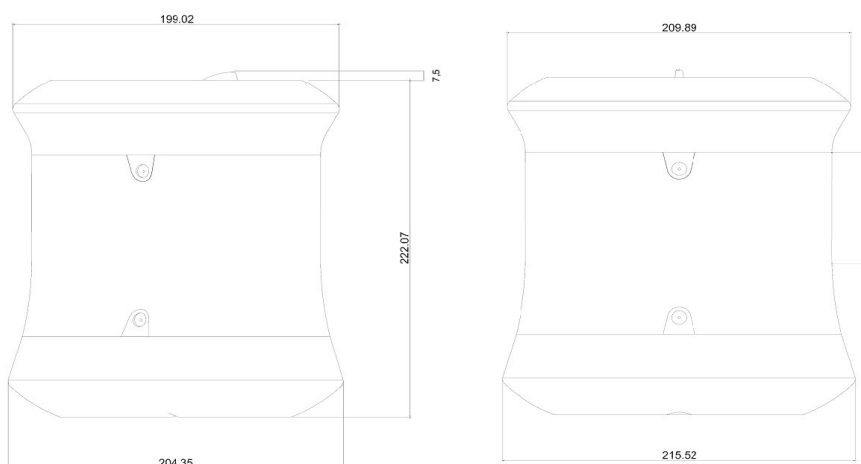
Vista transversal do gerador de radionuclídeos Galliad



Vista tridimensional do gerador de radionuclídeos Galliad



Tamanho



Peso: aproximadamente 16,5 kg

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertências gerais

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados exclusivamente por pessoas autorizadas em instalações clínicas próprias. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas aos regulamentos e/ou licenças adequadas das entidades oficiais competentes.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos tanto de segurança contra radiações como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas as precauções de assepsia adequadas.

O gerador não pode ser desmontado por motivo algum, pois tal pode danificar os componentes internos e, possivelmente, provocar uma fuga de material radioativo. Além disso, a desmontagem do revestimento expõe o operador à blindagem de chumbo.

Os procedimentos de administração devem ser levados a cabo de uma forma que minimize o risco de contaminação do medicamento e de irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas derivados da radiação externa ou contaminação por salpicos de urina, vômito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções de proteção contra radiações em conformidade com os regulamentos nacionais.

Os geradores fora da validade têm de ser devolvidos à IRE-ELiT. A atividade residual do gerador tem de ser calculada antes da devolução.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

IRE-ELiT

Avenue de l'Espérance

B-6220 Fleurus

Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5907431 – “0,74 – 1,85 GBq gerador de radionuclidos” 1 gerador de 1.85 GBq

5907449 – “0,74 – 1,85 GBq gerador de radionuclidos” 1 gerador de 1.48 GBq

5907456 – “0,74 – 1,85 GBq gerador de radionuclidos” 1 gerador de 1.11 GBq

5907464 – “0,74 – 1,85 GBq gerador de radionuclidos” 1 gerador de 0.74 GBq

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Maio de 25

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Maio de 25

11. DOSIMETRIA

A dose de radiação recebida pelos vários órgãos após a administração intravenosa de um medicamento marcado com ^{68}Ga depende do medicamento específico que é radiomarcado. As informações sobre a dosimetria de cada medicamento distinto após a administração da preparação radiomarcada estarão disponíveis no Resumo das características do medicamento do medicamento específico.

As Tabelas de dosimetria 3 e 4, abaixo, são apresentadas para avaliar a contribuição do ^{68}Ga não conjugado para a dose de radiação após a administração de um medicamento marcado com ^{68}Ga ou resultante de uma injeção intravenosa acidental de solução de cloreto de gálio (^{68}Ga).

As estimativas de dosimetria foram baseadas num estudo de distribuição em ratos e os cálculos foram feitos utilizando o *OLINDA - Organ Level Internal Dose Assessment Code*. Os pontos temporais das medições foram: 5 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos, 180 minutos e 360 minutos.

Tabela 3: Dose absorvida por unidade de atividade administrada – administração inadvertida em doentes do sexo feminino

Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)						
Órgão	Adultos (57 kg)	15 anos (50 kg)	10 anos (30 kg)	5 anos (17 kg)	1 ano (10 kg)	Recém-nascido (5 kg)
Glândulas suprarrenais	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Cérebro	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Mama	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Parede da vesícula biliar	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Parede do cólon distal	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Intestino delgado	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Parede gástrica	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Parede do cólon proximal	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Parede cardíaca	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Rins	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Fígado	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Pulmões	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Músculo	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Ovários	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Pâncreas	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Medula óssea vermelha	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Células osteogénicas	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Pele	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Baço	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Timo	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Tiroide	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Parede da bexiga	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Útero	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Todo o corpo	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Tabela 4: Dose absorvida por unidade de atividade administrada – administração inadvertida em doentes do sexo masculino

Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)						
Órgão	Adultos (70 kg)	15 anos (50 kg)	10 anos (30 kg)	5 anos (17 kg)	1 ano (10 kg)	Recém-nascido (5 kg)
Glândulas suprarrenais	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Cérebro	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Mama	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Parede da vesícula biliar	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Parede do cólon distal	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Intestino delgado	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Parede gástrica	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Parede do cólon proximal	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Parede cardíaca	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Rins	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Fígado	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Pulmões	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Músculo	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Pâncreas	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Medula óssea vermelha	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Células osteogénicas	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Pele	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Baço	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Testículos	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Timo	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Tiroide	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Parede da bexiga	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Todo o corpo	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
<u>Dose efetiva (mSv/MBq)</u>	<u>0,0338</u>	<u>0,0506</u>	<u>0,0756</u>	<u>0,1340</u>	<u>0,2600</u>	<u>0,5550</u>

A dose efetiva resultante da injeção intravenosa acidental de uma atividade de 250 MBq é de 12,1 mSv para uma doente do sexo feminino com 57 kg e de 8,45 mSv para um doente do sexo masculino com 70 kg.

Os dados de dose de radiação para os doentes com o citrato de gálio (^{68}Ga) indicados na Tabela 5, abaixo, são do ICRP 53 e podem ser utilizados para calcular a distribuição após a aplicação inadvertida de gálio (^{68}Ga) não ligado do eluato do gerador, mesmo tendo os dados sido obtidos utilizando um sal diferente.

Tabela 5: Dose absorvida por unidade de atividade na administração inadvertida de citrato de gálio (^{68}Ga)

Dose absorvida por unidade de atividade administrada de citrato de gálio (^{68}Ga) (mGy/MBq)					
Órgão	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Glândulas suprarrenais	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Superfície óssea	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Mama	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Parede do cólon distal	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Intestino delgado	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Parede gástrica	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Parede do cólon proximal	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Rins	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Fígado	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Pulmões	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Pâncreas	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Medula óssea vermelha	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Baço	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testículos	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Tiroide	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Parede da bexiga	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Outros tecidos	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
<u>Dose efetiva (mSv/MBq)</u>	<u>0,027</u>	<u>0,034</u>	<u>0,056</u>	<u>0,095</u>	<u>0,190</u>

Exposição externa à radiação

A média da radiação na superfície ou por contacto para o gerador de radionuclídeos ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) é inferior a 0,054 $\mu\text{Sv/h}$ por MBq de ^{68}Ge . Por exemplo, um gerador de 1,85 GBq atingirá, no máximo, uma taxa de dose média na superfície de 100 $\mu\text{Sv/h}$. Em geral, recomenda-se conservar o gerador com blindagem adicional para minimizar a dose para os utilizadores.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

A eluição do gerador tem de ser efetuada em instalações que cumpram os regulamentos nacionais relativos à utilização segura de produtos radioativos.

A eluição deve ser realizada em condições de assepsia.

Desembalamento do gerador

1. Verifique se a embalagem de transporte apresenta danos de transporte. Caso existam danos, faça um teste de medição de atividade por esfregaço (*wipe test*), medindo a atividade na área danificada. Se a atividade ultrapassar os 40 becquerel por 100 cm^2 , notifique o responsável pela proteção contra radiações.
2. Antes de abrir a embalagem, confirme que as setas estão na posição correta, para garantir que a embalagem de transporte está **na orientação correta**. Verifique a integridade dos selos de segurança. Em seguida, corte os selos e abra todos os fechos. Retire verticalmente a parte superior da embalagem de transporte. Retire as pequenas proteções de espuma da parte inferior

da embalagem de transporte, para permitir a extração do gerador.

3. Retire o gerador com cuidado. Verifique a emissão de radiação.

CUIDADO: Perigo de queda: O gerador Galliad pesa aproximadamente 16,5 kg. Manuseie o gerador com cuidado e firmeza para evitar possíveis lesões. Caso se deixe cair o gerador ou se os danos de transporte se estenderem ao interior da embalagem de transporte, verifique se existem fugas e realize um teste de medição de atividade por esfregaço ao gerador.

4. Realize um teste de medição de atividade por esfregaço do conteúdo da embalagem e da superfície externa do gerador. Se a atividade ultrapassar os 40 becquerel por 100 cm², notifique o responsável pela proteção contra radiações.
5. Verifique se há danos em todo o revestimento, na porta de saída e nos selos.
6. Não retire a tampa da porta antes de instalar o gerador nem antes de estar pronto para eluição.

Posicionamento ideal:

1. O gerador tem de ser sempre mantido na vertical, ou seja, o botão de controlo verde tem de estar para cima.
2. Ao instalar o gerador de radionuclídeos Galliad na sua posição final, ou seja, com um dispositivo de síntese ou para eluições manuais, recomenda-se deixar o tubo de saída tão curto quanto possível (no máximo, 50 cm), dado que o comprimento deste tubo pode influenciar o rendimento no frasco para injetáveis de receção/reação.
3. É recomendada a utilização de blindagem local (especialmente quando está a ser feita a eluição) e tem de ser usado equipamento de proteção individual e proteção das mãos e dos olhos.

Preparação:

1. **Tem de ser usada uma técnica de trabalho assética ao usar o gerador, especialmente ao manipular a porta de eluição. Isto é crítico para a manutenção da esterilidade.**
A ligação dos tubos, das agulhas de eluição, a eluição do gerador e outras atividades que possam expor as superfícies internas do gerador ao ambiente devem ser feitas recorrendo a uma técnica assética, num ambiente adequadamente limpo, de acordo com os requisitos nacionais atuais. Particularmente, é obrigatória a utilização de luvas e a esterilização dos frascos para injetáveis antes da utilização. Caso seja necessário abrir e fechar o frasco para injetáveis, a rolha deve ser colocada invertida na bancada.
2. Remova manualmente a tampa do conector *luer lock* (fig. 1).



Fig.1

3. Ligue manualmente um **tubo estéril** (prolongamento) ao conector *luer lock* (fig. 2). *Por exemplo, os produtos com a referência 1155.03 ou 1155.05 da Vygon são adequados. Outros tubos estéreis de polietileno que se destinam a uso parentérico também são adequados, desde que o volume vazio não seja superior a 1 ml.*


Fig.2

4.
 - A. Caso seja utilizado um dispositivo de síntese, ligue a outra extremidade do tubo ao dispositivo de síntese. Evite dobrar com força ou apertar o tubo.
 - B. Em caso de eluição manual, ligue uma agulha estéril à outra extremidade do tubo usando um adaptador *luer lock* macho/macho (fig. 3). Evite dobrar com força ou apertar o tubo. *Por exemplo, o produto com a referência AN*2116R1 0,8 x 16mm 21G 5/8 da Terumo e o produto com a referência 893.00 da Vygon são adequados. Outros tubos estéreis de polietileno que se destinam a uso parentérico também são adequados, desde que o volume vazio não seja superior a 1 ml.*


Fig.3

5. O gerador Galliad está agora pronto a usar.

Eluição:

1. Prepare os materiais adicionais necessários:
 - Equipamento de proteção individual: as eluições devem ser realizadas usando proteção dos olhos e das mãos, assim como vestuário de laboratório adequado.
 - Frasco para injetáveis estéril de 10 ml em vácuo blindado, em caso de eluição manual. Evite utilizar rolhas de clorobutilo não revestido, pois podem conter quantidades consideráveis de zinco extraído pelo eluato ácido. Regra geral, recomenda-se a utilização dos frascos para injetáveis fornecidos com a molécula não radioativa que será marcada, ou um material idêntico ou equivalente fornecido como conjunto inicial com o gerador. Estes acessórios são:
 - 5 x frascos para injetáveis estéreis de 10 ml em vácuo ref.: SVV-10A(Huayi)
 - 5 x tubos estéreis ref.: 1155.03 ou 1155.05 (Vygon)

- 5 x agulhas estéreis de 0,8 x 16 mm 21 G 5/8'' ref.: AN*2116R1 (Terumo)
 - 5 x conetores *luer-lock* macho ref.: 893.00 (Vygon)
- Caso seja utilizado um módulo de radiosíntese automática, recomenda-se colocar uma válvula de segurança estéril de utilização única entre o adaptador *luer lock* macho/macho e o módulo de radiosíntese automática. *Por exemplo, o produto com a referência MX745-01 da Smiths Medical é adequado.*
2. **Tem de ser usada uma técnica de trabalho assética durante o processo de montagem, especialmente ao manipular as portas. Isto é crítico para a manutenção da esterilidade.**
 3. Rode o botão verde 90° para a posição de carregamento e espere, pelo menos, 10 segundos (fig. 4).



Fig.4

4. Em seguida, rode novamente o botão 90° para a posição inicial (fig. 5).



Fig.5

5. O gerador está pronto para eluição manual ou usando um módulo de síntese. No segundo caso, avance diretamente para o passo 8, após a realização da marcação pelo módulo de síntese.
6. Retire a cápsula da seringa e perfure rapidamente, na vertical, o centro do septo de um frasco para injetáveis de eluição estéril em vácuo com blindagem (fig. 6). Aguarde, pelo menos, 3 minutos para que o processo de eluição ocorra (é eluído um volume fixo de 1,1 ml) e que o tubo fique preenchido por ar. Use blindagem local ou medidas de radioproteção, uma vez que a atividade vai ser transferida do gerador para o frasco para injetáveis. Meça a solução num calibrador de doses calibrado, para determinar o rendimento. Faça a correção de decaimento da atividade medida de acordo com o momento do início da eluição.

CUIDADO: Os frascos para injetáveis estéreis em vácuo de 10 ml são adequados, mas é recomendado evitar o contacto do eluato com rolhas de halobutilo, pois podem conter quantidades consideráveis de zinco que podem dificultar o passo subsequente de radiomarcção.



Fig.6

7. Retire a agulha do frasco para injetáveis e capsule-a (fig. 7 e 8).



Fig.7

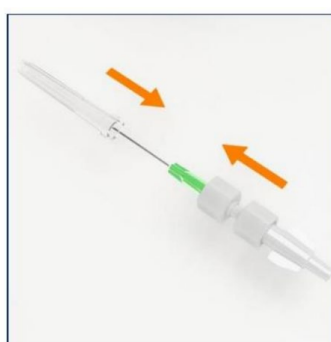


Fig.8

8. Desligue manualmente o tubo do conector *luer lock* e coloque a tampa para obturar a saída do gerador (fig. 9 e 10).



Fig.9



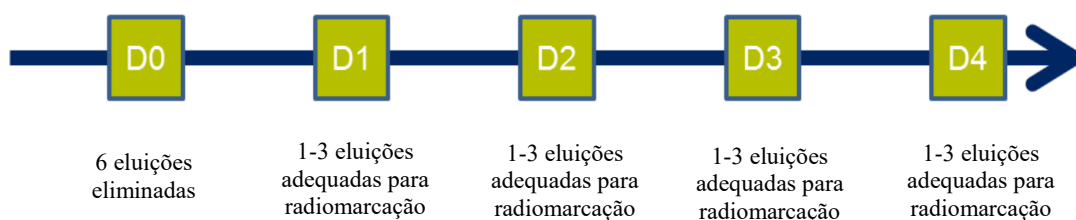
Fig.10

IMPORTANTE: Caso não tenha rodado novamente o botão para a posição de eluição após ter sido rodado para a posição de carregamento durante mais de 6 horas, o eluato tem de ser eliminado.

Utilizar o gerador pela primeira vez:

IMPORTANTE: Ao utilizar o gerador pela primeira vez, **tem se ser feito um procedimento de condicionamento** uma vez antes de o usar para radiomarcção. O procedimento consiste em **seis eluições consecutivas eliminadas, realizadas em 24 horas**. Estas eluições podem ser feitas consecutivamente (uma diretamente após a outra), se desejado. Depois disso, os eluatos seguintes do gerador são adequados para radiomarcção, desde que a eluição tenha sido feita até 24 horas após a última eluição. **Estas condições só são aplicáveis aos primeiros eluatos destinados a**

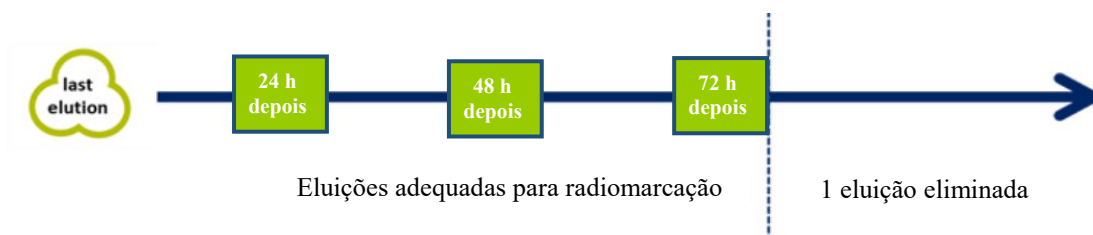
radiomarcção durante os primeiros quatro dias (ou seja, geralmente apenas na primeira semana de utilização do gerador).



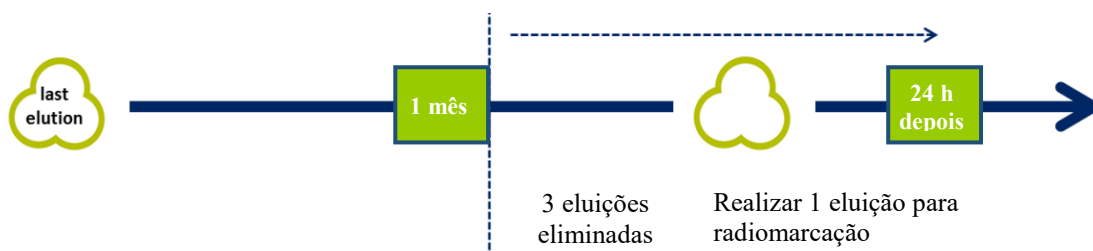
É recomendado testar a contaminação de ^{68}Ge no eluato após as primeiras 6 eluições de condicionamento eliminadas, comparando a atividade do ^{68}Ga com a do ^{68}Ge . Para mais informações sobre o método, consulte a monografia 2464 da Farmacopeia Europeia. A contaminação deve ser testada no momento em que o gerador começa a funcionar (após as 6 eluições de condicionamento previstas), e aos 6 meses de utilização.

Eluição contínua de rotina:

Durante a vida útil do gerador, todos os eluatos são adequados para radiomarcção direta, desde que tenha sido feita uma eluição anterior **nas últimas 72 horas**. Caso esteja prevista radiomarcção, mas o gerador não tenha sido eluído nesse período, recomenda-se fazer previamente uma eluição que será eliminada.



Se o gerador não tiver sido eluído há **mais de um mês**, serão feitas e eliminadas três eluições consecutivas e o primeiro eluato destinado a radiomarcção deve ser extraído nas 24 horas seguintes.



A solução eluída é uma solução de cloreto de gálio (^{68}Ga) incolor, estéril e límpida, com um pH entre 0,5 e 2,0 e uma pureza radioquímica superior a 95%. Verifique a transparência do eluato antes de utilizar e elimine-o se a solução não for transparente.

IMPORTANTE: Caso a coluna não tenha sido completamente drenada (devido, por exemplo, a vácuo

insuficiente no frasco para injetáveis), é possível ligar um novo frasco para injetáveis em vácuo à saída do gerador (usando um tubo, conector e agulha) durante um minuto. Nesse caso, o botão verde do gerador tem de estar na posição de eluição/*standby*. Esta operação terminará a drenagem. O conteúdo do frasco para injetáveis pode ser utilizado, se tal ocorrer de imediato. Caso contrário, tem de ser eliminado.

Rendimento da eluição do Galliad

A atividade indicada no rótulo do gerador Galliad é expressa em ^{68}Ge disponível na data da calibração (12:00 CET). A atividade de ^{68}Ga disponível depende da atividade de ^{68}Ge no momento da eluição e do tempo decorrido desde a eluição anterior.

Um gerador Galliad totalmente em equilíbrio tem um rendimento de mais de 55% de ^{68}Ga .

O rendimento efetivo diminui com o decaimento do nuclídeo pai, o ^{68}Ge , ao longo do tempo. Por exemplo, após 9 meses de decaimento (39 semanas), o ^{68}Ge estará reduzido em 50% (ver Tabela 6).

Tabela 6: Tabela de decaimento do ^{68}Ge

Tempo decorrido em semanas	Fator de decaimento	Tempo decorrido em semanas	Fator de decaimento
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

Após a eluição do gerador Galliad, o ^{68}Ga acumula-se devido ao decaimento contínuo do ^{68}Ge pai. O gerador requer pelo menos 7 horas para atingir o rendimento quase completo após a eluição. Contudo, na prática, também é possível eluir o gerador 3 horas após a eluição.

A Tabela 7 mostra o fator de acumulação da atividade de ^{68}Ga que pode ser eluída, entre 0 e 410 minutos após a eluição anterior.

Tabela 7: Fatores de acumulação do ^{68}Ga

Tempo decorrido em minutos	Fator de acumulação	Tempo decorrido em minutos	Fator de acumulação
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

Exemplos

Um gerador de 1,85 GBq tem 12 semanas. De acordo com a Tabela 6, a atividade de ^{68}Ge na coluna pode ser calculada da seguinte forma:

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

Em equilíbrio total, a atividade de ^{68}Ga na coluna é também 1,499 GBq.

O gerador é eluído e a atividade de ^{68}Ga recolhida é de 1,049 GBq, o que corresponde a um rendimento típico de 70%.

O mesmo gerador é eluído 4 horas mais tarde. As 7 horas necessárias para atingir o equilíbrio de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ainda não decorreram, e a atividade de ^{68}Ga acumulada na coluna pode ser calculada segundo a Tabela 7 da seguinte forma:

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

Com um rendimento típico de 70% de ^{68}Ga , a atividade recolhida seria:

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

Nota:

A atividade de ^{68}Ga no eluato pode ser medida para verificar a qualidade relativamente à identidade e ao conteúdo. A atividade deve ser medida imediatamente após a eluição, mas também pode ser medida até 5 períodos de semivida após a eluição.

Devido à curta semivida do ^{68}Ga (67,71 minutos), o tempo decorrido entre a eluição e a medição da atividade tem de ser corrigido em função do decaimento para determinar o rendimento real no momento da eluição usando a tabela de decaimento do ^{68}Ga , a Tabela 8.

Exemplo

Um novo gerador de 1,85 GBq é eluído. A atividade do ^{68}Ga medida 10 minutos após a eluição foi de 1,169 GBq.

O rendimento no momento da eluição pode ser obtido dividindo a atividade medida pelo fator de decaimento correspondente ao tempo decorrido indicado na Tabela 8:

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

Isto corresponde a um rendimento de ^{68}Ga de 70% no momento da eluição:

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

Tabela 8: Tabela de decaimento do ^{68}Ga

Tempo decorrido em minutos	Fator de decaimento	Tempo decorrido em minutos	Fator de decaimento
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

Controlo de qualidade

A limpeza, o pH (≤ 2) e a radioatividade da solução têm de ser verificados antes da radiomarcagem.

Contaminação de ^{68}Ge

Com cada eluição é levada da coluna uma pequena quantidade de ^{68}Ge . A contaminação de ^{68}Ge é expressa em função da percentagem de atividade total de ^{68}Ga eluída da coluna, corrigida em função do decaimento. Esta contaminação não é superior a 0,001% da atividade de ^{68}Ga eluída. Quando utilizado conforme as instruções acima, a contaminação permanece abaixo dos 0,001% em toda a vida útil do gerador (12 meses). Para analisar a contaminação de ^{68}Ge , devem comparar-se os níveis de atividade de ^{68}Ga com o de ^{68}Ge no eluato. Para mais informações, consulte a monografia 2464 da Farmacopeia Europeia.

Aviso: A contaminação de ^{68}Ge pode aumentar para níveis superiores a 0,001% se o gerador não for eluído durante mais de 72 horas. Se o gerador não tiver sido usado durante 72 ou mais horas, deve ser pré-eluído (uma eluição eliminada). Se o gerador não tiver sido eluído há mais de um mês, serão feitas e eliminadas três eluições e o primeiro eluato destinado a radiomarcagem deve ser extraído nas 24 horas seguintes.