

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Galliad 0,74–1,85 GBq radionuklidni generator

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Radionuklidni generator vsebuje germanij (^{68}Ge) kot materinski nuklid, ki razpade v hčerinski nuklid galij (^{68}Ga).

Generator, ki se uporablja za proizvodnjo ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) iz germanija (^{68}Ge), je brez raztopine, ki vsebuje prenašalce (nosilne molekule za pripravo radioaktivnega sledila). Skupna radioaktivnost germanija (^{68}Ge) in nečistot, ki oddajajo žarke gama, ni večja od 0,001 %.

Zdravilo Galliad 0,74–1,85 GBq radionuklidni generator je sistem za elucijo raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida za radiooznačevanje v skladu z Evropsko farmakopejo 2464. Ta raztopina se eluira iz kolone, na kateri je fiksiran materinski nuklid germanij (^{68}Ge), ki je nuklid prednik galija (^{68}Ga). Sistem je zaščiten. Fizikalne lastnosti materinskih in hčerinskih nuklidov so povzete v preglednici 1.

Preglednica 1: Fizikalne lastnosti ^{68}Ge in ^{68}Ga

	Fizikalne lastnosti	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Razpolovna doba	270,95 dneva	67,71 minute
Vrsta razpada	Zajetje elektronov	Pozitronska emisija
Rentgenski žarki	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 %)
Gama žarki		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 plus žarki		Energija Največja energija 352,60 keV 821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV 1899,01 keV (87,94 %)
Podatki so pridobljeni iz spletne aplikacije NuDat (www.nndc.bnl.gov).		

1,1 ml eluata zdravila Galliad vsebuje potencialno največ 1850 MBq ^{68}Ga in 18,5 kBq ^{68}Ge (0,001-% preboj). To ustreza 1,2 ng ^{68}Ga – galija in 0,07 ng ^{68}Ge – germanija.

Količina raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida za radiooznačevanje po Evropski farmakopeji, ki se lahko eluira iz generatorja, je odvisna od količine prisotnega germanijevega (^{68}Ge) klorida in časa, ki je pretekel od prejšnje elucije. Če sta materinski in hčerinski nuklid v ravnovesju, se lahko eluira

več kot 60 % prisotnega galijevega (^{68}Ga) klorida. Eluira se fiksni volumen 1,1 ml raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida.

Preglednica 2 vsebuje povzetek aktivnosti generatorja in aktivnosti, pridobljenih z elucijo, na začetku in koncu roka uporabnosti.

Preglednica 2: Aktivnosti generatorja in aktivnosti, pridobljene z elucijo

Jakost	Aktivnost v generatorju na začetku roka uporabnosti	Aktivnost v generatorju na koncu roka uporabnosti	Eluirana aktivnost na začetku roka uporabnosti*	Eluirana aktivnost na koncu roka uporabnosti*
0,74 GBq	0,74 GBq $\pm$ 10 %	0,3 GBq $\pm$ 10 %	NMK 0,41 GBq	NMK 0,16 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq $\pm$ 10 %	0,4 GBq $\pm$ 10 %	NMK 0,61 GBq	NMK 0,22 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq $\pm$ 10 %	0,6 GBq $\pm$ 10 %	NMK 0,81 GBq	NMK 0,32 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq $\pm$ 10 %	0,7 GBq $\pm$ 10 %	NMK 1,02 GBq	NMK 0,40 GBq

NMK = ne manj kot

* v ravnovesju

Podrobnejša pojasnila in primeri aktivnosti, pridobljenih z elucijo, v različnih časovnih točkah, so navedeni v poglavju 12.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

radionuklidni generator

Generator ima podobo plastičnega ohišja z izhodno odprtino in gumbom. Raztopina za elucijo je vključena v plastičnem ohišju. Eluat se lahko odzame na izhodni odprtini ali pa se odvaja skozi nameščeno cevko neposredno v napravo za sintezo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

To zdravilo ni namenjeno neposredni uporabi pri bolnikih.

Eluat iz radionuklidnega generatorja (raztopina galijevega (^{68}Ga) klorida) je indiciran za *in vitro* radiooznačevanje različnih kompletov za pripravo radiofarmaka, razvitih in odobrenih za radiooznačevanje s tovrstno raztopino, ki se uporabljajo za slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET - Positron Emission Tomography).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo je za uporabo samo v za to namenjenih oddelkih za nuklearno medicino, z njim pa smejo delati samo specialisti, ki imajo izkušnje z *in vitro* radiooznačevanjem (označevanjem z radioaktivnimi izotopi).

Odmerjanje

Količina eluata (raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida), ki je potrebna za radiooznačevanje, in količina kasneje uporabljenega zdravila, označenega z ^{68}Ga , je odvisna od zdravila, ki se ga bo radiooznačilo in njegove predvidene uporabe. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radiooznačeno.

Ena elucija ustreza fiksному volumnu 1,1 ml.

Pediatrična populacija

Za več informacij o uporabi pri pediatrični populaciji glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, označenega z ^{68}Ga .

Način uporabe

Raztopina galijevega (^{68}Ga) klorida ni namenjena neposredni uporabi pri bolnikih, temveč se uporablja za *in vitro* radiooznačevanje različnih kompletov za pripravo radiofarmaka. Upoštevati je treba pot uporabe končnega zdravila.

Za navodila glede priprave zdravila ob času uporabe glejte poglavje 12.

4.3 Kontraindikacije

Raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida ne dajajte neposredno bolniku.

Uporaba zdravil, označenih z ^{68}Ga , je kontraindicirana v primeru preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Za informacije o kontraindikacijah posameznih zdravil, označenih z ^{68}Ga , pripravljenih z radiooznačevanjem z raztopino galijevega (^{68}Ga) klorida, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodila za uporabo posameznega zdravila, ki bo radiooznačeno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida ni dovoljeno dajati neposredno bolniku, temveč se uporablja za *in vitro* radiooznačevanje različnih kompletov za pripravo radiofarmaka.

Individualna utemeljitev razmerja med tveganji in koristmi

Za vsakega bolnika je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetnimi koristmi.

Uporabljen aktivnost mora biti v vsakem primeru najmanjša možna (ALARA - As Low As Reasonably Achievable), za doseg potrebnega učinka.

Splošna opozorila

Za informacije o posebnih opozorilih in posebnih previdnostnih ukrepih pri uporabi zdravil, označenih z ^{68}Ga , glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida z drugimi zdravili niso izvedli, ker se uporablja za radiooznačevanje zdravil.

Za informacije o medsebojnem delovanju, povezanem z uporabo zdravil, označenih z ^{68}Ga , glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje uporaba radiofarmakov pri ženski v rodni dobi, je pomembno, da se predhodno ugotovi, ali je noseča. Vsako žensko, ki ji je izostala menstruacija, je treba obravnavati kot nosečo, dokler ni dokazano nasprotno.

V primeru dvoma o morebitni nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če ima zelo neredno menstruacijo ipd.) je treba bolnici ponuditi druge tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo).

Nosečnost

Pri radionuklidnih postopkih izvedenih pri nosečnicah prejme določeno dozo sevanja tudi plod. Med nosečnostjo se sme zato opraviti le nujne preiskave, kadar je verjetna korist veliko večja od tveganja za mater in plod.

Dojenje

Pred uporabo radiofarmaka pri doječi materi je treba razmisliti, ali je možno preiskavo odložiti, dokler mati ne preneha z dojenjem. Če je uporaba nujna, je treba dojenje prekiniti za 12 ur po prejemu radiofarmaka, izločeno mleko pa zavreči.

Dodatne informacije o uporabi zdravila, označenega z ^{68}Ga , med nosečnostjo in dojenjem se nahajajo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

Plodnost

Dodatne informacije o uporabi zdravila, označenega z ^{68}Ga , ki so povezane s plodnostjo, se nahajajo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev po uporabi zdravil, označenih z ^{68}Ga , je opisan v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

4.8 Neželeni učinki

Možne neželene reakcije po uporabi zdravila, označenega z ^{68}Ga , so odvisne od posameznega uporabljenega zdravila. Te informacije so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Nenamerna uporaba eluata, ki vsebuje 0,1 mol/l klorovodikovo kislino, lahko povzroči lokalno draženje ven in v primeru paravenskega vbrizgavanja nekrozo tkiva. Kateter ali prizadeto območje je treba izprati z izotonično fiziološko raztopino.

Po nenamerni uporabi eluata ni pričakovati toksičnih učinkov prostega ^{68}Ga . Uporabljeni prosti ^{68}Ga v kratkem času skoraj popolnoma razpade v neaktivni ^{68}Zn (97 % ga razpade v 6 urah). V tem času se ^{68}Ga koncentrira predvsem v krvi/plazmi (vezan na transferin) in urinu. Bolnika je treba hidrirati, da se poveča izločanje ^{68}Ga , priporočljiva sta forsirana diureza in pogosto praznjenje mehurja.

Dozo sevanja, ki jo prejme človek, je mogoče oceniti na podlagi informacij navedenih v poglavju 11.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi radiodiagnostiki, oznaka ATC: V09X

Farmakodinamične lastnosti zdravil označenih z ^{68}Ga , pripravljenih z radiooznačevanjem z zdravilom Galliad pred dajanjem, so odvisne od vrste zdravila, ki bo označeno. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radiooznačeno.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Galliad za vse podskupine pediatrične populacije, na podlagi pomanjkanja opazne terapevtske koristi v primerjavi z obstoječimi zdravljenji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Ta opustitev pa ne velja za diagnostično ali terapevtsko uporabo zdravila, kadar je le-ta povezana z uporabo raztopine s prenašalci.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Raztopina galijevega (^{68}Ga) klorida ni namenjena neposredni uporabi pri bolnikih, temveč se uporablja za *in vitro* radiooznačevanje različnih kompletov za pripravo radiofarmaka. Zato so farmakokinetične lastnosti zdravil, označenih z ^{68}Ga , odvisne od vrste zdravila, ki bo radiooznačeno.

Čeprav raztopina galijevega (^{68}Ga) klorida ni namenjena za neposredno uporabo pri bolnikih, so njene farmakokinetične lastnosti raziskali pri podganah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti zdravil označenih z ^{68}Ga , ki so pred dajanjem pripravljena z radiooznačevanjem z raztopino galijevega (^{68}Ga) klorida, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radiooznačeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- matriks kolone: titanov dioksid
- integrirani eluent: sterilna klorovodikova kislina 0,1 mol/l

6.2 Inkompatibilnosti

Radiooznačevanje prenašalcev z galijevim (^{68}Ga) kloridom je zelo občutljivo na prisotnost kovinskih nečistot v sledovih.

Pomembno je, da se vsa steklenina, igle za brizge itd., ki se uporabljajo za pripravo radiooznačenega zdravila, temeljito očistijo, da se zagotovi odsotnost tovrstnih kovinskih nečistot v sledovih. Za čim večje zmanjšanje vsebnosti kovinskih nečistot v sledovih je treba uporabljati samo igle za brizge z dokazano odpornostjo proti razredčeni kislini.

Priporočljivo je, da se za zaprtje vakuumске vial za elucijo ne uporabljajo neprevlečeni klorobutilni zamaški, saj lahko vsebujejo precejšnje količine cinka, ki se ekstrahirajo s kislim eluatom. Na splošno je priporočljivo, da se, če so na voljo, uporabijo vial, ki so priložene neradioaktivnemu sledilu, ki ga je treba označiti, ali vial iz materiala, ki je enak ali enakovreden tistemu, ki je dobavljen v začetnem kompletu skupaj z generatorjem (glejte poglavje 6.5 »Dodatki, priloženi generatorju«).

6.3 Rok uporabnosti

Radionuklidni generator: 12 mesecev od datuma kalibracije.
Datum kalibracije in rok uporabnosti sta navedena na nalepki.
Eluat galijevega (^{68}Ga) klorida: po eluciji eluat uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Radionuklidni generator: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti skladno z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kolona je sestavljena iz materiala PEEK (polieter eter keton), in je prek priključkov v slogu HPLC priključena na dovodne in odvodne linije (cevke) iz materiala PEEK. Dovodna linija je povezana z vsebnikom eluenta (iz PE/EVOH) prek dozirnega sistema (iz PE/EVA/PVC/PC/PTFE) in linije tipa C-Flex, medtem ko je odvodna linija povezana preko priključka, ki poteka skozi zunanje ohišje generatorja Galliad.

Kolona se nahaja v sklopu zaščite pred sevanjem (Pb, W). Sklop zaščite in vsebnik za eluent sta zavarovana s plastično zunanjo škatlo.

Dodatki, priloženi generatorju

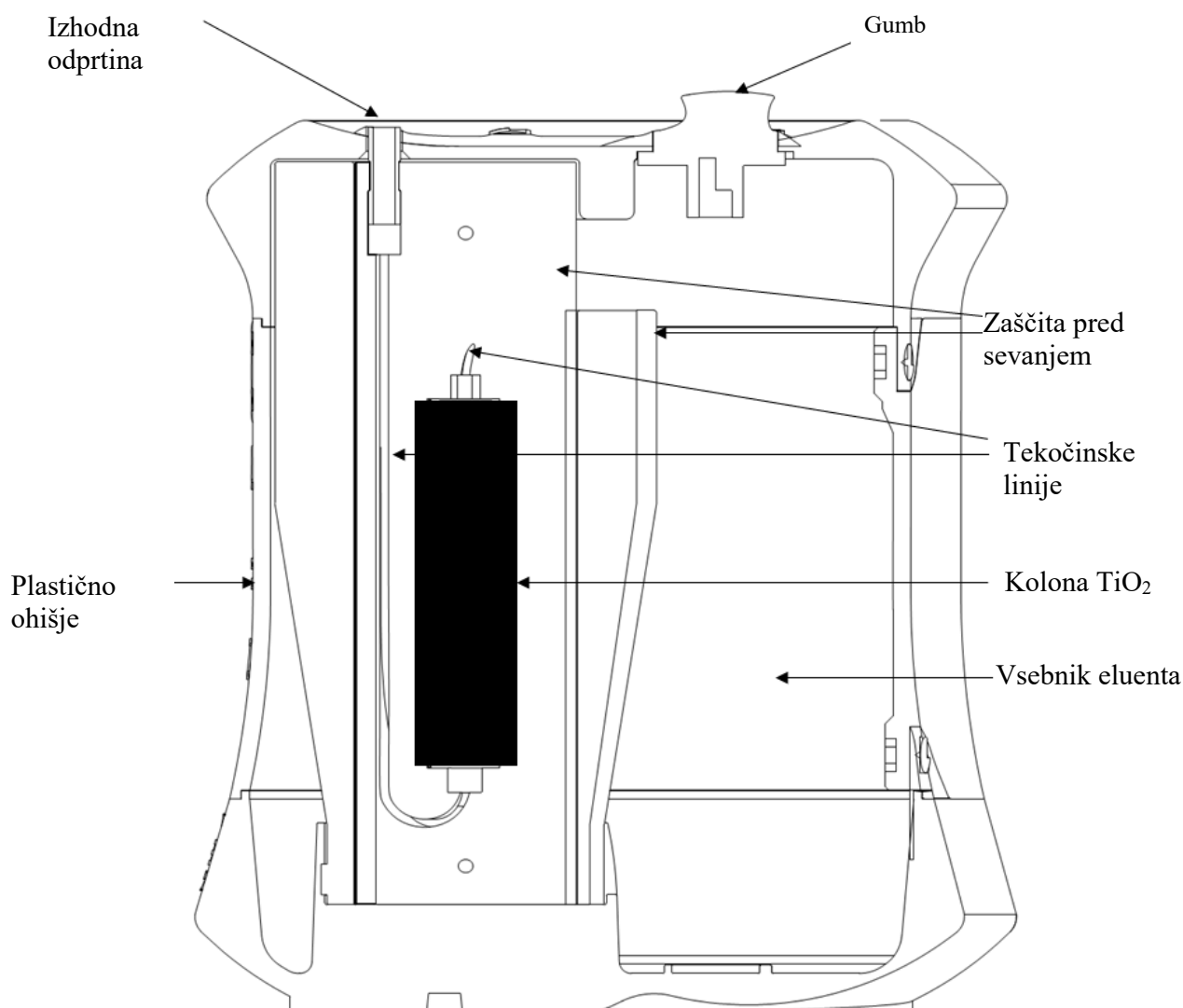
5 × 10 ml sterilna vakuumška viala, ref. SVV-10A (Huayi)

5 × sterilna cevka, ref. 1155.03 ali 1155.05 (Vygon)
 5 × sterilna igla 0,8 × 16 mm 21 G 5/8'', ref. AN*2116R1 (Terumo)
 5 × moški-moški priključek tipa Luer-Lock, ref. 893.00 (Vygon)

Velikosti pakiranj:

Radionuklidni generatorji so na datum kalibracije dobavljeni z naslednjimi vrednostmi aktivnosti ^{68}Ge : 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq. Integrirani volumen eluenta (610 ml) omogoča 450 elucij.

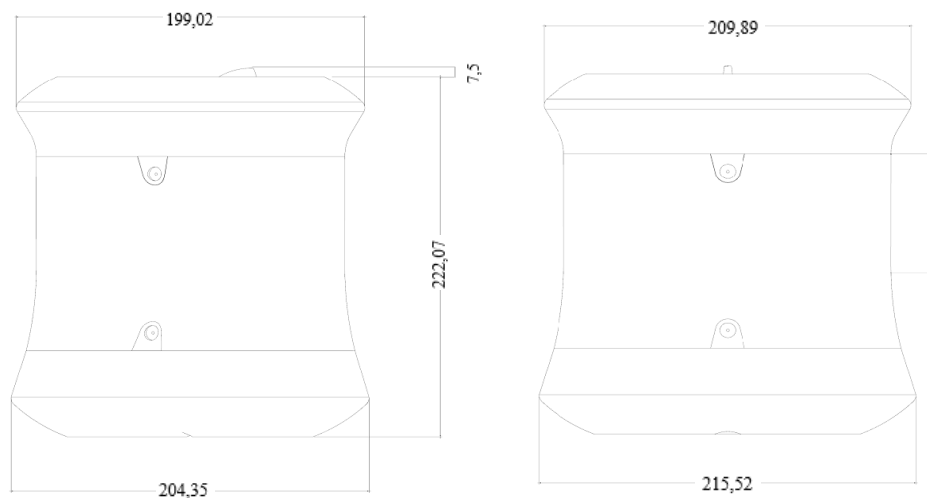
Prerez radionuklidnega generatorja Galliad



3D prikaz radionuklidnega generatorja Galliad



Velikost (mm)



Teža: približno 16,5 kg

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake lahko sprejmejo, uporabljajo in dajejo le pooblašene osebe v temu namenjenem kliničnem okolju. Prevoz, shranjevanje, uporaba, prenos in odstranjevanje radiofarmakov so urejeni s predpisi in/ali ustreznimi dovoljenji pristojnih uradnih organizacij.

Radiofarmake je treba pripravljati v skladu z zahtevami za radiološko varnost in farmacevtsko kakovost. Uporabljati je treba ustrezne aseptične previdnostne ukrepe.

Generatorja ne smete zaradi nobenega razloga razstavljati, saj se lahko pri tem poškodujejo notranje komponente, kar lahko povzroči uhajanje radioaktivnih snovi. Poleg tega bo razstavljanje ohišja izpostavilo svinčeno zaščito uporabniku.

Postopke uporabe je treba izvesti tako, da se tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja kar najbolj zmanjša. Obvezna je ustrezna zaščita.

Pri dajanju radiofarmakov nastane tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd., zato je treba upoštevati ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Generatorje s pretečenim rokom uporabnosti je treba vrniti IRE-ELiT. Pred vrnitvijo je treba oceniti preostalo aktivnost generatorja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IRE ELiT
Avenue de l'Espérance
B-6220 Fleurus
Belgija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03232/001

9. DATUM PRIDOBITVE

Datum prve odobritve: 27.8.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 4. 2025

11. DOZIMETRIJA

Doza sevanja, ki jo prejmejo različni organi po intravenskem dajanju zdravila, označenega z ^{68}Ga , je odvisna od specifičnega zdravila, ki bo radiooznačeno. Informacije o radiacijski dozimetriji, vsakega posameznega zdravila po radiooznačevanju in dajanju tega zdravila, bodo na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila za posamezno zdravilo.

Spodnji preglednici dozimetrije 3 in 4 sta predstavljeni za oceno prispevka nekonjugiranega ^{68}Ga k dozi sevanja po dajanju zdravila označenega z ^{68}Ga , ali v primeru nenamernega intravenskega injiciranja raztopine galijevega (^{68}Ga) klorida.

Ocene dozimetrije so temeljile na študiji porazdelitve pri podganah, izračuni pa so bili opravljeni z uporabo programske kode OLINDA – Organ Level Internal Dose Assessment. Časovne točke za meritve so bile 5 minut, 30 minut, 60 minut, 120 minut, 180 minut in 360 minut.

Preglednica 3: Absorbirana doza na enoto aplicirane aktivnosti – nenamerno dajanje pri ženskah

Absorbirana doza na enoto aplicirane radioaktivnosti (mGy/MBq)						
Organ	Odrasli (57 kg)	15 let (50 kg)	10 let (30 kg)	5 let (17 kg)	1 leto (10 kg)	Novorojenček (5 kg)
Nadledvični žlezi	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Možgani	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Dojke	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Stena žolčnika	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Stena spodnjega debelega	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Tanko črevo	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Stena želodca	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Stena zgornjega debelega	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Srčna stena	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Ledvice	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Jetra	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Pljuča	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Mišice	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Jajčniki	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Trebušna slinavka	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Rdeči kostni mozeg	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Osteogene celice	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Koža	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Vranica	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Priželjc	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Ščitnica	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Stena sečnega mehurja	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Maternica	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Celotno telo	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Preglednica 4: Absorbirana doza na enoto aplicirane aktivnosti – nenamerno dajanje pri moških

Absorbirana doza na enoto aplicirane radioaktivnosti (mGy/MBq)						
Organ	Odrasli (70 kg)	15 let (50 kg)	10 let (30 kg)	5 let (17 kg)	1 leto (10 kg)	Novorojenček (5 kg)
Nadledvični žlezi	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Možgani	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Dojke	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Stena žolčnika	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Stena spodnjega debelega črevesa	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Tanko črevo	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Stena želodca	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Stena zgornjega debelega črevesa	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Srčna stena	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Ledvice	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Jetra	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Pljuča	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Mišice	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Trebušna slinavka	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Rdeči kostni mozeg	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Osteogene celice	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Koža	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Vranica	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Testisi	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Priželjci	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Ščitnica	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Stena sečnega mehurja	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Celotno telo	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

Efektivna doza, ki jo posledično prejmejo bolniki pri katerih je prišlo do nenamernega intravenskega injiciranja aktivnosti 250 MBq, znaša 12,1 mSv za 57-kilogramsko odraslo žensko in 8,45 mSv za 70-kilogramskega odraslega moškega.

Podatki o dozi sevanja, ki jo prejmejo bolniki pri katerih so uporabili galijev (^{68}Ga) citrat, navedeni v spodnji preglednici 5, so iz ICRP 53 in se lahko uporabijo za oceno porazdelitve po nenamerni uporabi nevezanega galija (^{68}Ga) iz eluata pridobljenega iz generatorja, čeprav so bili podatki pridobljeni z uporabo druge soli.

Preglednica 5: Absorbirana doza na enoto aktivnosti pri nenamernem dajanju galijevega (^{68}Ga) citrata

Absorbirana doza na enoto radioaktivnosti pri dajanju galijevega ^{68}Ga citrata (mGy/MBq)					
Organ	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvični žlezi	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Površina kosti	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Dojke	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Stena spodnjega debelega črevesa (LLI)	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Tanko črevo	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Stena želodca	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Stena zgornjega debelega črevesa (ULI)	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Ledvice	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Jetra	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Pljuča	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Trebušna slinavka	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Rdeči kostni mozeg	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Vranica	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testisi	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Ščitnica	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Stena sečnega mehurja	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Drugo tkivo	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Izpostavljenost zunanjemu sevanju

Povprečno površinsko ali kontaktno sevanje radionuklidnega generatorja ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) je manjše od 0,054 $\mu\text{Sv/h}$ na MBq ^{68}Ge . Generator z 1,85 GBq bo na primer dosegel največjo povprečno hitrost doze površinskega sevanja 100 $\mu\text{Sv/h}$. Na splošno je priporočljivo, da je generator shranjen v dodatni zaščiti, da se čim bolj zmanjša doza, ki jo prejme osebe, ki upravlja z generatorjem.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Elucijo generatorja se mora opraviti v prostorih, ki ustrezajo nacionalnim predpisom o varnosti uporabe radioaktivnih snovi.

Elucijo je treba izvesti v aseptičnih pogojih.

Razpakiranje generatorja

1. Preverite transportno ohišje glede morebitnih poškodb, ki bi lahko nastale med prevozom. Če je poškodovano, na poškodovanem območju opravite meritve površinske kontaminacije s sevanjem, s testom z brisanjem. Če aktivnost preseže 40 bekerelov na 100 cm^2 , obvestite odgovorno osebo za varstvo pred sevanjem.
2. Preden odprete ohišje, si oglejte oznake s puščicami in se prepričajte, da je transportna škatla **pravilno obrnjena**. Prepričajte se, da varnostni pečati niso poškodovani. Nato prerežite pečate

in odprite vsa vzvodna zapirala. Odstranite zgornji del transportnega ohišja v navpični smeri. Iz spodnjega dela transportnega ohišja odstranite majhne odstranljive penaste obloge, da lahko izvlečete generator.

3. Previdno odstranite generator. Opravite meritve glede prisotnosti sevanja.

POZOR: Nevarnost padca: Generator Galliad tehta približno 16,5 kg. Da bi se izognili morebitnim poškodbam, ga primite previdno in čvrsto. Če generator pade ali če se poškodbe pri prevozu razširijo na notranje transportno ohišje, preverite, ali pušča, in opravite meritve površinske kontaminacije generatorja s sevanjem, s testom z brisanjem.

4. Izvedite test z brisanjem vstavkov v škatli in zunanje površine generatorja. Če rezultat preseže 40 bekerelov na 100 cm², obvestite odgovorno osebo za varstvo pred sevanjem.
5. Preverite celotno ohišje, izhodno odprtino ter tesnilo glede poškodb.
6. Ne odstranite zamaška odprtine, dokler ne namestite generatorja in tudi dokler ta ni pripravljen za elucijo.

Optimalna postavitev:

1. Generator mora vedno stati v navpičnem položaju tako, da je zeleni gumb za upravljanje na vrhu.
2. Pri namestitvi radionuklidnega generatorja Galliad v končni položaj, tj. povezan z napravo za sintezo ali nameščen za ročno elucijo, je priporočljivo, da je odvodna linija čim krajša (največ 50 cm), saj lahko dolžina te cevke vpliva na pridobljeni izkoristek v sprejemni/reakcijski viali.
3. Priporoča se lokalna zaščita (zlasti pri izvajanju elucije), obvezna pa je uporaba osebne varovalne opreme, ki vključuje zaščito za oči in roke.

Priprava:

1. **Pri uporabi generatorja se mora uporabiti aseptično delovno tehniko, zlasti pri rokovanju s priključkom za elucijo. To je ključnega pomena za ohranjanje sterilnosti.**

Pritrjevanje cevk ter igel za elucijo pri eluciji generatorja in druga opravila, pri katerih so notranje površine generatorja morda izpostavljene okolju, je treba izvajati z uporabo aseptične tehnike v ustrezno čistem okolju v skladu z veljavnimi nacionalnimi zahtevami. Še zlasti sta obvezna uporaba rokavic in sterilno čiščenje vial pred uporabo. Če je treba vialo odpreti in zapreti, je treba zamašek postaviti na mizo tako, da je narobe obrnjen.

2. Z roko odvijte zamašek s priključka Luer Lock (slika 1).



Slika 1

3. Ročno priključite **sterilno cevko** (podaljšano linijo) na priključek Luer Lock (slika 2). *Na primer, izdelek številka 1155.03 ali 1155.05 proizvajalca Vygon je primeren. Primerne so tudi druge sterilne polietilenske cevke, namenjene za parenteralno uporabo, če volumen notranje prostornine cevke ni večji od 1 ml.*



Slika 2

4. A. Pri uporabi z napravo za sintezo drugi konec cevke priključite na napravo za sintezo. Izogibajte se močnemu upogibanju ali stiskanju linije oz. cevke.
- B. V primeru ročnega eluiranja priključite sterilno iglo na drugi konec cevke z moškim-moškim Luer Lock priključkom (slika 3). Izogibajte se močnemu upogibanju ali stiskanju linije.

*Primerna sta na primer izdelek številka AN*2116R1 0,8 × 16 mm 21G 5/8 proizvajalca Terumo in izdelek številka 893.00 proizvajalca Vygon. Primerne so tudi druge sterilne polietilenske cevke, namenjene za parenteralno uporabo, če volumen notranje prostornine cevke ni večji od 1 ml.*



Slika 3

5. Generator Galliad je sedaj pripravljen za uporabo.

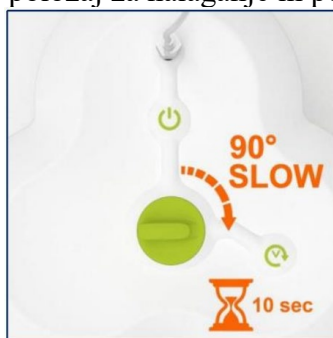
Elucija:

1. Pripravite dodatne potrebne materiale:
- Osebna varovalna oprema: elucije je treba izvajati z zaščito za oči in roke ter v ustreznem laboratorijskem oblačilu.
 - Zaščitena sprejemna vakuumsko sterilna 10-ml viala v primeru ročne elucije. Izogibajte se uporabi neprevlečenih klorobutilnih zamaškov, saj lahko vsebujejo precejšnje količine cinka, ki se ekstrahirajo s kislim eluatom. Na splošno je priporočljivo, da se, če so na voljo, uporabijo viala, ki so priložene neradioaktivnemu sledilu/prenašalcu, ki ga je treba označiti, ali material, ki je enak ali enakovreden tistemu, ki je dobavljen v začetnem kompletu skupaj z generatorjem. Ti dodatki so:

- 5 × 10 ml sterilna vakuumška viala, ref. SVV-10A (Huayi)
- 5 × sterilna cevka, ref. 1155.03 ali 1155.05 (Vygon)
- 5 × sterilna igla 0,8 × 16 mm 21 G 5/8", ref. AN*2116R1 (Terumo)
- 5 × moški-moški priključek Luer Lock, ref. 893.00 (Vygon)
- V primeru uporabe avtomatiziranega modula za radiosintezo je priporočljivo, da se med moški-moški priključek Luer Lock in napravo za avtomatizirano radiosintezo vstavi sterilni protipovratni ventil za enkratno uporabo. *Primeren je na primer izdelek številka MX745-01 proizvajalca Smiths Medical.*

2. Med postopkom sestavljanja se mora uporabiti aseptično delovno tehniko, zlasti pri rokovanju s priključki. To je ključnega pomena za ohranjanje sterilnosti.

3. Zeleni gumb obrnite za 90° v položaj za nalaganje in počakajte vsaj 10 sekund (slika 4).



Slika 4

4. Nato gumb obrnite nazaj za 90° v začetni položaj (slika 5).



Slika 5

5. Generator je tako pripravljen za elucijo, bodisi ročno bodisi z modulom za sintezo. V slednjem primeru pojdite neposredno na korak 8, potem ko modul za sintezo opravi radiooznačevanje.
6. Odstranite pokrovček z igle in hitro vbodite navpično točno v sredino septuma zaščitene sterilne vakuumške viala za elucijo (slika 6). Počakajte vsaj 3 minute, da se izvede elucija (eluira se fiksni volumen 1,1 ml) in zrak izprazni linijo. Uporabite lokalno zaščito ali sredstva za zaščito pred sevanjem, saj se aktivnost prenese iz generatorja v vialo. Raztopino pomerite s kalibriranim kalibratorjem doze, da določite izkoristek. Izmerjeno aktivnost popravite glede na razpad na začetni čas elucije.

POZOR: Primerne so sterilne vakuumške viala s prostornino 10 ml, vendar se je priporočljivo izogniti stiku eluata z neprevlečenimi zamaški iz halobutilne gume, saj lahko vsebujejo večje količine cinka, ki bi lahko preprečile nadaljnji korak radiooznačevanja.

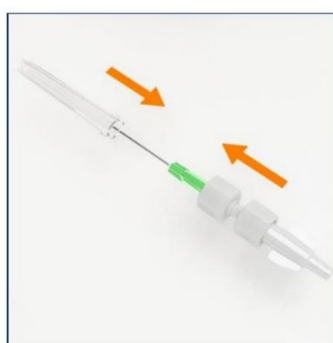


Slika 6

7. Odstranite iglo iz vial in namestite pokrovček nazaj na iglo (sliki 7 in 8).



Slika 7



Slika 8

8. Ročno snemite cevko s priključka Luer Lock in **namestite zamašek**, da zatesnite izhod generatorja (sliki 9 in 10).



Slika 9

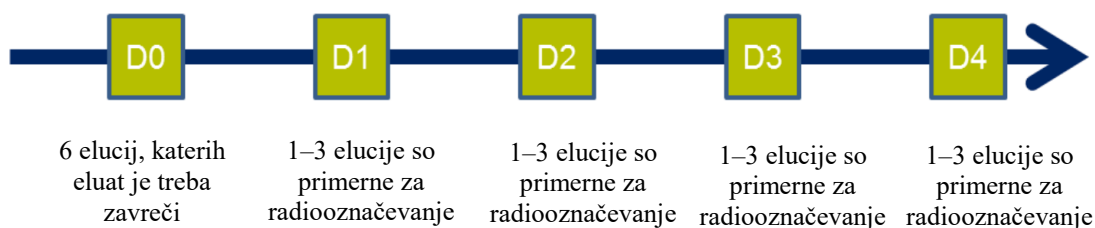


Slika 10

POMEMBNO: Če gumb ni bil obrnjen nazaj v položaj za elucijo, potem ko je bil v položaju za nalaganje več kot 6 ur, je treba eluat zavreči.

Prva uporaba generatorja:

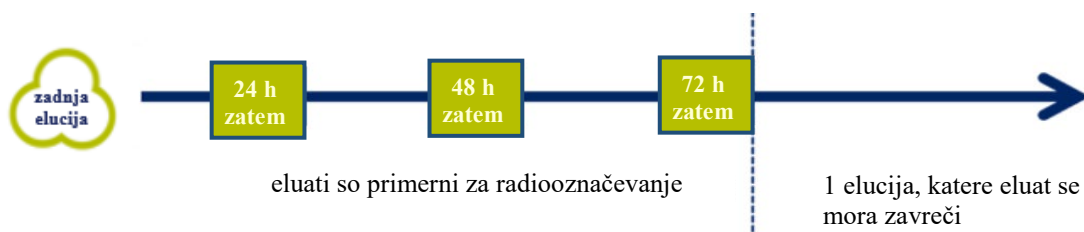
POMEMBNO: Ob prvi uporabi generatorja **morate enkrat izvesti postopek kondicioniranja** pred uporabo za radiooznačevanje. Postopek je sestavljen iz **šestih zaporednih elucij, katerih eluat se zavrže, ki jih je treba izvesti v 24 urah**. Te elucije se lahko po želji izvedejo zapored (neposredno druga za drugo). Nato so naslednji eluati iz generatorja primerni za radiooznačevanje, če izvirajo iz elucije, opravljene v 24 urah od zadnje elucije. **Ti pogoji veljajo samo za prve eluate, namenjene za radiooznačevanje v prvih štirih dneh (tj. običajno le v prvem tednu uporabe generatorja).**



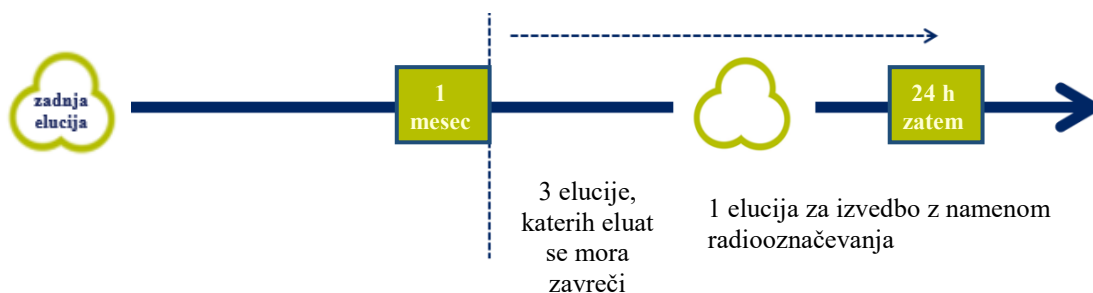
Priporočljivo je, da po prvih 6 elucijah za kondicioniranje, katerih eluat je treba zavreči, testirate eluat za preboj ^{68}Ge s primerjavo ravni aktivnosti ^{68}Ga in ^{68}Ge . Za dodatne podrobnosti o metodi glejte Evropsko farmakopejo, monografijo št. 2464. Preboj je treba testirati ob začetku delovanja generatorja (po predvidenih 6 elucijah za kondicioniranje) in po šestih mesecih uporabe.

Kontinuirana rutinska elucija:

V roku uporabnosti generatorja so vsi eluati primerni za neposredno radiooznačevanje, če je bila predhodna elucija opravljena v **zadnjih 72 urah**. Če je predvideno radiooznačevanje in na generatorju ni bila opravljena elucija v tem časovnem intervalu, je priporočljivo predhodno izvesti eno elucijo, katere eluat se zavrže.



Če se na generatorju ne opravi elucije **več kot en mesec**, je treba opraviti tri zaporedne elucije in **eluata le-teh zavreči**, prvi naslednji eluat, namenjen za radiooznačevanje, pa je treba nato ekstrahirati v naslednjih 24 urah.



Raztopina, pridobljena z elucijo, je bistra, sterilna in brezbarvna raztopina galijevega (^{68}Ga) klorida s pH med 0,5 in 2,0 ter radiokemično čistostjo več kot 95 %. Pred uporabo preverite bistrost eluata in ga zavržite, če raztopina ni bistra.

POMEMBNO: Če kolona ni bila popolnoma izpraznjena (npr. zaradi nezadovoljivega vakuuma v viali), lahko na izhodno odprtino generatorja za eno minuto priključite novo vakuumsko vialo (s cevko, priključkom in iglo). V tem primeru mora biti zeleni gumb na generatorju v položaju za elucijo/pripravljenost. S tem postopkom se zaključi praznjenje. Vsebine nove vialo lahko uporabite, če jo uporabite takoj. V nasprotnem primeru jo je treba zavreči.

Izkoristek elucije za zdravilo Galliad

Aktivnost, navedena na oznaki/nalepki generatorja Galliad, je izražena v ^{68}Ge , ki je na voljo na datum kalibracije (ob 12:00 po srednjeevropskem času (CET)). Razpoložljiva aktivnost ^{68}Ga je odvisna od aktivnosti ^{68}Ge v času elucije in časa, ki je pretekel od prejšnje elucije.

Generator Galliad v popolnem ravnovesju daje izkoristek več kot 55 % ^{68}Ga .

Izhodna vrednost aktivnosti se bo sčasoma zmanjševala z razpadom materinskega ^{68}Ge . Na primer, po 9 mesecih razpadanja (39 tednov) se bo aktivnost ^{68}Ge zmanjšala za 50 % (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Seznam razpada za ^{68}Ge

Pretečeni čas v tednih	Faktor razpada	Pretečeni čas v tednih	Faktor razpada
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

Po eluciji generatorja Galliad bo aktivnost ^{68}Ga naraščala s kontinuiranim razpadom materinskega ^{68}Ge . Generator potrebuje vsaj 7 ur, da doseže skoraj popoln izkoristek potem, ko je bila izvedena prejšnja elucija, vendar je v praksi mogoče izvesti elucijo generatorja tudi po 3 urah.

Preglednica 7 prikazuje faktor naraščanja aktivnosti ^{68}Ga , ki se jo lahko pridobi z elucijo, po času od 0 do 410 minut od prejšnje elucije:

Preglednica 7: Faktorji kopičenja ^{68}Ga

Pretečeni čas v minutah	Faktor kopičenja	Pretečeni čas v minutah	Faktor kopičenja
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

Primeri

A. Generator jakosti 1,85 GBq je star 12 tednov. Glede na preglednico 6 lahko aktivnost ^{68}Ge v koloni izračunamo na naslednji način:

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

V popolnem ravnovesju je aktivnost ^{68}Ga v koloni prav tako 1,499 GBq.

Na generatorju se izvede elucija in zbrana aktivnost ^{68}Ga je 1,049 GBq, kar ustreza tipičnemu 70-% izkoristku.

Na istem generatorju opravimo elucijo 4 ure pozneje. 7 ur, potrebnih za doseganje ravnovesja $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, še ni minilo, zato se aktivnost ^{68}Ga v koloni lahko izračuna v skladu s preglednico 7, kot sledi:

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

Pri tipičnem izkoristku 70 % ^{68}Ga bi bila zbrana aktivnost naslednja:

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

Opomba:

Aktivnost ^{68}Ga v eluatu se lahko izmeri, da se preveri kakovost glede na identiteto in vsebnost. Aktivnost je treba izmeriti takoj po eluciji, lahko pa se meri tudi do 5 razpolovnih dob po eluciji.

Zaradi kratke razpolovne dobe ^{68}Ga , ki je 67,71 minute, je treba čas, ki preteče med elucijo in merjenjem aktivnosti, popraviti glede na razpad, da se določi dejanski izkoristek v času elucije s pomočjo seznama razpada ^{68}Ga ; glejte preglednico 8, spodaj.

Primer

Elucija se opravi na novem generatorju z jakostjo 1,85 GBq. Aktivnost ^{68}Ga , izmerjena 10 minut po eluciji, znaša 1,169 GBq.

Izkoristek v času elucije lahko pridobimo tako, da izmerjeno aktivnost delimo z ustreznim faktorjem pretečenega časa iz preglednice 8:

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

To ustreza izkoristku ^{68}Ga v višini 70 % v času elucije:

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

Preglednica 8: Seznam razpada za ^{68}Ga

Pretečeni čas v minutah	Faktor razpada	Pretečeni čas v minutah	Faktor razpada
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

Kontrola kakovosti

Pred radiooznačevanjem je treba preveriti bistrost in pH (≤ 2) raztopine ter radioaktivnost.

Preboj ^{68}Ge

Z vsako elucijo se iz kolone izpere majhna količina ^{68}Ge . Preboj ^{68}Ge je izražen kot odstotek celotnega ^{68}Ga , ki se pri eluciji izpere iz kolone in je popravljen za razpad. Preboj ^{68}Ge ne presega 0,001 % aktivnosti ^{68}Ga pri eluciji. Če se generator uporablja v skladu z zgornjimi navodili, ostane preboj pod 0,001 % v celotnem roku uporabnosti generatorja (12 mesecev). Za testiranje preboja ^{68}Ge je treba primerjati raven aktivnosti ^{68}Ga in ^{68}Ge v eluatu. Za nadaljnje podrobnosti glejte veljavno različico Evropske farmakopeje, monografijo št. 2464.

Opozorilo: Preboj ^{68}Ge se lahko poveča nad 0,001 %, če na generatorju ni opravljena elucija več kot 72 ur. Če se generator ni uporabljal 72 ur ali več, je treba predhodno na njem izvesti elucijo (1 elucijo, katere eluat se zavrže). Če se na generatorju ne opravi elucije več kot en mesec, je treba izvesti 3 elucije, katerih eluat se zavrže, in prvi naslednji eluat, namenjen za radiooznačevanje, ekstrahirati v naslednjih 24 urah.