

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm 0,74 – 1,85 GBq generatore di radionuclidi

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il generatore di radionuclidi contiene germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ) come nuclide genitore, che decade nel nuclide figlio gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ). Il germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ) usato per la produzione del generatore ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) è *carrier-free*. La radioattività totale dovuta al germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ) e le impurezze che emettono radiazioni gamma non sono superiori allo 0,001%.

Il generatore di radionuclidi Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm 0,74 – 1,85 GBq è un sistema per l'eluzione della soluzione di gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) per la radiomarcatura in conformità alla Ph. Eur. 2464. Questa soluzione viene eluita da una colonna sulla quale è fissato il nuclide germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ), genitore del nuclide gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ). Il sistema è schermato. Le caratteristiche fisiche dei nuclidi genitore e figlio sono riassunte nella tabella 1.

**Tabella 1: Caratteristiche fisiche del germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ) e del gallio ( $^{68}\text{Ga}$ )**

	Caratteristiche fisiche di	
	$^{68}\text{Ge}$	$^{68}\text{Ga}$
Emivita	270,95 giorni	67,71 minuti
Tipo di decadimento fisico	Cattura elettronica	Emissione positronica
Raggi X	9,225 keV (13,1%) 9,252 keV (25,7%) 10,26 keV (1,64%) 10,264 keV (3,2%) 10,366 keV (0,03%)	8,616 keV (1,37%) 8,639 keV (2,69%) 9,57 keV (0,55%)
Raggi gamma		511 keV (178,28%), 578,55 keV (0,03%) 805,83 keV (0,09%), 1.077,34 keV (3,22%) 1.260,97 keV (0,09%) 1.883,16 keV (0,14%)
Beta+		Energia energia max. 352,60 keV 821,71 keV (1,20%) 836,00 keV 1.899,01 keV (87,94%)
Dati ricavati da nudat (www.nndc.bnl.gov)		

5 ml dell'eluato possono contenere al massimo 1850 MBq di  $^{68}\text{Ga}$  e 18,5 kBq di  $^{68}\text{Ge}$  (*breakthrough* nell'eluato pari allo 0,001%), che corrispondono a 1,2 ng di gallio e 0,07 ng di germanio.

La quantità di soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro per la radiomarcatura in conformità alla Ph. Eur. che può essere eluita dal generatore dipende dalla quantità di germanio ( $^{68}\text{Ge}$ ) presente,

dal volume dell'eluente usato (di solito 5 ml) e dal tempo trascorso dall'eluizione precedente. Se i nuclidi genitore e figlio sono in equilibrio, può essere eluito più del 60% del gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) presente.

La tabella 2 riassume l'attività sul generatore e l'attività ottenuta dall'eluizione all'inizio del periodo di validità e alla fine del periodo di validità.

**Tabella 2: Attività sul generatore e attività ottenuta per eluizione**

Attività	Attività all'interno del generatore all'inizio del periodo di validità	Attività all'interno del generatore alla fine del periodo di validità	Attività eluita all'inizio del periodo di validità*	Attività eluita alla fine del periodo di validità*
0,74 GBq	0,74 GBq $\pm$ 10%	0,3 GBq $\pm$ 10%	NLT 0,45 GBq	NLT 0,18 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq $\pm$ 10%	0,4 GBq $\pm$ 10%	NLT 0,67 GBq	NLT 0,24 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq $\pm$ 10%	0,6 GBq $\pm$ 10%	NLT 0,89 GBq	NLT 0,36 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq $\pm$ 10%	0,7 GBq $\pm$ 10%	NLT 1,11 GBq	NLT 0,42 GBq

*NLT (not less than) = non meno di \* in equilibrio*

Indicazioni ed esempi più dettagliati di attività eluibili in vari momenti temporali sono riportati nel paragrafo 12.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Generatore di radionuclidi

Il generatore si presenta sotto forma di una cassetta in acciaio inossidabile, con due maniglie, una porta di entrata e una di uscita. La soluzione per l'eluizione è applicata alla porta di entrata, mentre l'eluato può essere raccolto dalla porta di uscita o introdotto direttamente in un modulo di sintesi.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

L'eluato del generatore di radionuclidi (soluzione di gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ )) è indicato per la marcatura *in vitro* di specifiche molecole *carrier* sviluppate e approvate per la marcatura con questa soluzione per essere utilizzate nella tomografia ad emissione di positroni (PET).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato all'uso esclusivo in apposite strutture di medicina nucleare e deve essere manipolato soltanto da specialisti esperti nella radiomarcatura *in vitro*.

##### Posologia

La quantità di eluato (soluzione di gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ )) richiesta per la marcatura e la quantità di prodotto marcato con Gallio-68 successivamente somministrato dipenderanno dal

tipo di medicinale radiomarcato e dal suo previsto utilizzo. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico prodotto da radiomarcare.

#### Popolazione pediatrica

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto marcato con Gallio-68 per ulteriori informazioni sull'uso pediatrico.

#### Modo di somministrazione

La soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro non è destinata all'uso diretto nei pazienti, ma viene impiegata per la radiomarcatura *in vitro* di varie molecole *carrier*. Attenersi alla via di somministrazione del medicinale finale.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

### **4.3 Controindicazioni**

Non somministrare la soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro direttamente al paziente.

L'uso dei medicinali marcati con Gallio-68 è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per informazioni sulle controindicazioni di particolari medicinali marcati con Gallio-68, preparati mediante radiomarcatura con soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del particolare medicinale da radiomarcare.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro non va somministrata direttamente ai pazienti, ma viene impiegata per la radiomarcatura *in vitro* di varie molecole *carrier*.

#### Giustificazione del beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal possibile beneficio.

L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni richieste.

#### Avvertenze generali

Per le informazioni su speciali avvertenze e precauzioni d'impiego dei medicinali marcati con Gallio-68, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione della soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro con altri medicinali, perché serve per la radiomarcatura di medicinali.

Per le informazioni sulle interazioni associate all'uso dei medicinali marcati con Gallio-68, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Nei casi in cui sia necessario somministrare un medicinale radioattivo a una donna in età fertile, devono essere raccolte informazioni su una possibile gravidanza. Tutte le donne che abbiano saltato un ciclo mestruale devono essere considerate in stato di gravidanza fino a prova del contrario. In caso di dubbio riguardo ad una potenziale gravidanza (se la donna non ha avuto le mestruazioni, se il ciclo mestruale è molto irregolare ecc.), si devono proporre alla paziente altre tecniche che non impiegano radiazioni ionizzanti (se disponibili).

### Gravidanza

Le procedure con radionuclidi condotte su donne in stato di gravidanza comportano anche una dose di radiazioni al feto. Durante la gravidanza bisogna, quindi, condurre solo gli esami essenziali, quando il probabile beneficio supera di molto il rischio sia per la madre che per il feto.

### Allattamento

Prima di somministrare un medicinale radioattivo a una madre in allattamento, bisogna prendere in considerazione la possibilità di procrastinare l'esame fino al termine dell'allattamento. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato.

Per ulteriori informazioni sull'uso di medicinali marcati con Gallio-68 durante la gravidanza e l'allattamento, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

### Fertilità

Ulteriori informazioni sull'uso di medicinali marcati con Gallio-68 e sulla fertilità sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per le informazioni riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di medicinali marcati con <sup>68</sup>Ga, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le possibili reazioni avverse in seguito all'uso di medicinali marcati con Gallio-68 dipendono dallo specifico medicinale usato. Queste informazioni sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

La somministrazione accidentale dell'eluato costituito da una soluzione in acido cloridrico 0,1 mol/l può causare irritazione venosa locale e, in caso di iniezione paravenosa, necrosi tissutale. Il catetere o l'area affetta vanno irrigati con soluzione salina isotonica.

Non si prevedono effetti tossici del  $^{68}\text{Ga}$  libero in seguito a somministrazione accidentale dell'eluato. Il  $^{68}\text{Ga}$  libero somministrato decade quasi completamente a  $^{68}\text{Zn}$  stabile in breve tempo (il 97% decade in 6 ore). Durante questo periodo, il  $^{68}\text{Ga}$  è principalmente concentrato nel sangue/plasma (legato alla transferrina) e nelle urine. Il paziente deve essere idratato per aumentare l'escrezione del  $^{68}\text{Ga}$  e si raccomandano la diuresi forzata e il frequente svuotamento della vescica.

La dose di radiazione nell'uomo può essere stimata usando le informazioni fornite nel paragrafo 11.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci diagnostici, codice ATC: V09X.

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con Gallio-68, preparati mediante marcatura con l'eluato del generatore prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, sulla base della mancanza di significativi benefici terapeutici rispetto ai trattamenti già esistenti (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Tale esonero non si estende, però, ad alcun uso diagnostico o terapeutico del medicinale quando legato a una molecola *carrier*.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro non è destinata all'uso diretto nei pazienti, ma viene impiegata per la marcatura *in vitro* di varie molecole *carrier*. Quindi, le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con ( $^{68}\text{Ga}$ ) dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Sebbene la soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro non sia destinata all'uso diretto nei pazienti, le sue proprietà farmacocinetiche sono state studiate nei ratti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con  $^{68}\text{Ga}$ , preparati mediante marcatura con soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

5 ml di eluato di Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm possono contenere al massimo di 1850 MBq di  $^{68}\text{Ga}$  e 18,5 kBq di  $^{68}\text{Ge}$  (0,001% di *breakthrough*). Ciò corrisponde a 1,2 ng di gallio e a 0,07 ng di germanio.

Gli studi tossicologici hanno dimostrato che, con una singola iniezione endovenosa di 20-38 mg di Ga/kg nel ratto o di 15-35 mg Ga/kg nel coniglio, somministrati sotto forma di gallio lattato, non sono stati osservati decessi. La dose alla quale non si osserva tossicità dopo somministrazioni ripetute non è stata determinata, ma la  $DL_{50}$  è pari a 67,5 mg di Ga/kg nel ratto e 80 mg di Ga/kg nel topo con somministrazioni giornaliere di gallio nitrato per 10 giorni. Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continua.

Uno studio sulle proprietà farmacocinetiche nel ratto ha dimostrato che dopo somministrazione endovenosa nel ratto, il gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro viene lentamente eliminato dal sangue, con un'emivita biologica di 188 h nel maschio e di 254 h nella femmina di ratto. Questo perché il  $\text{Ga}^{3+}$  libero si comporta in maniera simile al  $\text{Fe}^{3+}$ . Tuttavia, siccome l'emivita biologica è molto più lunga di quella fisica di  $^{68}\text{Ga}$  (67,71 min), a 188 h o 254 h quasi tutto il  $^{68}\text{Ga}$  è già decaduto a  $^{68}\text{Zn}$  inattivo. Ad esempio, in 6 h, circa il 97% del  $^{68}\text{Ga}$  iniziale è decaduto.

Il  $^{68}\text{Ga}$  viene escreto soprattutto nelle urine, con un certo grado di ritenzione nel fegato e nei reni. Gli organi con la maggiore radioattività da  $^{68}\text{Ga}$ , a parte il sangue, il plasma e le urine, sono il fegato (l'1,5% dell'attività iniettata per grammo nei ratti femmina e lo 0,8% della AI/g nei ratti maschi dopo 60 min) e i polmoni, la milza e le ossa (0,8-1,1% della AI/g nel ratto femmina e lo 0,5% della AI/g nel ratto maschio dopo 60 min). Nel ratto femmina, la radioattività da  $^{68}\text{Ga}$  negli organi genitali femminili, cioè utero e ovaie, è comparabile a quella osservata nei polmoni (1,1-1,3% AI/g). Nel ratto maschio, la radioattività da ( $^{68}\text{Ga}$ ) nei testicoli è molto bassa ( $\leq 2\%$  della AI/g in qualsiasi momento).

La radioattività risultante dal *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  è estremamente bassa nel ratto, con la maggiore radioattività di  $^{68}\text{Ge}$  osservata nelle urine e nel fegato ( $\leq 2 \times 10^{-4}\%$  della dose iniettata per grammo, da 5 min a 3 h dopo l'iniezione).

Estrapolando dai dati di  $^{68}\text{Ga}$  nel ratto femmina e maschio, la dose efficace stimata per una donna di 57 kg è di 0,0483 mSv/MBq e quella per un uomo di 70 kg è di 0,0338 mSv/MBq.

Non sono stati osservati effetti teratogenici o di maggiore tossicità materna nei criceti, dopo somministrazione di 30 mg di Gallio o 40 mg di Germanio per kg per via endovenosa al giorno 8 di gestazione.

Il potenziale mutageno o cancerogeno non è stato esaminato per questo medicinale.

In generale, negli studi preclinici si sono osservati effetti solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

- Matrice della colonna: biossido di titanio
- Soluzione per l'eluizione: acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l

## 6.2 Incompatibilità

La marcatura con gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro di molecole *carrier* è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutto il materiale in vetro, gli aghi per siringa ecc., usati per la preparazione del medicinale marcato siano puliti a fondo, per garantire l'assenza di tali tracce di impurezze metalliche. Si devono usare soltanto aghi per siringa (ad esempio non metallici) con provata resistenza all'acido diluito, per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce.

Si raccomanda di non usare tappi in gomma clorobutilica non rivestiti per il flaconcino di eluizione perché potrebbero contenere considerevoli quantità di zinco, che viene estratto dall'eluato acido.

## 6.3 Periodo di validità

Generatore di radionuclidi: 12 mesi dalla data di calibrazione.

La data di calibrazione e la data di scadenza sono riportate sull'etichetta.

Eluato di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro: dopo l'eluizione, usare immediatamente l'eluato.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Generatore di radionuclidi: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con la normativa nazionale relativa ai prodotti radioattivi.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso

La colonna di vetro è costituita da un tubo in vetro borosilicato (Ph. Eur. tipo I) e da tappi in PEEK (polietere etere chetone), applicati sulle linee di entrata e di uscita in PEEK mediante raccordo a serraggio manuale tipo HPLC. Queste linee sono collegate a due raccordi che passano attraverso la cassetta esterna del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm.

La colonna è contenuta nella struttura schermata in piombo. La struttura schermata è fissata in una scatola esterna in acciaio inossidabile con due maniglie.

Accessori forniti con il generatore:

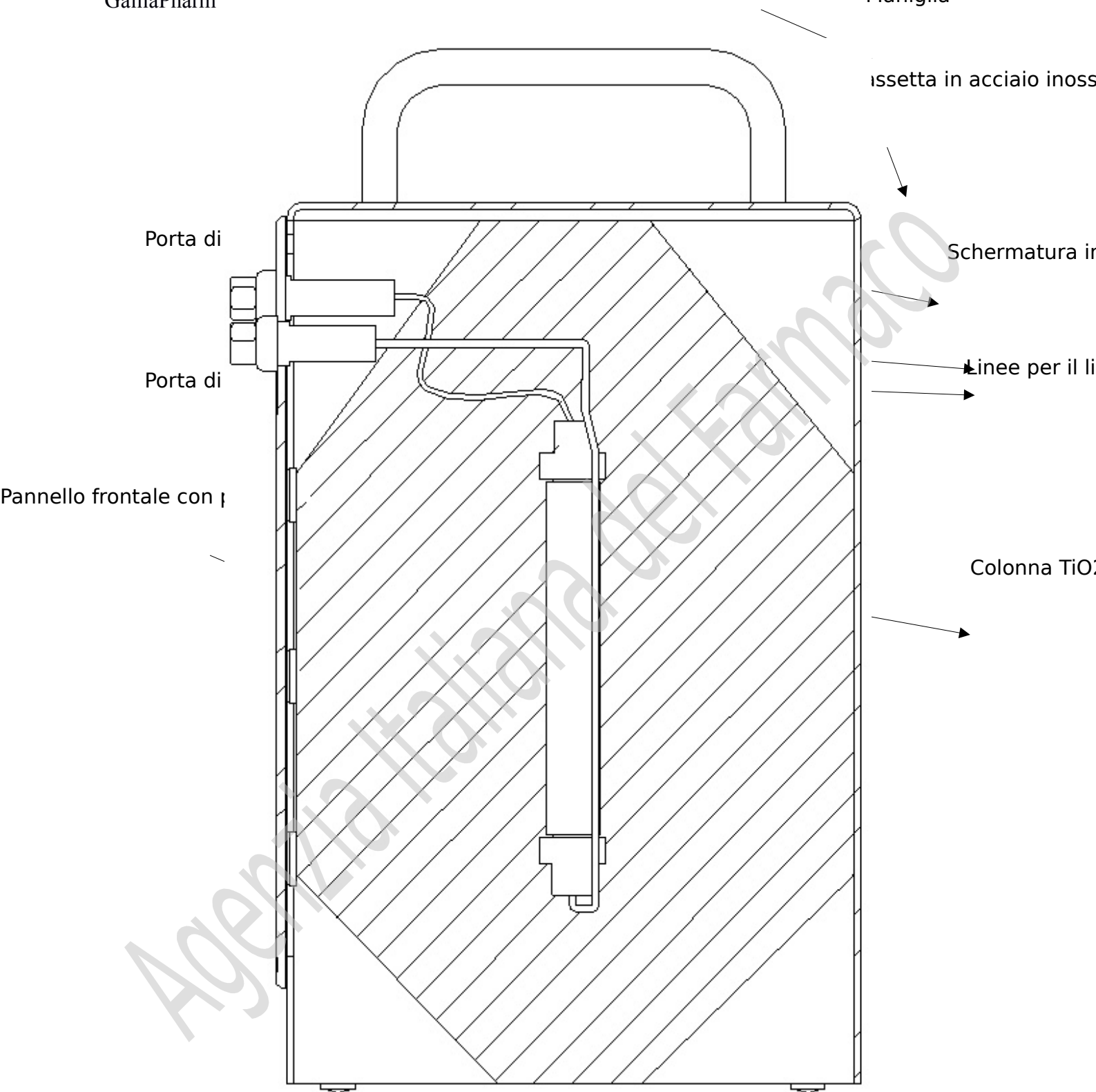
1. 1 sacca in PP e contenente 250 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l (PP = polipropilene)
2. 1 perforatore con presa d'aria (ABS = acrilonitrile-butadiene-stirene/PE = polietilene)
3. 2 adattatori 1/16" per LUER maschio (PEEK)
4. 2 tubi da 60 cm (PEEK)
5. 1 tubo da 40 cm (PEEK)
6. 1 tubo da 20 cm (PEEK)
7. 3 raccordi a serraggio manuale 1/16" 10-32 (PEEK)
8. 1 raccordo a serraggio manuale 1/16" M6 (PEEK)
9. 1 connettore con rubinetti (TPX = polimetilpentene/HDPE = polietilene ad alta densità)
10. 1 raccordo LUER union (PP)

### Confezioni

I generatori di radionuclidi vengono forniti con le seguenti quantità di attività di  $^{68}\text{Ge}$  alla data di calibrazione: 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq.

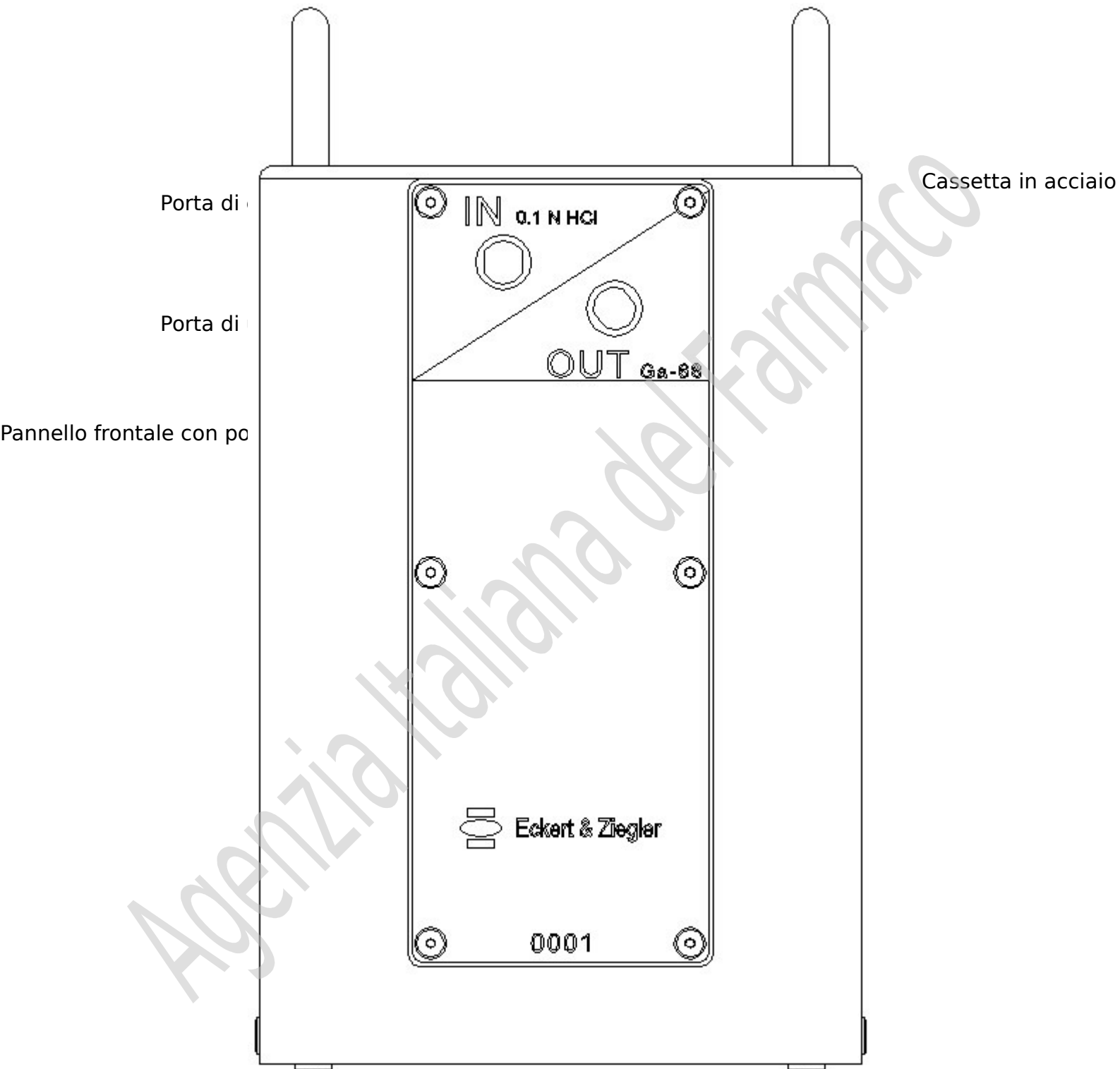


Veduta in sezione del generatore di radionuclidi Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ )  
GalliaPharm



**Veduta frontale del generatore di radionuclidi Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ )  
GalliaPharm**

Maniglie



**Dimensioni:** 230 mm x 132 mm x 133 mm (A x L x P)

**Peso:** circa 14 kg

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere presi in consegna, manipolati e somministrati solo da personale autorizzato in adeguate strutture cliniche. Il ricevimento, la conservazione, la manipolazione, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni delle Autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica.

Devono essere adottate adeguate misure di asepsi.

Il generatore non deve essere mai smontato, perché ciò potrebbe danneggiare i componenti interni e causare la perdita di materiale radioattivo. Lo smontaggio della cassetta, inoltre, esporrebbe la schermatura in piombo all'operatore.

Le procedure di somministrazione si devono eseguire in maniera da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti da radiazione esterna o contaminazione tramite urine, vomito ecc. Pertanto, si devono adottare le misure di protezione contro le radiazioni previste dalla normativa nazionale.

Prima dello smaltimento, stimare l'attività residua del generatore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH  
Robert-Rössle-Str. 10  
13125 Berlino  
Germania

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042707012 - "0,74 GBq-1,85 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 0,74 GBq con 1 kit di accessori

042707024 - "0,74 GBq-1,85 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 1,11 GBq con 1 kit di accessori

042707036 - "0,74 GBq-1,85 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 1,48 GBq con 1 kit di accessori

042707048 - "0,74 GBq-1,85 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 1,85 GBq con 1 kit di accessori

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09.09.2014

Data del rinnovo più recente: 08.03.2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2019

## 11. DOSIMETRIA

La dose di radiazioni ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di medicinali marcati con  $^{68}\text{Ga}$  dipende dallo specifico medicinale marcato. Le informazioni sulla dosimetria delle radiazioni di ciascun differente medicinale dopo somministrazione della preparazione marcata saranno disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dello specifico medicinale.

Le seguenti tabelle dosimetriche 3 e 4 vengono riportate per la valutazione del contributo del  $^{68}\text{Ga}$  non coniugato alla dose di radiazione dopo somministrazione di medicinali marcati con Gallio-68 o risultante da un'iniezione endovenosa involontaria della soluzione di gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ).

Le stime dosimetriche si basano su uno studio di distribuzione sul ratto e i calcoli sono stati effettuati usando il software OLINDA (*Organ Level INTERNAL Dose Assessment*). Le misurazioni sono state condotte a 5 minuti, 30 minuti, 60 minuti, 120 minuti e 180 minuti.

**Tabella 3: Dose assorbita per unità di attività somministrata - somministrazione involontaria nelle donne**

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)					
	Adulto (57 kg)	15 anni (50 kg)	10 anni (30 kg)	5 anni (17 kg)	1 anno (10 kg)	Neonato (5 kg)
Ghiandole surrenali	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Cervello	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Mammelle	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Parete della colecisti	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Intestino tenue	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Parete gastrica	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Parete dell'intestino crasso superiore	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Parete cardiaca	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Reni	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Fegato	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Polmoni	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Muscolo	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Ovaie	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Pancreas	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Midollo rosso	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Cellule osteogeniche	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Cute	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Milza	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
Parete della vescica	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Utero	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Corpo intero	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0483</b>	<b>0,0574</b>	<b>0,1230</b>	<b>0,2090</b>	<b>0,4100</b>	<b>0,7170</b>

**Tabella 4: Dose assorbita per unità di attività somministrata - somministrazione involontaria negli uomini**

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)					
	Adulto (70 kg)	15 anni (50 kg)	10 anni (30 kg)	5 anni (17 kg)	1 anno (10 kg)	Neonato (5 kg)
Ghiandole surrenali	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Cervello	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Mammelle	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Parete della colecisti	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Intestino tenue	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Parete gastrica	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Parete dell'intestino crasso superiore	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Parete cardiaca	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Reni	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Fegato	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Polmoni	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Muscolo	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Pancreas	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Midollo rosso	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Cellule osteogeniche	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Cute	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Milza	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Testicoli	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
Parete della vescica	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Corpo intero	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,0338</b>	<b>0,0506</b>	<b>0,0756</b>	<b>0,1340</b>	<b>0,2600</b>	<b>0,5550</b>

La dose efficace risultante da un'attività di 250 MBq iniettata accidentalmente per via endovenosa è di 12,1 mSv per una donna adulta di 57 kg e di 8,45 mSv per un uomo adulto di 70 kg.

I dati sulla dose di radiazioni di gallio (<sup>68</sup>Ga) citrato ricevuta dai pazienti riportati nella tabella 5 sono tratti da ICRP 53 e possono essere usati per stimare la distribuzione dopo somministrazione accidentale di <sup>68</sup>Ga non legato dall'eluato del generatore, anche se i dati sono stati ottenuti usando un sale differente.

**Tabella 5: Dose assorbita per unità di attività di gallio (<sup>68</sup>Ga) citrato - somministrazione involontaria**

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Superficie ossea	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Mammella	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Intestino tenue	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Parete gastrica	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Parete dell'intestino crasso superiore	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Reni	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Fegato	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Polmoni	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Pancreas	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Midollo rosso	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Milza	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Testicoli	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Tiroide	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Parete della vescica	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Altri tessuti	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,027</b>	<b>0,034</b>	<b>0,056</b>	<b>0,095</b>	<b>0,190</b>

Esposizione esterna a radiazioni

La radiazione media di superficie o di contatto per il generatore di radionuclidi (<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga) è inferiore a 0,14 µSv/h per MBq di <sup>68</sup>Ge. Ad esempio, un generatore da 1,85 GBq raggiungerà un tasso massimo di dose superficiale di 260 µSv/h. In generale, si raccomanda di conservare il generatore all'interno della schermatura ausiliaria, per ridurre al minimo la dose per il personale.

## 12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

La manipolazione generale, il collegamento dei tubi, la sostituzione del contenitore di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l, l'eluizione del generatore e altre attività che potrebbero potenzialmente esporre GalliaPharm all'ambiente devono essere effettuate utilizzando una tecnica asettica in un ambiente adeguatamente pulito, in conformità alla vigente normativa nazionale. Inoltre, tutte queste fasi della manipolazione devono essere eseguite in locali conformi alla normativa nazionale concernente la sicurezza dell'uso dei prodotti radioattivi.

### Apertura della confezione del generatore

- 1 Ispezionare la confezione di spedizione per escludere danni da trasporto. Se danneggiata, effettuare un controllo della radiazione per strofinamento dell'area danneggiata. Se l'attività supera i 40 conteggi al secondo per 100 cm<sup>2</sup>, comunicare il risultato al responsabile della radioprotezione.
- 2 Tagliare il sigillo di sicurezza sulla confezione di spedizione. Rimuovere il supporto interno in polistirolo confezione di spedizione. Separare con cautela le due metà del supporto in polistirolo.
- 3 Estrarre con cautela il generatore. Effettuare un controllo delle radiazioni.  
ATTENZIONE: pericolo di inciampo: il generatore Germanio cloruro (<sup>68</sup>Ge)/Gallio cloruro (<sup>68</sup>Ga) GalliaPharm pesa circa 14 kg. Maneggiare con cura, per evitare di ferirsi. Se il generatore è caduto o se il danno da trasporto si estende anche alla confezione di spedizione, verificare eventuali perdite ed effettuare un controllo per strofinamento sul generatore. Escludere, inoltre, i danni interni, inclinando lentamente il generatore a 90°. Ascoltare eventuali rumori di parti rotte o allentate.
- 4 Effettuare un controllo per strofinamento degli inserti della confezione di spedizione e della superficie esterna del generatore. Se l'attività supera i 40 conteggi al secondo per 100 cm<sup>2</sup>, comunicare il risultato al responsabile della radioprotezione.
- 5 Controllare che le porte sigillate di entrata e di uscita non siano danneggiate. Non rimuovere i tappi delle porte prima che le linee di eluizione siano state preparate e siano pronte per l'installazione.

### Posizionamento ottimale

1. Nell'installazione del generatore di radionuclidi Germanio cloruro (<sup>68</sup>Ge)/Gallio cloruro (<sup>68</sup>Ga) GalliaPharm nella sua posizione finale, cioè con un modulo di sintesi o per l'eluizione manuale, si raccomanda di mantenere la linea di uscita più corta possibile, perché la lunghezza di questo tubo potrebbe influenzare il prodotto recuperato nel flaconcino di raccolta/di reazione. Per questo motivo GalliaPharm è fornito con tubi di 3 lunghezze diverse per consentire la scelta del tubo di lunghezza idonea.
2. Usare la schermatura ausiliaria durante il posizionamento del generatore Germanio cloruro (<sup>68</sup>Ge)/Gallio cloruro (<sup>68</sup>Ga) GalliaPharm.

## Preparazione

### 1. Accessori forniti con il generatore:

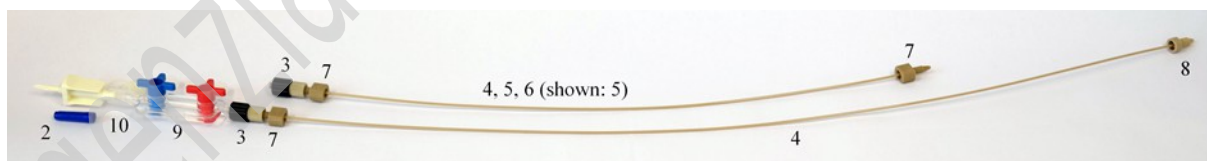
1. 1 contenitore contenente 250 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l (PP)
2. 1 perforatore con presa d'aria (ABS/PE)
3. 2 adattatori 1/16" per LUER maschio (PEEK)
4. 2 tubi da 60 cm (PEEK)
5. 1 tubo da 40 cm (PEEK)
6. 1 tubo da 20 cm (PEEK)
7. 3 raccordi a serraggio manuale 1/16" 10-32 (PEEK) per la porta di uscita e gli adattatori
8. 1 raccordo a serraggio manuale 1/16" M6 (PEEK) per la porta di entrata
9. 1 connettore con rubinetti (TPX/HDPE)
10. 1 raccordo LUER maschio (PP)

Indossare i guanti per assemblare le linee e per collegare la soluzione eluente al generatore utilizzando una tecnica asettica in un ambiente adeguatamente pulito.

2. Porta e linea di entrata: attenzione: la porta di entrata ha una filettatura speciale, per evitare errori nella connessione. Soltanto lo speciale raccordo a serraggio manuale 1/16" M6 si adatta a questa porta. Per assemblare la linea di entrata, collegare il perforatore con presa d'aria ad un'estremità del connettore con rubinetti. All'altra estremità del connettore con rubinetti, collegare l'adattatore LUER maschio da 1/16". Applicare il raccordo a serraggio manuale 1/16" 10-32 a uno dei tubi in PEEK da 60 cm. Premere sulla linea lo speciale raccordo a serraggio manuale 1/16", ma non collegarlo ancora.

3. Porta e linea di uscita: per assemblare la linea di uscita, scegliere il tubo di lunghezza appropriata (20 cm, 40 cm o 60 cm) per l'installazione locale. Utilizzare la linea più corta possibile. Collegare la seconda linea in PEEK al secondo adattatore LUER da 1/16", usando il raccordo a serraggio manuale 1/16" 10-32. Premere il terzo raccordo a serraggio manuale 1/16" 10-32 sulla linea di uscita preparata, ma non collegarlo ancora.

Accessori di eluizione assemblati, prima del collegamento al generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm.



4. Sospendere il contenitore contenente 250 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l vicino alla porta di entrata, ma al di sopra del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm.

5. Girare le valvole del connettore con rubinetti nella direzione appropriata, in modo che non possa entrare liquido attraverso l'ago perforatore. Introdurre l'ago perforatore nella connessione del contenitore; eliminare, quindi, lentamente l'aria presente nelle valvole dei rubinetti e nella linea di entrata collegata e riempire con acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l. Quando connettore e linea sono riempiti, chiudere le valvole dei rubinetti per interrompere il flusso.

6. Rimuovere il tappo dalla porta di entrata del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio



cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm e collegare la linea di entrata preparata e riempita allo speciale raccordo a serraggio manuale 1/16" M6. Evitare le forti curvature e le compressioni della linea.

7. Rimuovere il tappo dalla porta di uscita del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm e collegare la linea di uscita preparata al raccordo a serraggio manuale 1/16" 10-32. Evitare le forti curvature e le compressioni della linea.
8. Ora il generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm è pronto per la prima eluizione.
9. Il generatore è progettato in modo da non svuotarsi da solo quando non vi sono linee collegate alle porte di entrata e di uscita, ma non è consigliabile lasciare le porte aperte. Quando il contenitore con l'acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l è collegato e il percorso del liquido è aperto, l'eluizione del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm avverrà per gravità, dunque è necessario prestare attenzione alle linee di entrata e di uscita e anche alla posizione delle valvole dei rubinetti.

Immagine del Generatore GalliaPharm assemblato e pronto per l'eluizione:



### Prima eluizione

1. Nell'installazione del generatore di radionuclidi Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm nella sua posizione finale, cioè con un modulo di sintesi o per l'eluizione manuale, si raccomanda di mantenere la linea di uscita più corta possibile, perché la lunghezza di questo tubo potrebbe influenzare la resa del prodotto nel flaconcino di raccolta/di reazione.
  2. Seguire una tecnica di lavoro in asepsi durante il processo di assemblaggio, soprattutto nella manipolazione delle porte. Ciò è estremamente importante per il mantenimento della sterilità.
  3. Preparare il necessario materiale aggiuntivo:
    - Equipaggiamenti di protezione individuale: le eluizioni devono essere effettuate indossando dei dispositivi di protezione degli occhi e delle mani, oltre ad appropriati indumenti da laboratorio.
    - Siringa sterile da 10 ml.
    - Flaconcino o altro recipiente di raccolta schermato da almeno 10 ml. Evitare l'uso di tappi in gomma clorobutilica non rivestiti, perché potrebbero contenere considerevoli quantità di zinco, che viene estratto dall'eluato acido.
  4. Collegare la siringa alla porta laterale superiore del connettore con rubinetti e riempirla con 10 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l del contenitore, evitando l'ingresso di aria nella siringa.
  5. Collegare il flaconcino, o un altro recipiente di raccolta, alla linea di uscita mediante l'apposito connettore. Il recipiente deve avere una capacità sufficiente per il volume dell'eluato.
  6. Girare la valvola del connettore con rubinetti alla quale è collegata la siringa verso la porta di entrata del generatore. Sospingere i 10 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l a una velocità non superiore ai 2 ml/minuto. L'eluizione a una velocità maggiore potrebbe ridurre la vita del generatore. 5 ml di eluente sono sufficienti a eluire completamente il generatore, ma per la prima eluizione si raccomanda di usare 10 ml. Se si incontra un'elevata resistenza, non forzare l'entrata della soluzione nel generatore. Se si usa una pompa peristaltica per l'eluizione, questa va impostata a un tasso non superiore ai 2 ml/minuto. L'utente deve anche verificare che l'eluente scorra senza resistenze inusuali. Se si avverte un'elevata resistenza, interrompere l'eluizione.
- ATTENZIONE**
- Accertarsi di introdurre l'eluente nella porta di entrata; non eluire il generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm in direzione opposta.
  - L'efficienza dell'eluizione (resa in  $^{68}\text{Ga}$ ) può essere ridotta dall'introduzione di aria nella colonna del generatore.
7. Raccogliere l'eluato nel recipiente di raccolta schermato e misurare la soluzione con un calibratore di dose tarato per determinare il prodotto. Se si raccolgono meno di 5 ml di eluato, la misurazione potrebbe non rappresentare la potenziale resa totale del generatore. Correggere per il decadimento l'attività misurata all'inizio dell'eluizione. Per un resa ottimale del generatore nella sua posizione finale, si raccomanda di determinare il picco di eluizione raccogliendo piccole frazioni di 0,5 ml.
  8. Si raccomanda di eliminare il primo eluato, a causa del potenziale *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$ .

9. Si raccomanda di sottoporre l'eluato al test del *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  dopo la prima eluizione, comparando il livello di attività del  $^{68}\text{Ga}$  e del  $^{68}\text{Ge}$ . Per ulteriori informazioni, consultare la monografia n. 2464 della Ph. Eur.

#### Eluizione continua di routine

1. Ripetere il procedimento della prima eluizione, ma usare solo 5 ml per l'eluizione continua di routine. Il generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm è progettato per eluire tutta l'attività  $^{68}\text{Ga}$  disponibile in un volume di 5 ml.
2. Eluire il generatore di radionuclidi Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm ogni giorno lavorativo con 5 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l.
3. La soluzione eluita è una soluzione di gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ) cloruro limpida, sterile e incolore, con un pH compreso tra 0,5 e 2,0 e una purezza radiochimica superiore al 95%. Controllare la limpidezza dell'eluato prima dell'uso ed eliminarlo se la soluzione non è limpida.
4. Se il generatore non viene usato per 3 giorni o più, all'interno della colonna si accumulano nel tempo ioni liberi di  $^{68}\text{Ge}$ . Perciò, si raccomanda di eluire la colonna una volta almeno 7 - 24 ore prima dell'eluizione per la marcatura. Questa eluizione va condotta usando 10 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l per rimuovere completamente le impurezze dalla colonna.
5. Si raccomanda di sottoporre l'eluato al test del *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  durante le eluizioni di routine, comparando il livello di attività del  $^{68}\text{Ga}$  e del  $^{68}\text{Ge}$ . Per ulteriori informazioni, consultare la monografia n. 2464 della Ph. Eur..

#### **ATTENZIONE**

Se in qualsiasi momento si notano perdite di liquidi, sospendere immediatamente l'eluizione e tentare di contenere il liquido che fuoriesce.

Il generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  viene fornito con 250 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l. Tale quantità è, di solito, sufficiente per almeno 40 eluizioni. Il generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  va eluito solo con acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. È possibile acquistare ulteriori contenitori per l'eluizione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Sostituzione del contenitore di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l

#### **ATTENZIONE**

Per la manovra di sostituzione si deve adottare una tecnica asettica, estremamente importante per il mantenimento della sterilità.

1 Quando l'acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l è quasi finito, può essere sostituito da un nuovo contenitore di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l. **ATTENZIONE:** l'aria non deve entrare nel generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Prima di staccare il contenitore vuoto, chiudere tutte le valvole del connettore con rubinetti, in modo che non possa entrare dell'aria nel connettore e nell'ago perforatore. Staccare il contenitore dall'ago perforatore. Si raccomanda di usare un nuovo ago perforatore sterile per ogni contenitore di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l.

1. Sospendere il nuovo contenitore contenente 250 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l vicino alla porta di entrata, ma al di sopra del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm.
2. Introdurre l'ago perforatore nel tappo del contenitore; eliminare lentamente l'aria eventualmente presente nel connettore con rubinetti utilizzando le valvole. Non è necessario staccare dal generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm o dal connettore con rubinetti la linea di entrata collegata. Evitare l'ingresso di aria nel generatore  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ .
3. Quando connettore e linea sono riempiti, chiudere le valvole per interrompere il flusso. Il generatore è ora pronto per l'ulteriore uso.

#### Resa di eluizione di Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm

L'attività riportata sull'etichetta del generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm è espressa in  $^{68}\text{Ge}$  disponibile alla data di calibrazione (12:00 CET). L'attività di  $^{68}\text{Ga}$  disponibile dipende dall'attività di  $^{68}\text{Ge}$  al momento dell'eluizione e dal tempo trascorso dalla precedente eluizione.

Un generatore Germanio cloruro ( $^{68}\text{Ge}$ )/Gallio cloruro ( $^{68}\text{Ga}$ ) GalliaPharm in perfetto equilibrio produce oltre il 60% di  $^{68}\text{Ga}$  usando un volume di eluizione di 5 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l.

L'efficienza diminuirà con il decadimento nel tempo del  $^{68}\text{Ge}$  genitore. Ad esempio, dopo 9 mesi di decadimento (39 settimane), il  $^{68}\text{Ge}$  si ridurrà del 50% (vedere tabella 6).

**Tabella 6: Scheda del decadimento di <sup>68</sup>Ge**

Tempo trascorso in settimane	Fattore di decadimento	Tempo trascorso in settimane	Fattore di decadimento
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

Dopo un'eluzione del generatore Germanio cloruro (<sup>68</sup>Ge)/Gallio cloruro (<sup>68</sup>Ga) GalliaPharm, il <sup>68</sup>Ga subirà un *build-up*, a causa del continuo decadimento del <sup>68</sup>Ge genitore. Il generatore richiede almeno 7 ore per raggiungere una resa quasi completa dopo essere stato eluito, ma in pratica è anche possibile eluire il generatore dopo 4 ore.

La tabella 7 mostra il fattore di *build-up* dell'attività di <sup>68</sup>Ga che può essere eluita dopo tempi variabili da 0 a 410 minuti dalla precedente eluzione:

**Tabella 7: Fattori di *build-up* del <sup>68</sup>Ga**

Tempo trascorso in minuti	Fattore di <i>build-up</i>	Tempo trascorso in minuti	Fattore di <i>build-up</i>
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

### Esempi

Un generatore da 1,85 GBq ha 12 settimane di vita. Secondo la tabella 6, l'attività del <sup>68</sup>Ge sulla colonna può essere calcolata come segue:

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

Al completo equilibrio, anche l'attività del <sup>68</sup>Ga sulla colonna è di 1,499 GBq.

Il generatore viene eluito e l'attività del <sup>68</sup>Ga raccolta è di 1,049 GBq, che corrisponde a una resa tipica del 70%.

Lo stesso generatore viene eluito 4 ore dopo. Le 7 ore necessarie per raggiungere l'equilibrio <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga non sono trascorse e l'attività del <sup>68</sup>Ga che ha subito un *build-up* sulla colonna può essere calcolata secondo la tabella 7 come segue:

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

Con una resa tipica del 70% di <sup>68</sup>Ga, l'attività raccolta sarebbe:

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

Nota:

Si può misurare l'attività del  $^{68}\text{Ga}$  nell'eluato per verificare la qualità in termini di identità e contenuto. L'attività si deve misurare subito dopo l'eluizione, ma può anche essere misurata fino a 5 periodi di emivita dopo l'eluizione.

A causa della breve emivita del ( $^{68}\text{Ga}$ ), pari a 67,71 minuti, il tempo trascorso fra eluizione e misurazione dell'attività deve essere corretto per il decadimento, per determinare la resa attuale al momento dell'eluizione, mediante lo schema di decadimento del  $^{68}\text{Ga}$ , tabella 8.

### **Esempio**

Un nuovo generatore da 1,85 GBq viene eluito. L'attività del  $^{68}\text{Ga}$  misurata 10 minuti dopo l'eluizione era di 1,169 GBq.

La resa al momento dell'eluizione può essere ottenuta dividendo l'attività misurata per il corrispondente fattore del tempo trascorso, riportato nella tabella 8:

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

Ciò corrisponde a una resa del  $^{68}\text{Ga}$  del 70% al momento dell'eluizione:

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

Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 8: Scheda del decadimento di <sup>68</sup>Ga**

<b>Tempo trascorso in minuti</b>	<b>Fattore di decadimento</b>	<b>Tempo trascorso in minuti</b>	<b>Fattore di decadimento</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



### Controllo di qualità

Prima della marcatura è necessario controllare la limpidezza della soluzione, il pH e la radioattività.

### Breakthrough del ( $^{68}\text{Ge}$ )

A ogni eluizione, una piccola quantità del  $^{68}\text{Ge}$  viene eluita dalla colonna. Il *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  viene espresso come la percentuale del  $^{68}\text{Ga}$  totale eluito dalla colonna, corretta per il decadimento. Il *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  non è superiore allo 0,001% dell'attività eluita del  $^{68}\text{Ga}$ . Il *breakthrough* per questo generatore inizia di solito allo 0,0001% al momento del rilascio e può aumentare leggermente con il numero delle eluizioni. Per mantenere basso il *breakthrough*, il generatore deve essere eluito almeno una volta per giorno lavorativo. Se usato secondo queste istruzioni, il *breakthrough* dovrebbe rimanere al di sotto dello 0,001% per 12 mesi. Per verificare il *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  vanno comparati i livelli di attività del  $^{68}\text{Ga}$  e del  $^{68}\text{Ge}$  nell'eluato. Per ulteriori informazioni, consultare la monografia n. 2464 della Ph. Eur.

**Avvertenza:** il *breakthrough* del  $^{68}\text{Ge}$  può aumentare al di sopra dello 0,001% se il generatore non viene eluito per oltre 2 giorni. Se non viene usato per 3 giorni o più, il generatore deve essere pre-eluito con 10 ml di acido cloridrico sterile ultra puro 0,1 mol/l, 7 - 24 ore prima del previsto utilizzo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.