

SomaKit-TOC Guía para su reconstitución



- QUÍMICA DEL Ga^{3+}
- GENERADOR DE $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
- RADIOPROTECCIÓN
- SOMAKIT®
 - MATERIALES Y EQUIPOS PARA SU RECONSTITUCIÓN
 - PROCEDIMIENTO DE ELUCIÓN DEL GENERADOR
 - MÉTODO DE RECONSTITUCIÓN
- ESPECIFICACIONES CONTROL DE CALIDAD
- PEDIDO SOMAKIT®

QUÍMICA DEL Ga^{3+}

HISTORIA:

- Se empezó a trabajar con ^{68}Ga en los años 60.
- El primer generador “positron cow”: Matriz inorgánica de Al_2O_3 eluído con 5 mM de EDTA → ^{68}Ga -EDTA
- Complejo que primeramente se debía destruir antes del marcaje posterior.
- Principios del S. XXI : Desarrollo de generadores que permitían la obtención de $^{68}\text{Ga}(\text{III})$
- Impresionantes resultados con ^{68}Ga -DOTA-Octreótidos.
- El desarrollo de agentes de coordinación : BFCA
- Aumento del número de investigaciones de biomarcadores con ^{68}Ga .

¿POR QUÉ ⁶⁸Ga?

- Generadores de larga vida (1 año) Coste efectivos. Ciclotrón independiente.
- T_{1/2} de 68 min. Compatible con farmacocinética de RF de bajo peso molecular: péptidos, fragmentos de anticuerpos, haptenos y oligonucleótidos.
- Baja dosis de radiación.
- Química de coordinación del Ga (III) bien establecida.

QUÍMICA DEL Ga³⁺

Metal del grupo 13

Grupo →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
↓ Período	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
Lantánidos			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
Actínidos			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	

- En solución acuosa: Galio exclusivamente en EO +3.
- En solución acuosa se comporta como ácido fuerte de Lewis, con elevada capacidad para formar complejos.
- Química basada en la formación de compuestos de COORDINACIÓN (nº de coordinación más estable es el 6)
- Química muy similar al Fe³⁺

EFEECTO DEL pH:

➤ A ↓ pH:

- $\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ Disuelto.
- El ligando puede tener los átomos “donantes” protonados y no coordinarse con el metal.

➤ A ↑ pH (3 y 7):

- Ga precipita formando **coloides insolubles** $\text{Ga}(\text{OH})_3$
- La reacción de coordinación requiere solución tampón:
 - pH adecuado para que los átomos donantes de electrones estén desprotonados.
 - Coordinación débil que mantenga el $\text{Ga}(\text{III})$ en solución y evitar su precipitación como $\text{Ga}(\text{OH})_3$

Ejemplos: Acetato sódico, HEPES.

GENERADOR $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

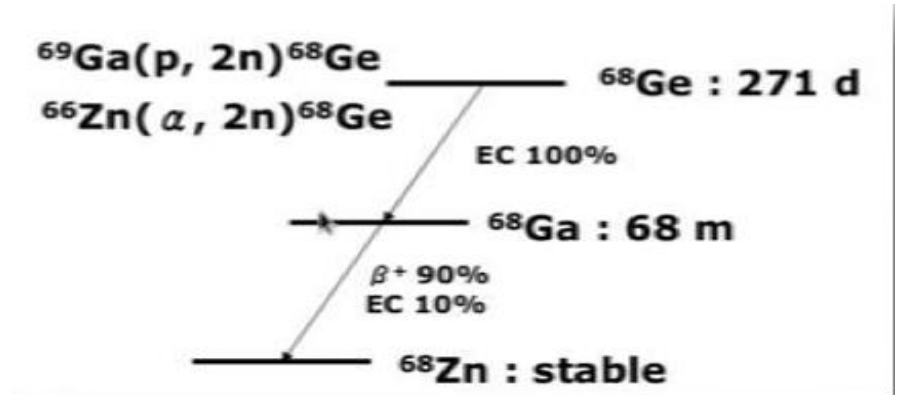
Generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$:

^{68}Ge :

- $T_{1/2}$ 270,8 días.
- Producción: Ciclotrón de alta Energía. (≈ 30 MeV)
 - Irradiación con protones de un blanco de ^{69}Ga natural sólido.
 - Ventajas: no se depende de un número limitado de reactores nucleares (como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$)

^{68}Ga :

- $T_{1/2}$ 68 min.
- Decay:
 - 89% Emisión positrones
 - 11% Captura electrónica
- E media 0,740 MeV (E máx 1.9 MeV) . Para ^{18}F es 0,63 MeV, es decir ambos tienen poca pérdida de resolución interna como resultado de la aniquilación.

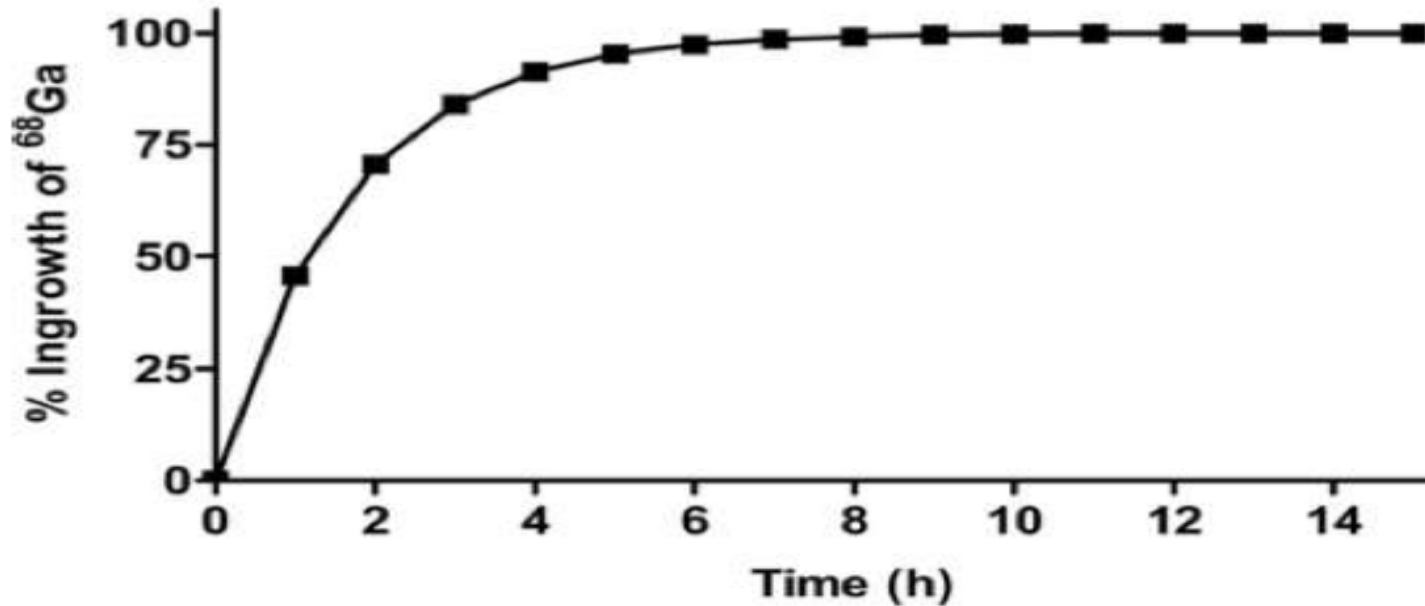




Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

GENERADOR $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



- ◆ $T_{1/2}$ padre $\gg \gg T_{1/2}$ hijo $\rightarrow$ condiciones **equilibrio secular**.
- En tal caso, la reducción de la actividad del padre es despreciable durante la desintegración.
- 7h: Máximo rendimiento de elución. (Rendimientos de elución $> 60\%$)

GENERADOR $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

**ECKERT&ZIEGLER
(BERLIN.ALEMANIA)**

**ITHEMBA LABS
(SOMERSERT
WEST.SUDAFRICA)**

**ITG ISOTOPE
TECHNOLOGIES
(GARCHING.
ALEMANIA)**

**CYCLOTRON CO
(OBNISK.RUSIA)**



TiO_2

SnO_2

Germanium-resina
específica

TiO_2

0,1 M HCl

0,6-1M HCl

0,05 M HCl

0,1 M HCl



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company





- **GalliaPharm: (E&Z)**

- GalliaPharm está autorizado en España y otros países europeos desde Enero 2015 para uso farmacéutico.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

for

Galliapharm, radionuclide generator

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

GalliaPharm

- La actividad de calibración: 0,75 GBq; 1,1GBq; 1,48 GBq; 1,85 GBq
- Presenta una vida útil de 12 meses desde su fecha de calibración.
- 7 h. para alcanzar el máximo rendimiento. Con 5 ml de eluido se obtiene rendimiento de elución de más del 60 % (habitual alrededor del 70%)
- Es posible eluir el generador cada 4 horas.
- ^{68}Ge (en % del total de ^{68}Ga eluido). Típicamente empieza con 0,0001% y puede aumentar ligeramente con el número de eluciones.
- Breakthrough de ^{68}Ge inferior al 0,001% que especifica la farmacopea en los 12 meses.
- Si no ha sido eluido en más de dos días: eluido de limpieza 10 ml de HCl de 7 a 24 horas antes. Si no, el contenido en ^{68}Ge puede superar el 0,001%.

GENERADOR $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ E&Z

Tamaño (mCi)	Actividad dentro inicio	Actividad dentro al final	Actividad eluida al inicio	Actividad eluida al final
20	18 - 22	7,30 - 8,92	$\geq 12,16$	$\geq 4,86$
30	27 - 33	9,73 - 11,89	$\geq 18,11$	$\geq 6,49$
40	36 - 44	14,60 - 17,84	$\geq 24,05$	$\geq 9,73$
50	45 - 55	17,03 - 20,81	≥ 30	$\geq 11,35$

Seguridad de los generadores: ^{68}Ge breakthrough

- No se puede determinar antes de la administración de los radiofármacos de ^{68}Ga .
 - El ^{68}Ge no proporciona ninguna emisión detectable
 - La cantidad de ^{68}Ge , puede ser sólo determinada después de pasado un suficiente decay (preferiblemente más de 24 h) de modo que el ^{68}Ga que será detectado pasadas esas 24 h provenga del decaimiento del ^{68}Ge .
- Radiotoxicidad determinada por:
 - La larga vida del ^{68}Ge .
 - La biodistribución del ^{68}Ge
 - Efecto biológico del hijo: ^{68}Ga en los sitios de deposición del ^{68}Ge .

IMPUREZAS METÁLICAS: Zn (II), Fe (III), Al (III), Ti(IV) y ^{68}Ge (IV)

- Compiten con el ^{68}Ga en su coordinación con el precursor.
- La reducción de las impurezas metálicas puede ser reducida por la elución regular del generador.
- En 5 ml de eluido de un generador el máximo que se puede obtener es 810 MBq (30 mCi) de ^{68}Ga que contienen 1,2 ng de ^{68}Ga . Las impurezas metálicas pueden estar en el mismo rango.

Utilizar solo solventes (agua) y químicos ultrapuros

Evitar equipamiento metálico

Utilizar agujas de alta calidad (acero inoxidable). Ej: Sterican



- INCOMPATIBILIDADES:
 - El marcaje de moléculas transportadoras con ^{68}Ga es muy sensible a la presencia de impurezas de metales en cantidades traza.
 - Es importante que todos los vidrios, agujas de jeringas usados para el marcaje estén completamente limpios para asegurarse la no presencia libre de impurezas de metales.
 - Únicamente las agujas de jeringas (por ejemplo las no metálicas) con resistencia probada a la dilución del ácido deben ser usadas para minimizar los niveles de impurezas traza metálicas (Sterican[®]).
 - Los viales que nos suministra el kit de SOMAKIT son de vidrio pero están recubiertos de una lámina de SiO_2 (silarized) para evitar presencia de metales.

RADIOPROTECCIÓN

Radionucleido	Ge68/Ga68
Actividad referida a fecha	05/05/17 E&Z
Fabricante	E&Z
Facha del control	04/05/17
Equipo utilizado	Camara de Ionización - Rotem RAM ION n/s 2204-008
Control niveles radiación del generador	
- medidas en contacto	
Plano frontal (IN-OUT)	32 µSv/h
Lateral derecho	44 µSv/h
Lateral izquierdo	30 µSv/h
Plano posterior	45 µSv/h
Plano superior	63 µSv/h
val maximo a 1 m	3 µSv/h
val maximo a 20 cm generador	25 µSv/h
a) Control de niveles de radiación durante extracción	
- Durante la inyección de HCl	
Contacto con la via OUT	1000 µSv/h
Mano en la jeringa de HCl	200 µSv/h
Cuerpo operador	100 µSv/h
(1) El tiempo es de 5 min en caso de elucción de limpieza (10 mL a 2 mL/min - se de realizar en caso de que tiempo desdu ultima elucción < 24 h) y de 2 min en caso de elucción (4mL a 2 mL/min)prepare para	

21

Cabina plomada para PET

- Presentación del Generador:
 - Blindaje 28mm plomo (Igual en todas las presentaciones)
 - Peso 14Kg
- AISLADOR MUSA DE COMECER:
 - Blindaje: 50 mm de plomo



- AISLADOR THECLA:
 - Blindaje 50 mm plomo



SOMAKIT

SOMAKIT TOC® 40 microgramos



Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica
Edotreótida

Para uso intravenoso tras marcaje radiactivo.

Para un solo uso.

La caja contiene:

- 1 vial de polvo
- 1 vial de tampón



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SomaKit TOC 40 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo contiene 40 microgramos de edotreótida.

El radionúclido no está incluido en el equipo.

Excipiente con efecto conocido

El vial del tampón de reacción contiene aproximadamente 32,5 mg de sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica que contiene:

- Polvo para solución inyectable: el vial contiene un polvo liofilizado blanco.
- Tampón de reacción: el vial contiene una solución incolora transparente.

Para marcaje radiactivo con solución de cloruro de galio (^{68}Ga).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Tras el marcaje radiactivo con solución de cloruro de galio (^{68}Ga), la solución de galio (^{68}Ga) edotreótida obtenida está indicada para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la sobreexpresión de receptores de somatostatina en pacientes adultos con confirmación o sospecha de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) bien diferenciados para la localización de tumores primarios y sus metástasis.

4.2 Posología y forma de administración

El medicamento solo deben administrarlo profesionales sanitarios entrenados con experiencia técnica en el empleo y manipulación de agentes diagnósticos para medicina nuclear y únicamente en instalaciones designadas para la práctica de la medicina nuclear.

Posología

La actividad recomendada para un adulto de 70 kg de peso es de 100 a 200 MBq, administrados mediante inyección intravenosa lenta directa.
La actividad se adaptará a las características del paciente, el tipo de cámara PET utilizada y el modo de adquisición.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada no requieren ninguna pauta posológica especial.

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia del galio (^{68}Ga)-edotreótida en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del galio (^{68}Ga)-edotreótida en la población pediátrica, en la que la dosis efectiva podría diferir de la de los adultos. No existe ninguna recomendación de uso de SomaKit TOC en pacientes pediátricos.

Forma de administración

SomaKit TOC es para uso intravenoso y para un solo uso.
Este medicamento debe ser marcado radiactivamente antes de su administración al paciente.

La actividad del galio (^{68}Ga)-edotreótida debe ser medida en un activímetro inmediatamente antes de la inyección.

La inyección de galio (^{68}Ga)-edotreótida debe administrarse por vía intravenosa evitando la extravasación local que produciría la irradiación inadvertida del paciente y los artefactos en las imágenes.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver las secciones 6.6 y 12.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de imágenes

El SomaKit TOC marcado radiactivamente es adecuado para la obtención de imágenes en exploraciones médicas mediante PET. La adquisición debe incluir una adquisición de cuerpo entero, desde el cráneo hasta la mitad del muslo. El tiempo recomendado para la obtención de las imágenes es de 40 a 90 minutos después de la inyección. La hora de inicio y la duración de la adquisición de las imágenes se adaptarán al equipo utilizado y a las características del paciente y del tumor, con el fin de obtener imágenes de la mejor calidad posible.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los componentes del radiofarmaco marcado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuese necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios, tales como tubo endotraqueal, deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser en todos los casos tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Insuficiencia renal / hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/ riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

- Los usados clínicamente son:
- 68Ga-DOTATOC (SOMAKIT®)
 - Afinidad R sst2 y sst5
- 68Ga-DOTATATE (NETSPOT®)
 - Selectividad R sst2
 - En EEUU está comercializado como NetSpot® que su principio activo es el DOTATATE
- 68Ga-DOTANOC
 - Alta afinidad R sst2,3 y 5

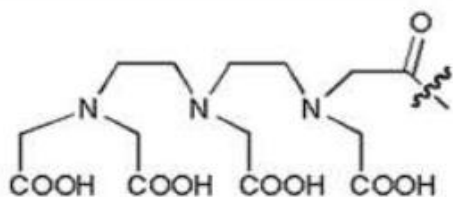


Advanced
Accelerator
Applications

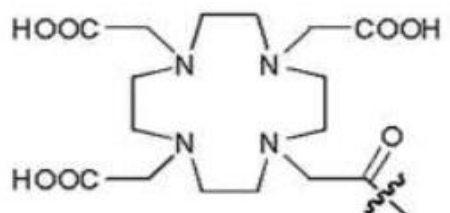
A Novartis Company

SOMAKIT®

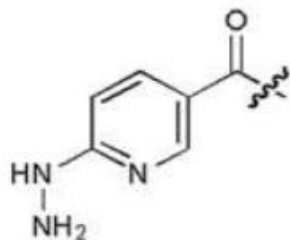
ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA



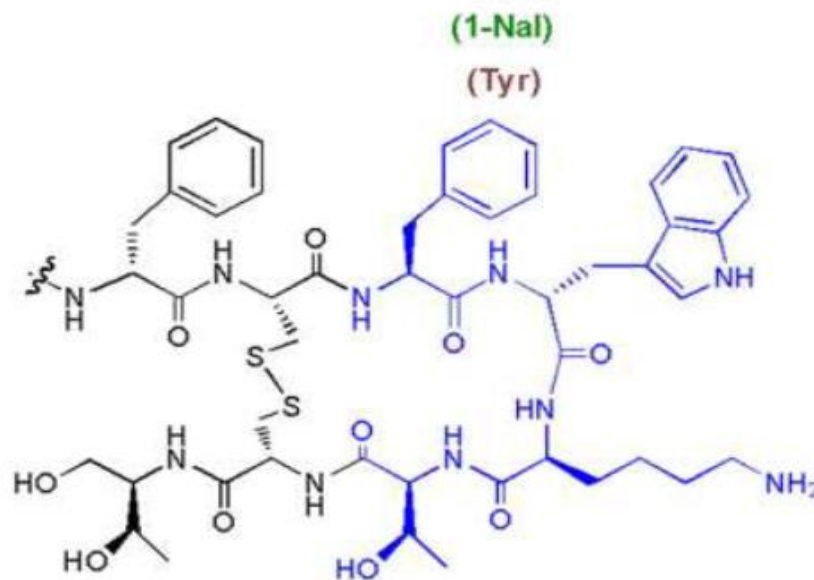
DTPA (^{111}In)



DOTA (^{111}In , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{177}Lu)



HYNIC ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

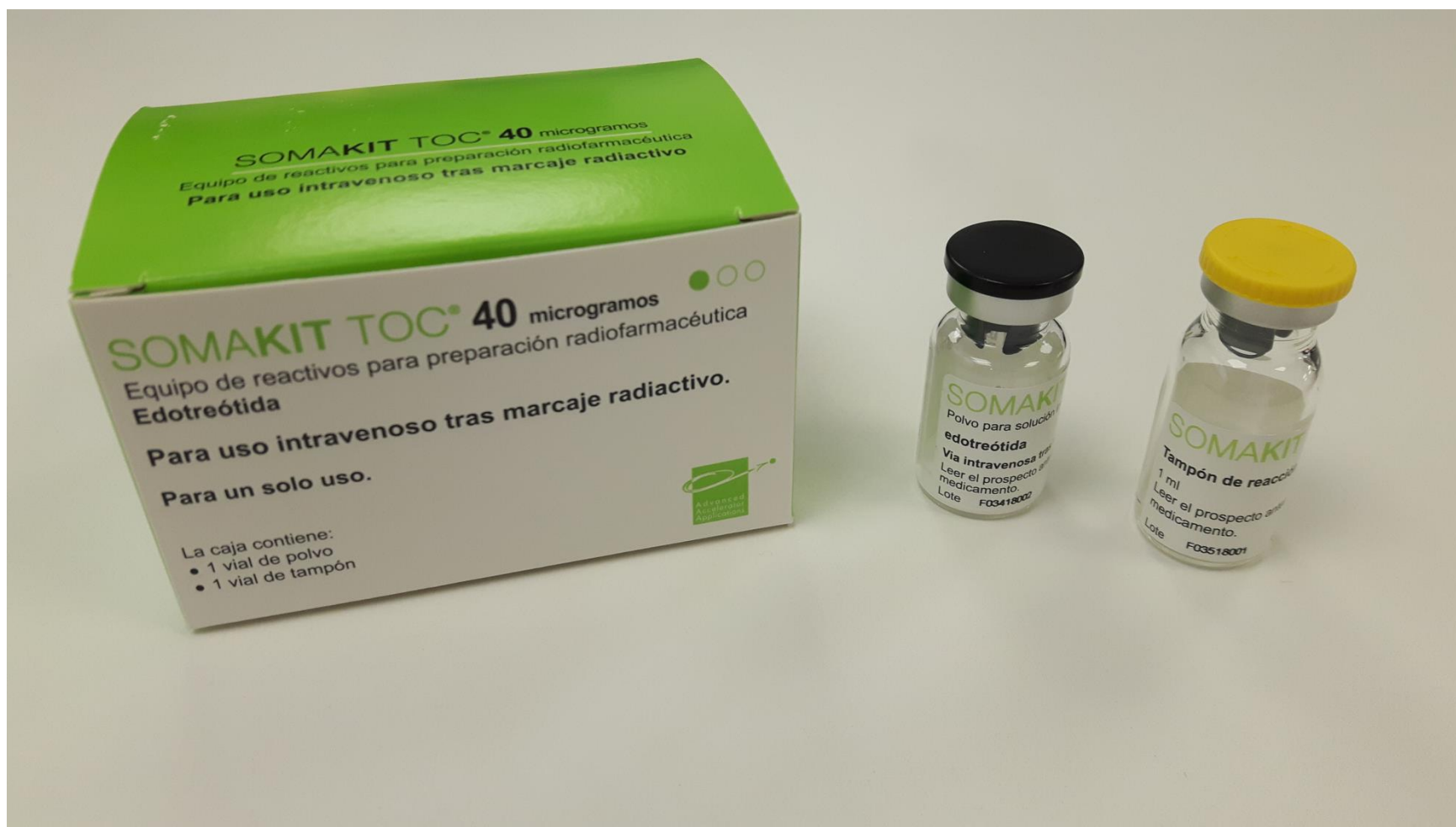


Octreotide (OC)

[Tyr³]-Octreotide (TOC)

[Tyr³, Thr⁸]-Octreotide (TATE)

[1-Nal³]-Octreotide (NOC)





Advanced
Accelerator
Application

A Novartis Company

Somakit-TOC kit

Vial-1
Liofilizado con el péptido



Vial-2
Solución tampón



Materiales para la reconstitución del KIT

Descripción	Tipo y proveedor (recomendado)	Notas
Filtro estéril de venteo	Millex®-25 0.2 µm (Millipore)	o similar
Jeringa estéril de 1 ml, con bajo volumen residual	Injekt®-F Solo 1 mL syringe (BBraun)	o similar
Agujas con baja liberación de metales	Agujas con cobertura siliconada Sterican® 0.6 x 60 mm (BBraun)	o similar
Bolsa estéril HCl 0.1 M (o 0.05 M sterile bag)	250 ml bolsa estéril ultrapura 0.1 mol/l (or 0.05 mol/l) HCl (Rotem)	o similar
Filtro estéril de veneto 0.22 µm compatible con el uso de HCl diluido	Mixed cellulose vented filter Cathivex®-GS ref. <u>SVGS0250S</u> (Millipore) o PVDF vented filter Millipore Cathivex®-GV ref. <u>SLGV0250S</u> (Millipore)	o Similar

- COMPOSICIÓN KIT:

- ❖ Vial con liofilizado y tapa negra que contiene:

- 40 µg de **péptido** (en nuestro caso para Somakit es el **DOTATOC** – inyección de ^{68}Ga -Edotreotide, mientras que para NetSpot es DOTATATE).
- 1,10-fenantrolina (se utiliza como un ligando en la química de coordinación ya que forma complejos fuertes con la mayoría de iones metálicos (Zn, Fe..))
- Ácido gentísico (antioxidante)
- Manitol (es necesario para la formulación del liofilizado, es lo que le da el color blanco al liofilizado)

- ❖ Vial con buffer/tampón y tapa amarilla, contiene 1 ml y se trata de una solución limpia y incolora. Se debe añadir para la reconstitución de la formulación del vial. La composición del buffer es la siguiente:

- Ácido fórmico
- Hidróxido sódico
- Agua para inyección

- El kit tiene una **caducidad** mínima de 6 meses y debe almacenarse en nevera en una temperatura comprendida entre 2 - 6 °C. Una vez reconstituído el vial y finalizado el marcaje tiene una **estabilidad de 4 horas** a una temperatura por debajo de 25 °C.
- La actividad a administrar de SOMAKIT es de **2 MBq/Kg**, debe estar siempre comprendida entre >100 MBq (**2.7 mCi**) y <200 MBq (**5.4 mCi**).

MATERIALES Y EQUIPOS PARA SU RECONSTITUCIÓN

Materiales y equipos para su Reconstitución

Materiales para control de calidad		
Descripción	Tipo y proveedor (recomendado)	Notas
Papel cromatografía sílica gel	ITLC-SG (Agilent) ref. SGI0001	
Cámara para el desarrollo tira cromatografía	Cámara para el desarrollo de las tiras de ITLC-SG	o similar
Tiras pH aptas para rango de pH 3.2-3.8	pH-Fix 1.7-3.8 <u>ref. 921 90</u> & pH-Fix 3.1-8.3 <u>ref. 921 35</u> (Macherey-Nagel)	o similar
Acetato amónico (en solución) / Metanol	BioUltra 5M <u>ref. 09691-100 mL</u> (Sigma-Aldrich) / Methanol HPLC grade	o similar
Citrato de sodio	Sigma Aldrich	o Similar

Equipos para la reconstitución del KIT y control de calidad		
Descripción	Tipo y proveedor (recomendado)	Notas
Bloque calefactor + con agujeros de 25 mm diámetro	AccublockTM Digital Dry Bat (Labnet) + bloque calefactor de aluminio con agujeros de 25 mm Ø	o similar
Radiocromatógrafo	Ninguno en concreto	o similar
Blindaje de plomo para la realización del QC	Apto para isótopos PET	o similar
Contenedor de plomo para isótopos PET	Ninguno en concreto	o similar

PROCEDIMIENTO DE ELUCIÓN DEL GENERADOR

Procedimiento de elución del Generador E&Z

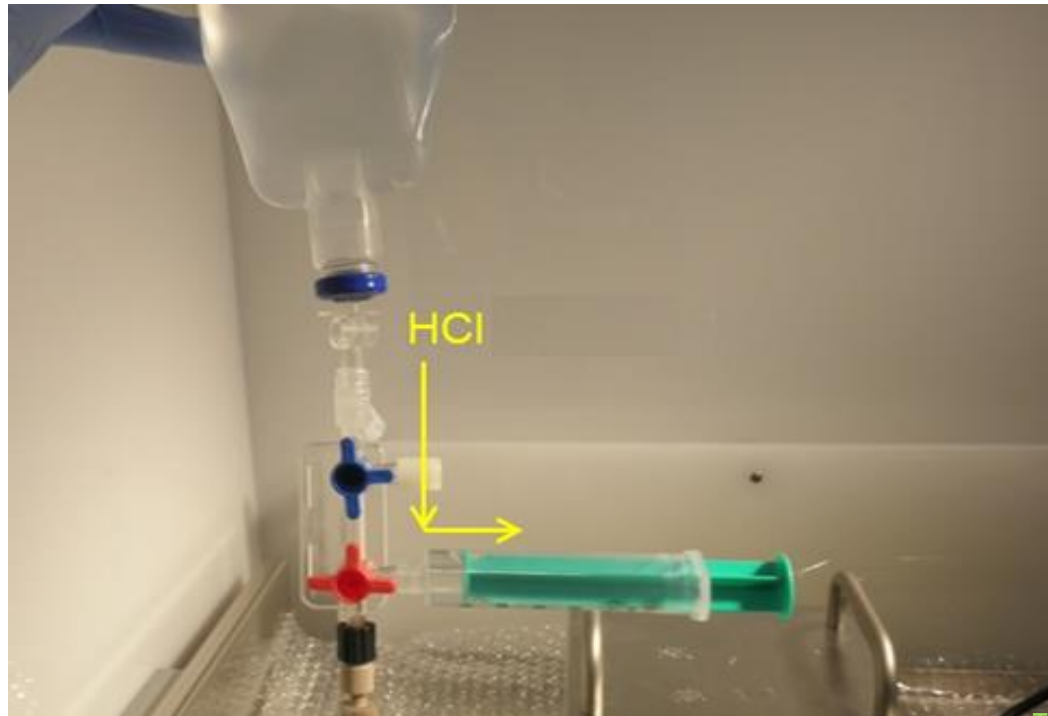
Elution of E&Z generator:

5 mL of ultrapure 0.1 M HCl.



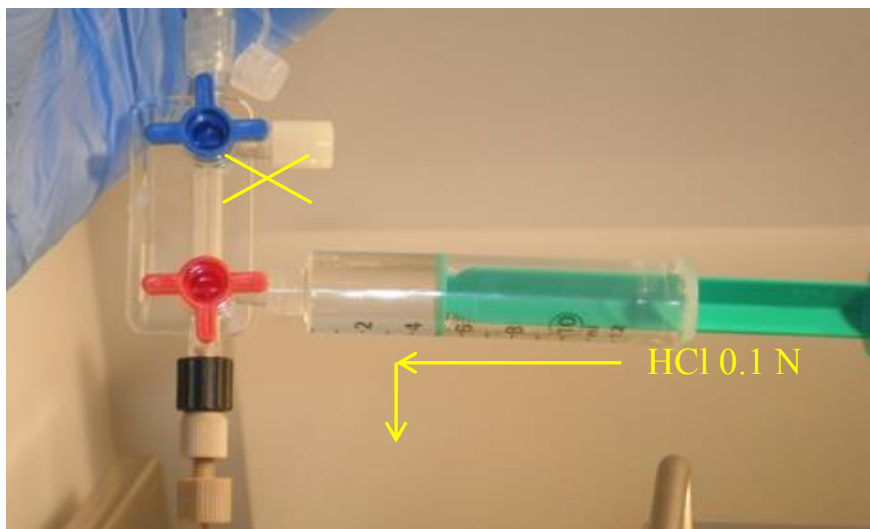
Procedimiento de elución del Generador E&Z

- Antes del inicio de la elución, se debe cargar la jeringa con el volumen requerido de HCl (5 o 10 ml).
- Conectar la jeringa con la bolsa de HCl girando las válvulas como se muestra en la imagen, y retirar el volumen de HCl tirando del émbolo de la jeringa.



Procedimiento de elución del Generador E&Z

- Cerrar las conexiones entre la jeringa y la bolsa de HCl y girar la válvula roja hacia la línea del generador.



- Empujar el émbolo de la jeringa para iniciar la elución. IMPORTANTE LA VELOCIDAD: no superar los **2 ml/min** de flujo.

❖ Syringe Pump:



Figure 1



Figure 2



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

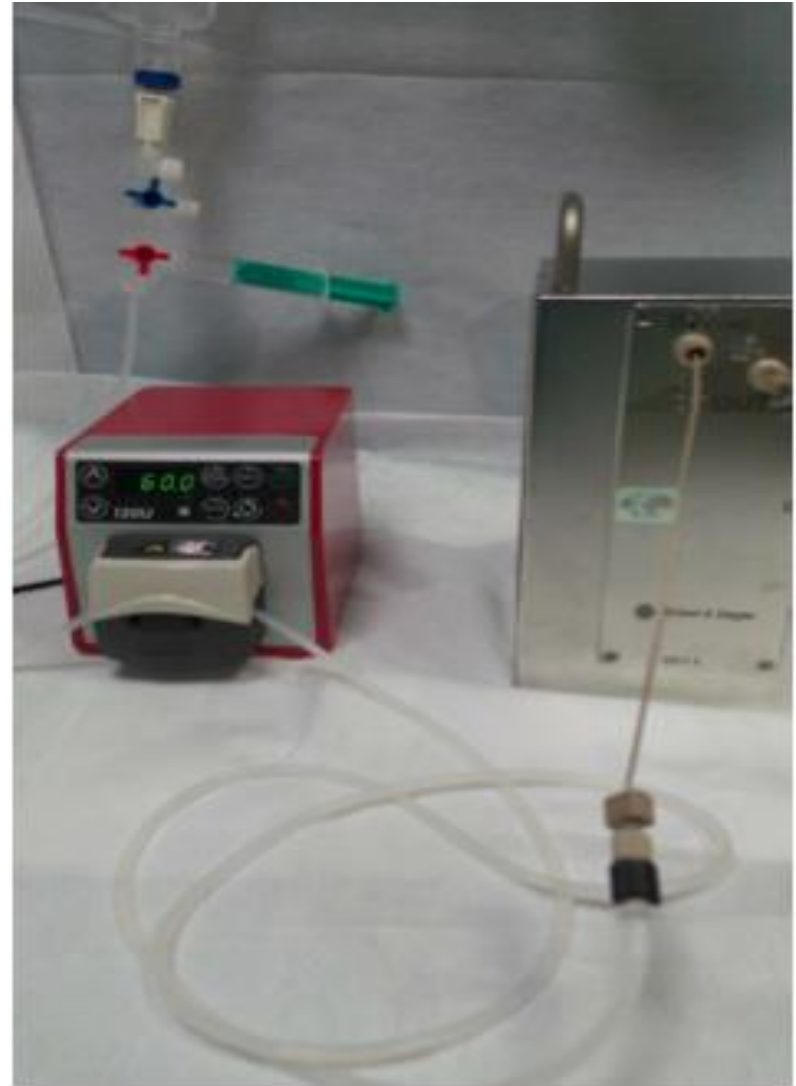
Elución Automática Opción A



❖ Bomba peristáltica:



Elución Automática Opción B



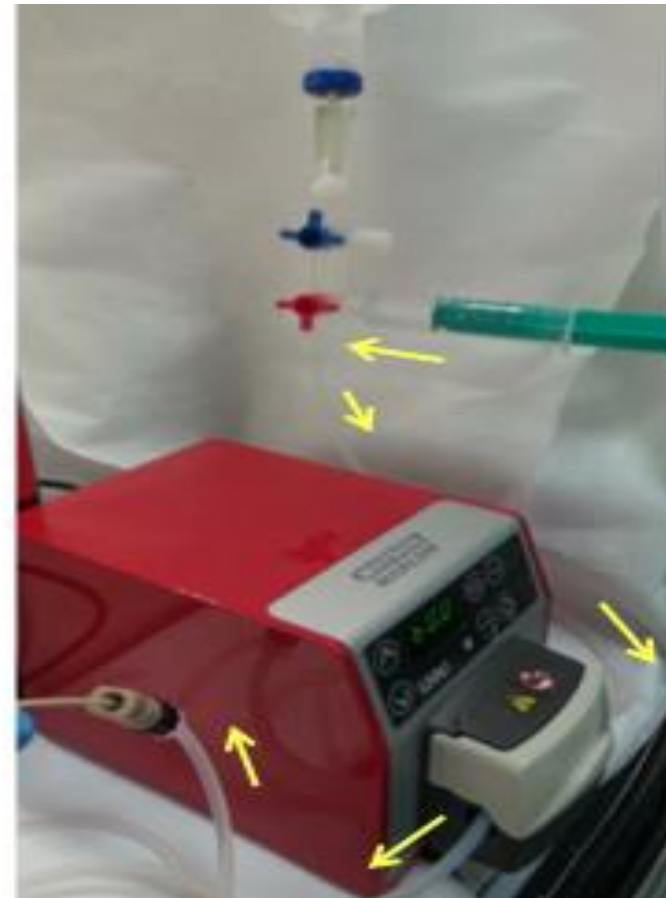
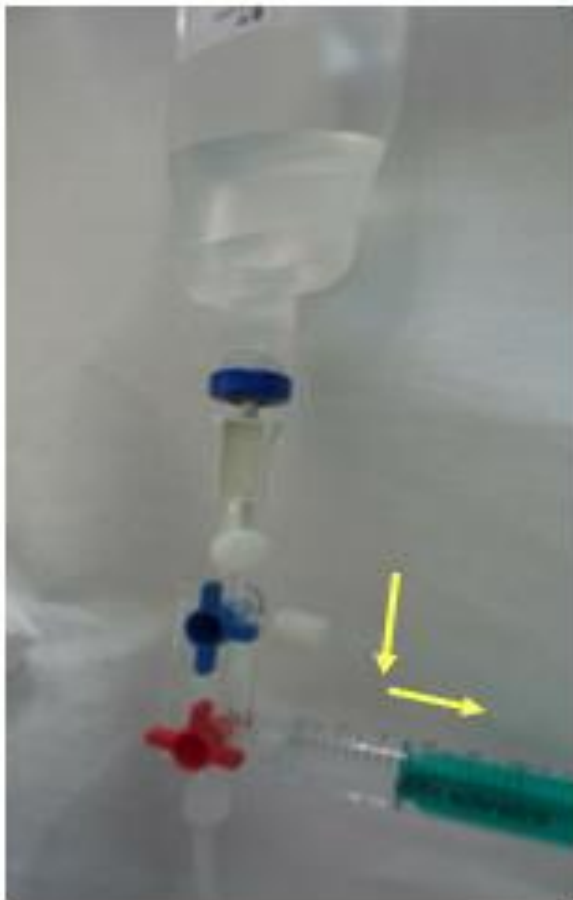
Elución Automática Opción B

- OJO: sentido de la bomba



Elución Automática Opción B

- OJO: sentido de la bomba

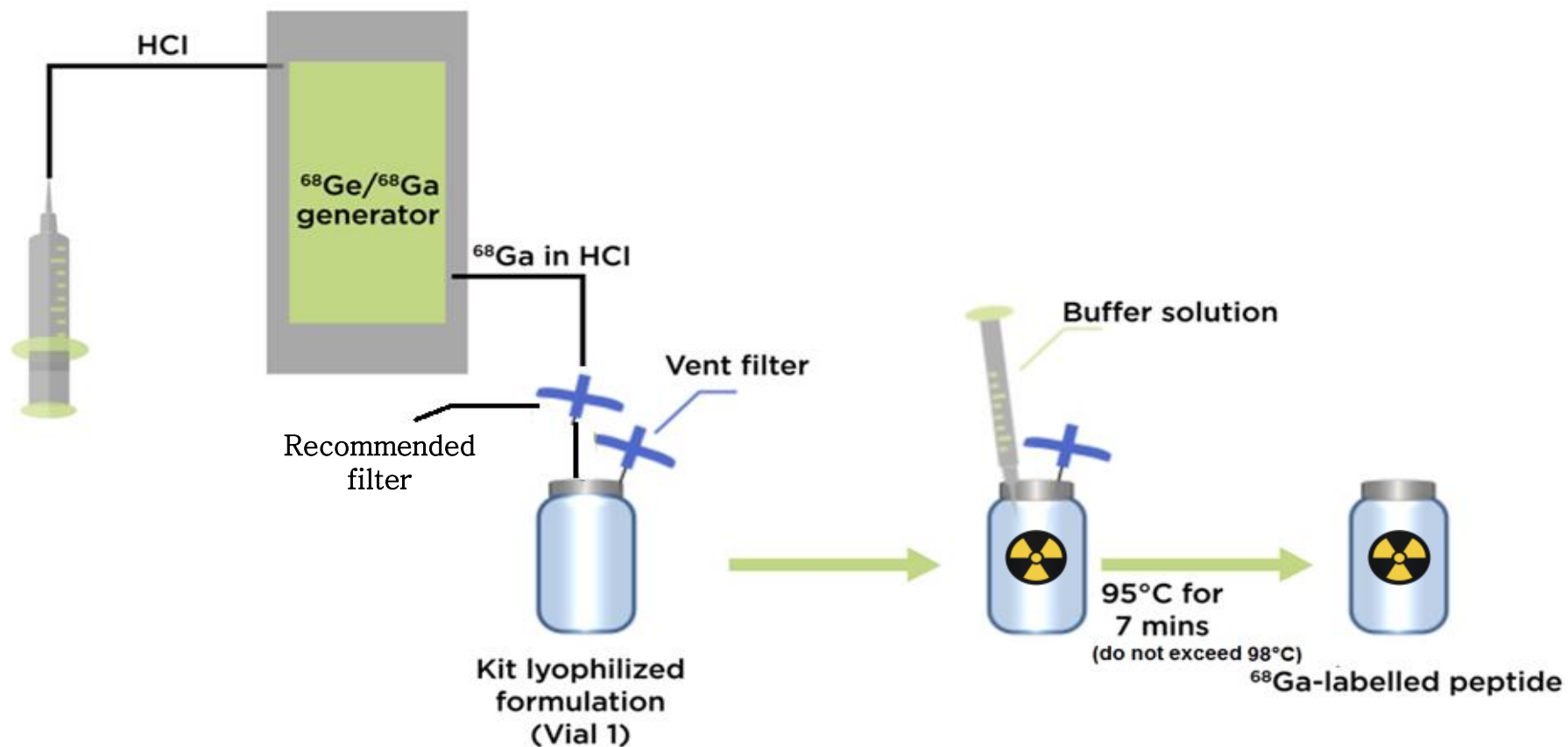


MÉTODO DE RECONSTITUCIÓN

- La solución intravenosa ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide debe ser preparada de acuerdo a procedimientos asépticos (elución bajo flujo laminar, usando guantes estériles...). Habrá que seguir la regulación local.
- Usar guantes durante el procedimiento de elución y reconstitución.



Método de reconstitución



Método de reconstitución

- Antes del inicio de la elución y marcaje se debe poner en marcha el bloque térmico para que alcance y se estabilice a la temperatura deseada para el marcaje (**95° C**).
- Retirar el tapón del Vial-1.
- Insertar en el Vial-1 un filtro de venteo de 0.2 μm para equilibrar la presión atmosférica durante el proceso de reconstitución.



- Retirar el tapón del Vial-2.
- Con la jeringa de 1 ml retirar la cantidad necesaria de solución tampón.
- El volumen de tampón necesario se calcula multiplicando el volumen de HCl usado para la elución del generador en ml por su molaridad:

volumen buffer (ml) = volumen HCl (ml) x molaridad HCl

(Ejemplo: para el Generador E&Z: 5 [ml] x 0.1 [N] = **0.5 ml of buffer**;
para el Generador ITG, 4 [ml] x 0.05 [N] = 0.2 ml of buffer)

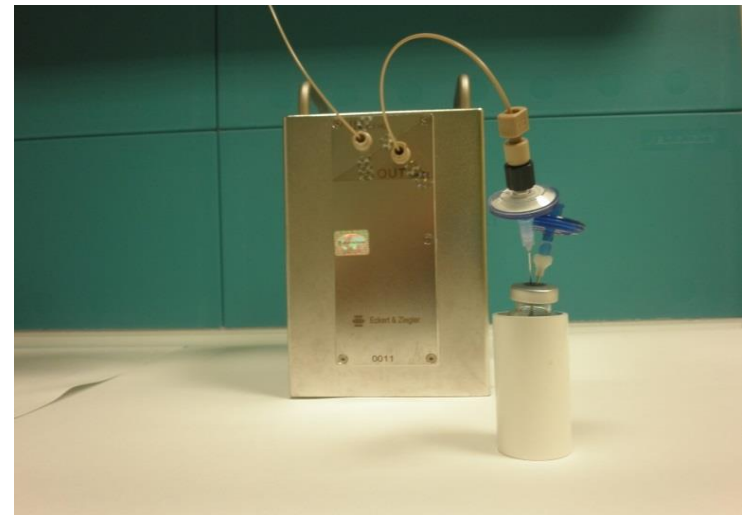
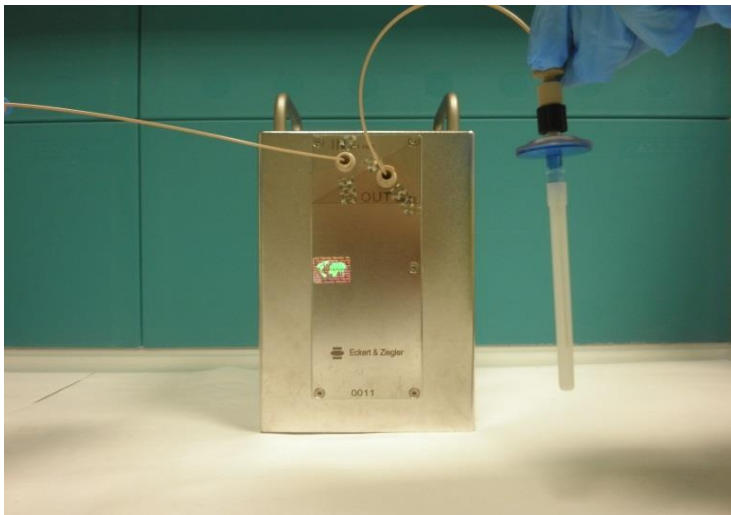


Método de reconstitución

- Conectar la parte superior del filtro (compatible con HCl) con la conexión macho de la línea de salida del $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generador y la parte inferior del filtro con la aguja Sterican[®].

En las siguientes imágenes se muestra el montaje del Generador en combinación con el uso del filtro (Millex GS)

- Clavar en el Vial-1 la aguja Sterican[®] conectada previamente al mencionado filtro.



Método de reconstitución

- Eluir el generador directamente en el Vial-1 a través del filtro y la aguja. La elución puede ser realizada de forma manual o automática.

En la imagen se muestra la posición de las válvulas durante la elución manual del generador



Método de reconstitución

- Al final de la elución, desconectar el generador del Vial 1 retirando la aguja de la goma del septum e inmediatamente añadir los 0.5 ml de buffer que previamente hemos dejado preparados.
- Retirar la jeringa y el filtro de venteo 0.2 μm y desplazar el vial con la ayuda de una pinza, al espacio definido en el bloque térmico, el cual ya antes hemos conectado y por tanto ya ha alcanzado los 95° C .
- Deberá permanecer el vial a **95° C durante 7 minutos** (no exceder de 10 minutos calentando). No se debe agitar ni mover el vial.



- Pasados los 7 minutos, retirar el vial del baño térmico, y colocarlo en un contenedor plomado mientras lo dejamos enfriar a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación ya se podrá realizar el Control de Calidad.

ESPECIFICACIONES CONTROL DE CALIDAD

- Realizar el control de calidad de acuerdo a los métodos recomendados para comprobar que cumpla las especificaciones.
- La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo soluciones transparentes y libres de partículas visibles deben usarse. La inspección visual debe realizarse bajo medidas de radioprotección (pantalla plomada).
- Mantener el vial que contiene la solución de ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide, vertical en un contenedor plomado y a una temperatura inferior a los 25° C antes de su utilización.
- La solución ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide es **estable hasta 4 horas después de su preparación** (decaimiento de la radioactividad excluido). Por lo tanto, la solución reconstituida puede ser usada dentro de las 4 horas después de su preparación, de acuerdo con la radioactividad requerida para su administración.

Especificaciones Control de Calidad

- Para su administración, la solución es retirada en ambiente estéril, retirando la dosis con una jeringa monodosis equipada con un blindaje protector adecuado y una aguja estéril desechable o utilizando un sistema de aplicación automatizado autorizado.
- La dosis del paciente debe ser medida en un activímetro inmediatamente antes de su administración. La dosis administrada al paciente debe registrarse.
- Los residuos radioactivos deben ser manipulados de acuerdo a la regulación correspondiente.

Especificaciones del producto marcado (^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide)

Test	Criterio de Aceptación	Método
Inspección Visual	Solución clara, libre de partículas visibles particles	Inspección Visual
pH	3.2 – 3.8	Tiras de pH
PRQ para Especies coloidales ^{68}Ga	$\leq 3.0\%$	Cromatografía en capa fina (iTLC 1)
PRQ para ^{68}Ga libre	$\leq 2.0\%$	Cromatografía en capa fina (iTLC 2)

Los controles de calidad deben ser realizados bajo medidas de radioprotección.

Gallium (^{68}Ga) edotreotide injection

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

RADIOACTIVITY

Determine the radioactivity using a calibrated instrument.

LABELLING

The label states:

- that the solution is not intended for direct administration to humans;
- the maximum volume that can be used for the preparation of a single patient dose;
- the concentration of hydrochloric acid;
- the concentration of acetone, if present;
- that the solution is intended for use in the preparation of gallium-68-labelled radiopharmaceuticals;
- a procedure to reduce the level of germanium-68 below 0.001 per cent of the total radioactivity.

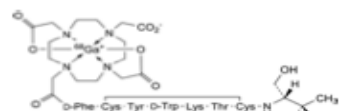
IMPURITIES

A. germanium-68.

01/2013:2482

GALLIUM (^{68}Ga) EDOTREOTIDE INJECTION

Gallii (^{68}Ga) edotreotidi solutio iniectionis



$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{GaNa}_{10}\text{O}_{15}\text{S}_2$

M_r 1487

DEFINITION

Sterile solution of a complex of gallium-68 with edotreotide (*N*-[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonine-N-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic (2*S*,7)-disulfide) (gallium-68 DOTATOC).

Content:

- gallium-68: 90 per cent to 110 per cent of the declared gallium-68 radioactivity at the date and time stated on the label;
- edotreotide: maximum 50 µg per maximum recommended dose in millilitres.

CHARACTERS

Appearance: clear, colourless solution.

Half-life and nature of radiation of gallium-68: see general chapter 5.7. Table of physical characteristics of radionuclides.

IDENTIFICATION

A. Gamma-ray spectrometry.

Result: the principal gamma photons have energies of 0.511 MeV and 1.077 MeV and, depending on the measurement geometry, a sum peak of 1.022 MeV may be observed.

B. Determine the approximate half-life by no fewer than 3 measurements of the activity of a sample in the same geometrical conditions within a suitable period of time (for example, 15 min).

Result: 62 min to 74 min.

C. Examine the chromatograms obtained in the test for other radiochemical impurities (see Tests).

Result: the principal peak in the radiochromatogram obtained with the test solution has a relative retention of 1.3 with reference to the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) using the spectrophotometer.

TESTS

pH: 4.0 to 8.0, using a pH indicator strip R.

Edotreotide, gallium edotreotide and other related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. The preparation to be examined.

Reference solution (a). Prepare a 50 µg/V solution of edotreotide R in a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R, V being the maximum recommended dose in millilitres.

Reference solution (b). Prepare a 50 µg/V solution of octreotide acetate R in a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R, V being the maximum recommended dose in millilitres.

Reference solution (c). Mix 0.1 mL of reference solution (a) and 0.1 mL of reference solution (b).

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\phi = 3.0$ mm;
- stationary phase: base-deactivated octadecylsilyl silica gel for chromatography R (3 µm).

Mobile phase:

- mobile phase A: trifluoroacetic acid R, water R (0.1:99.9 V/V);
- mobile phase B: trifluoroacetic acid R, acetonitrile R (0.1:99.9 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 8	75	24
8 - 9	75 → 40	24 → 60
9 - 14	40	60

Flow rate: 0.6 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm and radioactivity detector connected in series.

Injection: 20 µL.

Relative retention with reference to edotreotide (retention time = about 3.3 min): gallium edotreotide = about 1.3; octreotide = about 2.6.

System suitability: reference solution (c) using the spectrophotometer:

- resolution: minimum 5.0 between the peaks due to edotreotide and octreotide.

Limits: in the chromatogram obtained with the spectrophotometer:

- edotreotide and metal complexes of edotreotide (sum of the areas of the peaks with a relative retention with reference to edotreotide between 0.8 and 1.4): not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (50 µg/V);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (50 µg/V); disregard any peak with a relative retention with reference to edotreotide of 0.5 or less.

Impurity D. Thin-layer chromatography (2.2.27).

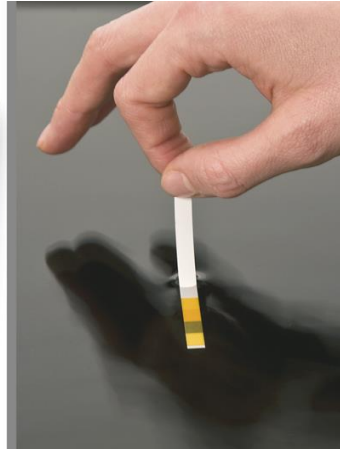
Test solution. The preparation to be examined.

Reference solution. Dissolve 10 mg of HEPES R (impurity D) in water R and dilute to V with the same solvent, V being the maximum recommended dose in millilitres. Dilute 1.0 mL of the solution to 50.0 mL with water R.

Plate: TLC silica gel F₂₅₄ plate R; use an aluminium plate.

Mobile phase: water R, acetonitrile R (25:75 V/V).

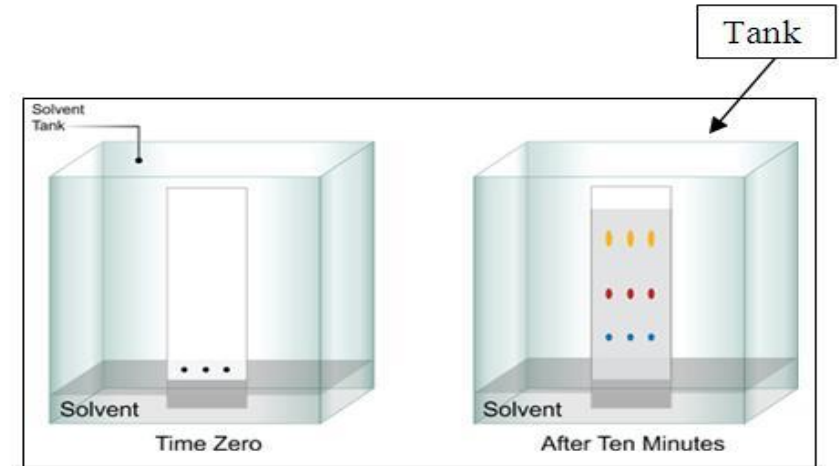
Especificaciones Control de Calidad



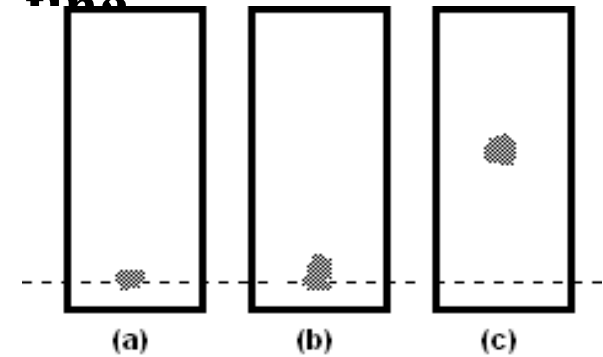
Tiras de pH



Radiocromatógrafo



**Cromatografía en capa
fina**



Cromatografía capa fina 1

Material

- Papel Agilent ITLC SG cortado 1 cm ancho x 12 cm largo para cada tira y marcando con lápiz 1 cm del principio de la tira.
- Fases móviles: Acetato Amónico 1M: Metanol (1:1 V/V)
- Cámara para el desarrollo de la tira
- Radiocromatógrafo.

Análisis de la muestra

- La cámara para la tira se prepara añadiendo la mezcla de la fase móvil con una profundidad de 3 o 4 mm. Cubrir la cámara para equilibrar el ambiente.
- Aplicar una gota de ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide en la parte marcada a 1 cm del inicio de la tira SG
- Colocar la tira de ITLC en la cámara para su desarrollo y permitir que el desarrollo llegue a 9 cm del punto de inicio marcado.
- Hacer el scan de la tira ITLC en el radiocromatógrafo.
- Las especificaciones para los factores de retención (Rf) son los siguientes:
 - ✓ **Especies coloidales** ^{68}Ga = 0 to 0.1
 - ✓ ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide = 0.8 to 1

La eficiencia de marcaje es calculada por la integración del pico de origen (Rf = 0 a 0.1) y debe ser $\leq$ **3.0%.**



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

Instrument Parameters

Method:	SOMAKIT_amonioA_me	File:	_68GA170817A.R001
Evaluated:	17 Aug 2017 09:36:55	Created:	17 Aug 2017 09:36:55
Evaluation by:	JM*		
Collimator Type:	Hi Efficiency	Width:	10 mm
Elect. Resol:	Normal	Amp. Range:	50 - 2047
Resolution:	256 chan	Chan Size:	0.863 mm
Hi Voltage:	1500 Volts	Chan of Zero mm:	12.6
Run Time:	2.00 min	Max Count:	0
Relative Pos:	0.0 mm		

Comments

Default Method for use in defining other methods

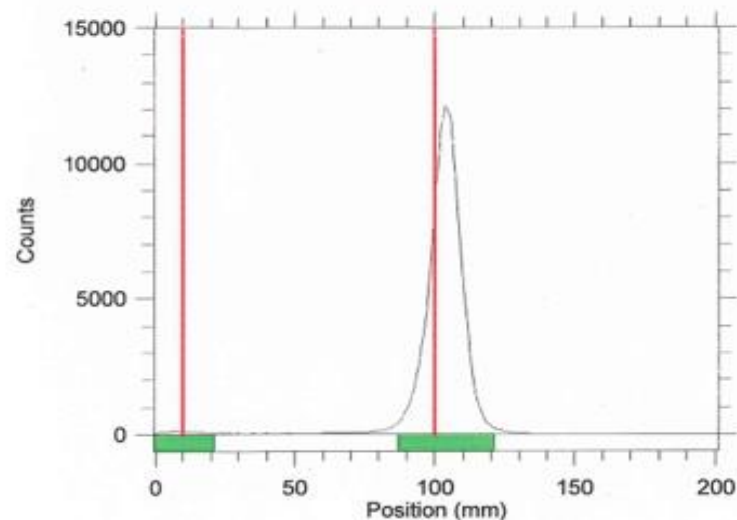
Analysis Parameters

Bkg Subtraction:	none	Origin:	10.0 mm
Normalization:	none	Front:	100.0 mm
Total Counts:	189238.0 (94619.0 CPM)	Region:	0.0 - 200.0 mm
Total File Counts:	189364		

Region Analysis

Definition:	Peak Search
Peak Slope:	0.1 counts/mm
Min Width:	5.9 mm
Min pct of Total:	1.0 %

Reg	(mm) Start	(mm) Stop	(mm) Centroid	RF	Region Counts	Region CPM	% of Total	% of ROI
Rgn 1	-0.6	21.0	9.8	-0.005	2046.0	1023.0	1.08	1.11
Rgn 2	86.6	121.1	103.6	1.040	181721.0	90860.5	96.03	98.89
2 Peaks					183767.0	91883.5	97.11	100.00



Cromatografía capa fina 2

Material

- Papel Agilent ITLC SG cortado 1 cm ancho x 12 cm largo para cada tira y marcando con lápiz 1 cm del principio de la tira.
- Fase móvil: Citrato sódico 0.1N , pH 5
- Cámara para el desarrollo de la tira
- Radiocromatógrafo

Análisis de la muestra

- La cámara para la tira se prepara añadiendo la mezcla de la fase móvil con una profundidad de 3 o 4 mm. Cubrir la cámara para equilibrar el ambiente.
- Aplicar una gota de ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide en la parte marcada a 1 cm del inicio de la tira SG
- Coocar la tira de ITLC en la cámara para su desarrollo y permitir que el desarrollo llegue a 9 cm del punto de inicio marcado.
- Hacer el scan de la tira ITLC en el radiocromatógrafo.
- Las especificaciones para los factores de retención (Rf) son los siguientes:
 - ✓ ^{68}Ga -DOTA⁰-Phe¹-Tyr³-Octreotide = 0.1 to 0.2
 - ✓ ^{68}Ga libre = 0.9 to 1

La eficiencia de marcaje es calculada por la integración del pico del frente Rf = 0.9 a 1 que debe ser $\leq 2.0\%$.



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

Instrument Parameters

Method: SOMAKIT_citrato_so
Evaluated: 19 Oct 2017 09:35:38
Evaluation by: areina
Collimator Type: Hi Efficiency
Elect. Resol: Normal
Resolution: 256 chan
Hi Voltage: 1500 Volts
Run Time: 2.00 min
Relative Pos: 0.0 mm

File: _19102017.R001
Created: 19 Oct 2017 09:35:38
Width: 10 mm
Amp. Range: 50 - 2047
Chan Size: 0.863 mm
Chan of Zero mm: 12.6
Max Count: 0

Comments

Default Method for use in defining other methods

Analysis Parameters

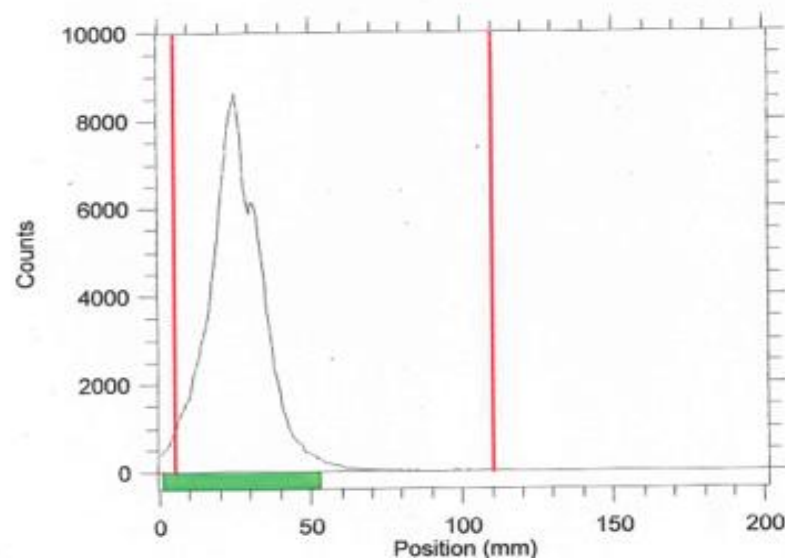
Bkg Subtraction: none
Normalization: none
Total Counts: 198000.0 (99000.0 CPM)
Total File Counts: 199541

Origin: 5.0 mm
Front: 110.0 mm
Region: 0.0 - 200.0 mm

Region Analysis

Definition: Peak Search
Peak Slope: 0.1 counts/mm
Min Width: 5.9 mm
Min pct of Total: 1.0 %

Reg	(mm) Start	(mm) Stop	(mm) Centroid	RF	Region Counts	Region CPM	% of Total	% of ROI
Rgn 1	1.2	52.9	25.4	0.194	194135.0	97067.5	98.05	100.00
1 Peaks					194135.0	97067.5	98.05	100.00



Resumen de pasos para el marcaje de Somakit®



Place vent filter into vial 1.



Prepare 0.5ml buffer.



Assemble sterilizing filter between outlet line and sterile needle. Check the luer lock connection before elution.



Elute the generator with 5 mL directly into vial 1.

Resumen de pasos para el marcaje de Somakit®



Disconnect generator
from vial 1.



Add buffer.
Remove the needle and the vent filter.



Heat 7 min (to less than 10min)
at 95°C. No shaking nor stirring
or inverting vials.



Cool for 10 min.

9

TEST	Acceptance criteria	Method
Visual inspection	Clear solution, free from visible particles	Visual inspection
pH	3.2 - 3.8	pH indicator strips
Labelling efficiency - colloidal ^{68}Ga species	$\leq 3.0\%$	Thin layer chromatography 1
Labelling efficiency - ^{68}Ga free	$\leq 2.0\%$	Thin layer chromatography 2

Perform quality control according to recommended methods



PEDIDO SOMAKIT

- Antes de su registro existía la opción de acceder a las dosis de Somakit vía USO COMPASIVO a través de la autorización de la AEMPS:



The screenshot shows the header of the AEMPS website. On the left, there are logos for the Government of Spain, the Ministry of Health and Social Services, and the Agency for Medicines and Health Products. The main title is 'Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales' and the version is 'Versión - 20170517'. Below the header is a red bar with the word 'Autenticación'. The login form has fields for 'Usuario' and 'Contraseña', a link for 'Cambiar contraseña', and a button for 'Identificarse'. At the bottom, there is a W3C HTML 4.01 logo and contact information for the Agency for Medicines and Health Products.

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales Versión - 20170517

Autenticación

Usuario :
Contraseña :
[Cambiar contraseña](#)

W3C HTML 4.01

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Parque Empresarial "Las Mercedes", Edif B, C/ Campezo 1 - 28022 MADRID | e-Mail: incidencias_mse@aemps.es



A Novartis Company

FORMULARIO PEDIDO SOMAKIT



Billing address:

ORDER FORM SOMAKIT TOC

By e-mail to order.somakit@adacap.com
Advanced Accelerator Applications International, SA

A. ADMINISTRATIVE INFORMATION REGARDING THE ORDER

Date of the order (DD/MM/YYYY):

Country of delivery:

Product: **SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation**

Delivery information:

Contact Name (on site):

Full Address:

Tel.:

Fax:

B. SUMMARY OF THE ORDER

Product	No of Kits (<i>minimum 4 kits per order</i>)	Date of expected delivery (DD/MM/YYYY).....
SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation		
Kit of devices for radiopharmaceutical preparation of 68Ga-radiolabelled solution for injection (for 4 SomaKit): 8 x needles; 4 x 1mL syringes; 4 x 10mL syringes; 4 x sterilization filters; 4 x vent filters	 x 4	



A Novartis Company

FORMULARIO PEDIDO SOMAKIT



Billing address:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ORDER FORM SOMAKIT TOC

By e-mail to order.somakit@adacap.com
Advanced Accelerator Applications International, SA

A. ADMINISTRATIVE INFORMATION REGARDING THE ORDER

Date of the order (DD/MM/YYYY):

Country of delivery:

Product: SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation

Delivery information :

Contact Name (on site):

Full Address:

Tel.:

Fax:

B. SUMMARY OF THE ORDER



Product	No of Kits (<i>minimum 4 kits per order</i>)	Date of expected delivery (DD/MM/YYYY)
SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation		
Kit of devices for radiopharmaceutical preparation of 68Ga-radiolabelled solution for injection (for 4 SomaKit): 8 x needles; 4 x 1mL syringes; 4 x 10mL syringes; 4 x sterilization filters; 4 x vent filters	x 4	



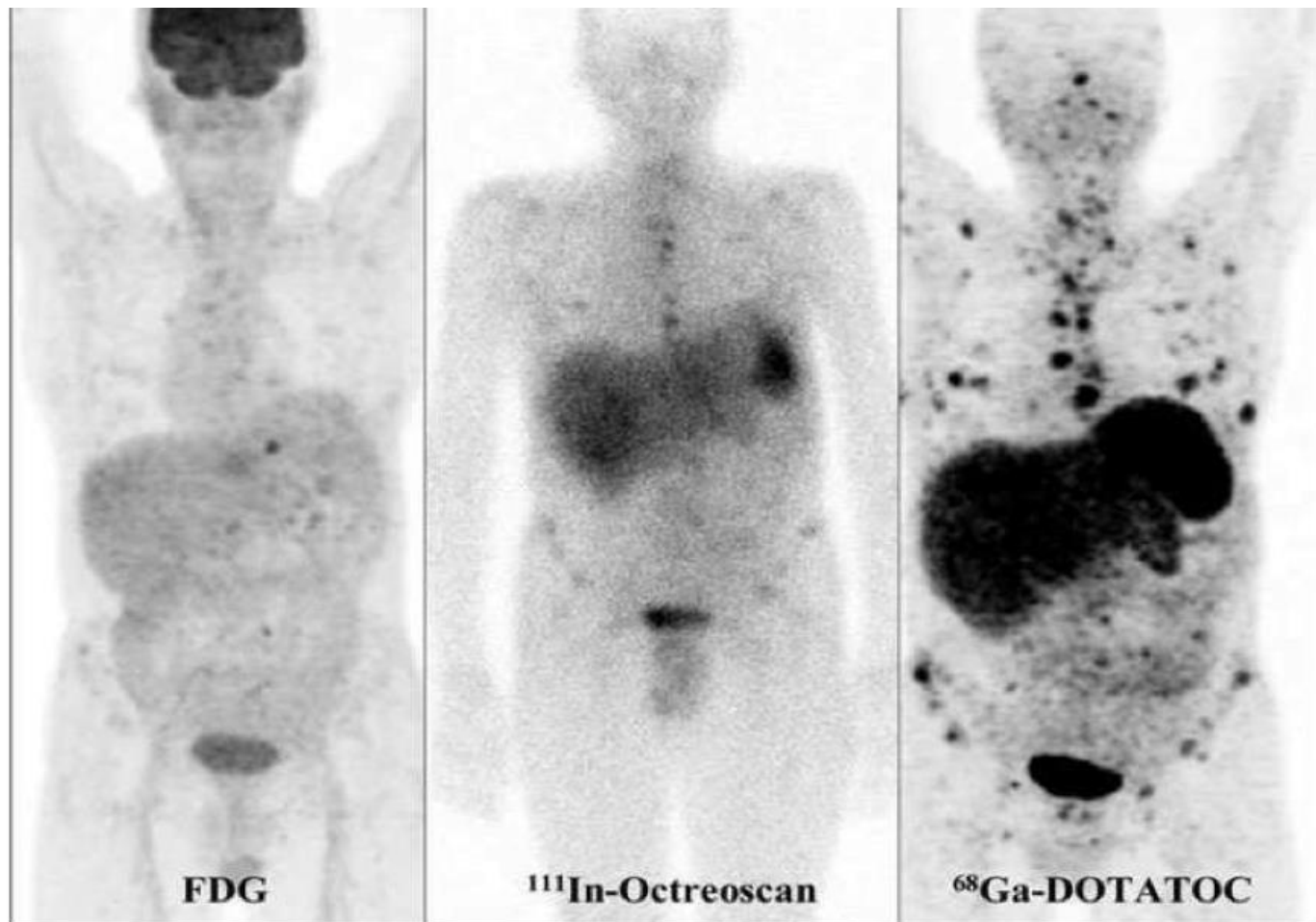
Signature

[Name, First Name] [Title]

Advanced Accelerator Applications International, SA

4 rue de la Tour de l'île, 1204 Genève, Suisse – tel. +41 22 519 07 00 – fax +41 22 519 06 99 – www.aadacap.com

Registre du Commerce de Genève n° CHE 494.818.412 ; TVA n° CHE 494.818.412



^{68}Ga DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide imaging of neuroendocrine tumors using PET/CT (right) compared to ^{111}In -octreoscan SPECT (middle) and ^{18}F -FDG PET (left)

SOMAKIT TOC®

Method of preparation



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

Muchas gracias por su atención

Alguna pregunta/aclaración?

