



PATIENT MEDICATION INFORMATION

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator)

Rubidium Chloride Rb 82 Injection is the medication solution eluted from RUBY-FILL® to be administered to the patient.

Read this carefully before you start taking RUBY-FILL®. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about RUBY-FILL®.

Serious Warnings and Precautions

- Radiopharmaceuticals should be used only by those health professionals who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

What the RUBY-FILL® used for?

- RUBY-FILL® produces a parenteral solution of Rubidium Chloride Rb 82 Injection for intravenous infusion.
- Rubidium Chloride Rb 82 Injection is a radioactive tracer, which is used as a Part of a Nuclear medicine test called a Positron Emission Tomography (PET) scan, to see whether your arteries are providing enough blood to your heart muscle, or whether they are blocked.

How does the RUBY-FILL® work?

Rubidium Chloride Rb 82 is a radioisotope (a medical product that contains a small amount of radioactivity) that behaves just like the potassium that helps your heart muscle work. If the arteries are not providing enough blood to your heart muscle, Rubidium Chloride Rb 82 will not be captured by the heart muscle. The heart muscle will show a blank area when a picture is taken with a special camera (PET).

What are the ingredients in RUBY-FILL®?

The medicinal ingredient, rubidium Rb 82, is a radioactive form of an element that is already contained in our blood, but in a non-radioactive form. Rubidium is found in coffee, black tea, fruits, vegetables (especially asparagus), poultry and fish.

RUBY-FILL® comes in the following dosage forms:

RUBY-FILL® is supplied in the form of ⁸²Sr adsorbed on a hydrous stannic oxide column with an activity of 3.7 GBq of ⁸²Sr at calibration time.

Do not use RUBY-FILL® if:

- if you are pregnant or suspect that you may be.
- To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you take RUBY-FILL®. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you:

- if you think you might be pregnant;
- if you are a nursing mother who is breast feeding an infant;
- if you are taking medication for angina (a heart disorder) or asthma (a breathing disorder);
- if you have ingested (eaten or drank) large amounts of caffeine containing products (coffee, tea, cola or chocolate, etc.) in the 12 hours before this test procedure.

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

The following may interact with RUBY-FILL®:

Drug-drug interactions with Rubidium Chloride Rb 82 have not been evaluated. You should not be taking caffeine-containing beverages for 12 hours prior to the procedure. Your doctor will also tell you should stop taking some of your medications, as some may interfere with the test.

You may be asked to avoid eating large or heavy meals for four hours prior to this test and PET scan. You may also be asked to avoid eating or drinking caffeine containing products (coffee, tea, cola or chocolate, etc.) in the 12 hours before the procedure.

The health professionals who administer the test may ask you about any medication you may be taking so the doctors can assess if any slight (one dose) adjustment might be necessary.

The usual test and PET scan with this product involves two infusions (doses) that are administered within minutes of each other and imaging (pictures with a special type of camera) are then taken right after; the whole process is completed on the same day and usually within a couple of hours.

How to take RUBY-FILL®:

Rubidium Chloride Rb 82 Injection will be administered under the supervision of a health professional who is experienced in the use of radiopharmaceuticals.

Usual dose:

The typical adult single dose used for imaging on 3D scanners is 10 to 15 MBq/kg, whereas double this activity may be required on 2D scanners. The maximum single dose of 3700 MBq should only be administered to patients in the range of 250 to 370 kg. Most patients do not require the maximum dose of ⁸²RbCl.

Overdose:

The administration of a radiation overdose related to ⁸²Rb is highly unlikely.

What are possible side effects from using RUBY-FILL®?

There have been no reported side effects for this product. Rubidium Chloride Rb 82 Injection is called a "tracer" meaning that it is given in very small doses and at such low doses, has no anticipated effect or known adverse (side) effects of its own, on your body. A normal diet contains more than 1 million times more rubidium than the dose of rubidium you will receive. The radioactive dose you will receive is less than a barium enema or a CT scan of the chest.

However, if you do happen to experience any unusual effects in the few hours after receiving this tracer, contact your doctor or pharmacist.

In rare instances, very small amounts of leftover radiation (trace amounts) may remain and be present in your body after you have undergone this procedure. This may trigger radiation monitoring equipment (for example at border crossings and security check-points at airports) for several months following the procedure. This small amount of radiation is not considered cause for worry or health concern, but should this occur, contact your doctor.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting ([https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drug.html](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drug.html)) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Storage:

RUBY-FILL® should be stored at room temperature (15 to 25°C).

If you want more information about RUBY-FILL®:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website; the manufacturer's website <https://www.draximage.com> or by calling 1-888-633-5343 / 514-630-7080

This leaflet was prepared by:

Jubilant Draximage Inc.
16 751 TransCanada Highway
Kirkland, Quebec H9H 4J4 Canada
1-888-633-5343
www.draximage.com
Last Revised: May 28, 2021

© is a Registered Trademark of Jubilant Draximage Inc.



PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) produces a parenteral solution of ⁸²RbCl (Rubidium Chloride Rb 82 Injection) for intravenous infusion.

Rubidium Chloride Rb 82 Injection is indicated:

- as an accessory to positron emission tomography (PET) for imaging of the myocardium, to evaluate regional myocardial perfusion in adult patients, as an aid in the diagnosis or assessment of suspected or known coronary artery disease.

Rubidium Chloride Rb 82 Injection is used under rest and hyperemic (pharmacological) stress conditions.

RUBY-FILL® must be used with an infusion system specifically labelled for use with the generator and capable of accurate measurement and delivery of adequate doses of Rubidium Chloride Rb 82 Injection.

1.1 Pediatrics

Pediatrics (< 18 years of age): No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

1.2 Geriatrics

Geriatrics: Geriatric patients were included in the studies demonstrating the efficacy and safety of Rubidium Chloride Rb 82 Injection in the approved indication.

2 CONTRAINDICATIONS

RUBY-FILL® is contraindicated for use if a solution other than Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP has been used to elute the generator.

3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX

Serious Warnings and Precautions	
Risk of High Level of Radiation Exposure with the Use of Incorrect Eluent	<ul style="list-style-type: none"> • Only Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP should be used to elute the generator. See 4.7 Instructions for Preparation and Use. • Additives present in other solutions (particularly calcium ions) have the potential to expose patients to high levels of radiation by causing the release of large amounts of ⁸²Sr and ⁸⁵Sr into the eluate regardless of the generator's age or prior use.
See 7 Warnings and Precautions	<ul style="list-style-type: none"> • Immediately stop the patient infusion and discontinue use of the affected generator if the incorrect eluent is used to elute the generator. See 7 Warnings and Precautions • Evaluate the patient's radiation absorbed dose and, if excessively absorbed dose suspected or confirmed, monitor for the effects of radiation to critical organs such as bone marrow. When solutions containing calcium ions are used to elute the generator, high levels of radioactivity may be present in the eluate, even with the subsequent use of Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP. See 4.8 Dosimetry • Radiopharmaceuticals should be used only by those health professionals who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.1 Dosing Considerations

The optimal dose of Rubidium Chloride Rb 82 Injection has not been systematically investigated. As with all radiopharmaceuticals, only the lowest dose of ⁸²RbCl necessary to obtain adequate visualization should be used. A lower dose provides less radiation to patients, consistent with ALARA principles. Most procedures do not require use of the maximum dose of ⁸²RbCl. The dose to be used should be carefully individualized and factors should be considered such as: age, body size, anticipated pathology, degree and extent of visualization required, structure(s) or area to be examined, disease processes affecting the patient, and equipment and technique to be employed.

When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine by the physicians whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise.

Rubidium Chloride Rb 82 Injection should not be administered to pregnant women unless it is considered that the benefits to be gained by the patient outweigh the potential hazards to the fetus.

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

The administered activity of Rubidium Rb 82 Injection should be individualized by considering body size and PET imaging systems.

The typical adult single dose used for imaging on 3D scanners is 10 to 15 MBq/kg, whereas double this activity may be required on 2D scanners. The maximum single dose of 3700 MBq should only be administered to patients in the range of 250 to 370 kg. Most patients do not require the maximum dose of ⁸²RbCl.

A standard clinical ⁸²RbCl session will comprise two intravenous infusions – one at rest and the other at pharmacological stress conditions for a mean total dose of 20 to 30 MBq/kg. Rest imaging should be performed before stress imaging.

Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

No dosage adjustment required in hepatic or renal impairment.

4.4 Administration

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

RUBY-FILL® must be used with an elution system specifically labelled for use with the generator and capable of accurate measurement and delivery of doses of Rubidium Chloride Rb 82 Injection at a rate between 10 to 30 mL/min with a maximum volume per infusion of 60 mL. Two single doses (infusions) are used to complete a rest/stress imaging session. Typically, the rest infusion is administered first and then the second dose is administered (after an appropriate period) under pharmacologic stress conditions. The stress imaging is typically started about 10 minutes after the completion of the resting dose infusion and imaging to allow for sufficient isotope decay. These parameters for a single rest and stress session reflect the conditions of use under which drug development trials were conducted. The PET imaging commences during, or shortly after patient's infusion, and is completed within a maximum of 10 minutes of elution.

Some medications may interfere with responses to a stress test (anti-anginal drugs, theophyllines) and should be withdrawn on the day of the examination. See 9 DRUG INTERACTIONS

Heavy meals should be avoided 4 hours before a stress test. Patient should abstain from caffeine-containing drugs and beverages for 12 hours prior to the test as prescribed by ASNC guidelines. See 9 DRUG INTERACTIONS

⁸²Rb assay, ⁸²Sr and ⁸⁵Sr breakthrough should be determined each day the generator is used in order to verify the quality of the ⁸²RbCl eluate before the administration to the patient. See 4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.6 Image Acquisition and Interpretation

Cardiac PET myocardial perfusion imaging should be carried out only by physicians and institutions with adequate training and experience.

Rest imaging should be performed prior to stress imaging. Following the infusion, image acquisition generally starts:

- 70 to 90 seconds after injection in patients with normal ventricular function (LVEF greater than 50%);
- 90 to 100 seconds after injection in patients with reduced ventricular function (LVEF 30% to 50%);
- 110 to 130 seconds after injection in patients with poor ventricular function (LVEF less 30%).

However, some protocols may call for the start of the image acquisition during the infusion.

Image acquisition is generally completed within 10 minutes. Dipyridamole infusion can begin immediately following the end of the rest image acquisition. A second dose of ⁸²Rb can be administered 7 to 8 minutes after the start of the dipyridamole infusion.

4.7 Instructions for Preparation and Use

An appropriate elution system labeled for use with RUBY-FILL® is required. The applicable operator's manual delivered with the elution system should be consulted for detailed directions on generator hook-up, daily quality control procedure, elution process, and patient administration. Prior to use with patients, a thorough understanding of the use and performance of the system should be established.

The RUBY-FILL® product monograph and the elution system operator's manual should be read before beginning elution. Additional information for eluting the RUBY-FILL® generator follows:

- *Waterproof gloves are to be worn during the preparation and elution processes;*
- *Aseptic techniques should be employed throughout the preparation and elution processes;*
- Allow at least 6 minutes between elutions for regeneration of ⁸²Rb;
- **Use only Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator:**
 - Complete and sign the Saline Confirmation Label provided with RUBY-FILL®;
 - Apply the Saline Confirmation Label on the clear side of the Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP bag and install on the RUBY Rubidium Elution System;
 - Replace the Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP bag as part of the mandatory daily quality control procedure described below;
 - Discard the first 75 mL eluate each day the generator is eluted; and
 - Employ proper safety precautions considering that the eluate contains radioactivity.

Directions for Quality Control

The assay of ⁸²Rb and the ⁸²Sr and ⁸⁵Sr breakthrough are determined using an ionization chamber-type dose calibrator and are performed by the user through a daily quality control procedure. This procedure is mandatory so the Elution System will not start patient injections unless it is performed. As indicated in the applicable operator's manual delivered with the Elution System, the user must conduct a flush and a calibration at least once in 24 hours. These runs are intended to remove air bubbles from the lines, prime lines, and remove any unbound Strontium from the generator. Once a flush has been conducted, a calibration run is mandatory to validate the activity counter and to ensure that breakthrough activity is within acceptable limits. The calibration run serves as a thorough system test, and alerts the user when levels of ⁸²Sr and ⁸⁵Sr corresponding to 1/5 of the USP limits are reached. This will mandate at least one additional calibration run during the day, to ensure the proper functioning of the column and detect any premature breakthrough. In this unlikely event and for any additional information, the user should refer to the Elution System's User Manual.

DO NOT infuse/use eluates obtained from the flush or calibration runs for patient administration.

4.8 Radiation Dosimetry

The effective dose coefficient (ICRP 103) of Rubidium Chloride Rb 82 Injection is 7.3E-04 mSv/MBq. The effective dose following a single injected activity of 1050 MBq is 0.77 mSv. The estimated effective dose for the combined rest/stress procedure is 1.5 mSv (as administered and assessed under rest conditions).

The critical organ is the kidney (4.7E-03 mSv/MBq), followed by the heart (2.5E-03 mSv/MBq), and the lungs (1.9E-03 mSv/MBq).

Organ	Mean	s.d.	LL 95% CI	UL 95% CI
Adrenals	3.9E-04	1.3E-05	3.8E-04	3.9E-04
Brain	1.1E-04	1.2E-05	1.1E-04	1.2E-04
Breasts	1.7E-04	3.5E-05	1.6E-04	1.9E-04
Colon	5.8E-04	2.3E-05	5.7E-04	5.9E-04
Gallbladder	5.1E-04	1.7E-05	5.0E-04	5.2E-04
Gonads	2.4E-04	1.2E-05	2.3E-04	2.4E-04
Heart	2.5E-03	6.6E-04	2.2E-03	2.7E-03
Kidneys	4.7E-03	3.2E-04	4.5E-03	4.8E-03
Liver	5.6E-04	9.9E-05	5.2E-04	5.9E-04
Lungs	1.9E-03	5.9E-04	1.7E-03	2.1E-03
Muscle	1.7E-04	2.5E-05	1.6E-04	1.8E-04
Prostate	1.6E-03	2.5E-04	1.5E-03	1.7E-03
Red Marrow	2.8E-04	1.3E-05	2.8E-04	2.9E-04
Osteogenic Cells	4.3E-04	2.6E-05	4.2E-04	4.4E-04
Skin	2.8E-04	1.8E-05	2.8E-04	2.9E-04

Table 1. Absorbed Radiation Dose Estimates (mSv/MBq) (Cont'd)

Organ	Mean	s.d.	LL 95% CI	UL 95% CI
Small Intestine	8.6E-04	1.0E-04	8.2E-04	9.0E-04
Spleen	1.0E-03	2.6E-04	9.2E-04	1.1E-03
Stomach	9.1E-04	1.9E-04	8.4E-04	9.8E-04
Thymus	3.5E-04	1.2E-05	3.5E-04	3.6E-04
Thyroid	7.7E-04	1.8E-04	7.0E-04	8.3E-04
Urinary Bladder	3.9E-04	3.2E-05	3.8E-04	4.1E-04
Uterus	4.2E-04	3.7E-05	4.0E-04	4.3E-04
Remainder	4.2E-04	2.2E-06	4.2E-04	4.2E-04
Effective dose coefficient	7.3E-04	9.2E-05	7.0E-04	7.7E-04

Based on OLINDA/EXM V1.1 analysis of biokinetic data from 275 organs in 30 subjects, (as administered under rest conditions).

5 OVERDOSAGE

The administration of a radiation overdose related to ⁸²Rb is highly unlikely, as patients can safely be given the maximum available ⁸²Rb activity in the generator. The effective dose from 3700 MBq injected activity is 2.7 mSv.

In case of any reportable radiation overdose, please contact The Canadian Nuclear Safety Commission.

6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

Route of Administration	Dosage Form / Strength/ Composition	Non-medicinal Ingredients
Intravenous (⁸² RbCl eluate)	Radionuclide Generator, 3.7 GBq of ⁸² Sr per Generator	None

RUBY-FILL® is supplied in the form of ⁸²Rb adsorbed on a hydrous stannic oxide column with an activity of 3.7 GBq of ⁸²Sr at calibration time.

The generator is encased in a lead shield container. Complete assay data for each generator are provided on the container label.

RUBY-FILL® provides an elution of Rubidium (⁸²RbCl) Chloride Injection which is a sterile, non-pyrogenic aqueous solution of ⁸²RbCl in 0.9% sodium chloride with pH of 4 to 8. The ⁸²RbCl activity delivered in a given elution depends on the volume, the elution rate, and the ⁸²Sr activity adsorbed on the generator column. At the end of the elution process, each generator eluate should not contain more than 0.02 kBq of ⁸²Sr and not more than 0.2 kBq of ⁸⁵Sr per MBq of rubidium-82 contained in the eluate, and not more than 1 mcg of tin per mL of Rubidium Chloride Rb 82 Injection. Rubidium Chloride Rb 82 Injection contains no carrier or stabilizing agent.

The generator is supplied with one additional sterile and non-pyrogenic set of RUBY CONNECTORS/ Luer adapters (i.e. one RUBY CONNECTOR body, ONE RUBY CONNECTOR stem and 2 Luer lock adapters fixed on each RUBY CONNECTOR). The RUBY CONNECTORS' end connecting to the generator (body and stem) is identical to the quick-connects connected to the generator. At the user's site and once the generator is installed, the sets of the quick-connects affixed to the generator is removed using aseptic techniques and replaced with RUBY CONNECTORS that serve to connect the generator to the RUBY RUBIDIUM ELUTION SYSTEM.

Saline Confirmation Labels are supplied to be used with RUBY-FILL® generator. The blank spaces on the labels are to be filled by users to confirm that only Additive-Free 0.9% Sodium Chloride Injection USP bag is to be used. The Saline Confirmation Label shall be applied on the clear side of the bag every time the bag is changed.

6.1 Physical Characteristics

⁸²Rb decays by positron emission (95.5%) and by orbital electron capture (4.5%), yielding principal radiation of two 511 keV annihilation photons (191%) useful for detection and imaging studies and a 776.5 keV photon (14.9%). ⁸²Rb decays with a physical half-life of 75.5 seconds (1.2575 min) to stable ⁸²Kr.



The physical decay of ⁸²Rb is described by the following equation:

$$\% \text{ remaining} = 100\% \times e^{-0.0091t} \text{ where } t \text{ is time from calibration in seconds; or}$$

$$\% \text{ remaining} = 100\% \times e^{-0.5441t} \text{ where } t \text{ is time from calibration in minutes.}$$

6.2 External Radiation

The specific gamma-ray constant for ⁸²Rb is 0.3 Gy/hr/kBq (6.1 R/hr/mCi) at 1 cm. The narrow-beam attenuation half value layer is 4.1 mm for lead (and 3.4 cm for concrete). The broad-beam transmission factors at 511 keV for various thicknesses of lead (Pb) are given in Table 2. For example, the use of a 7 mm thickness of Pb will attenuate the radiation emitted by a transmission factor of about 0.39.

Table 2. Broad-beam transmission factors at 511 keV in lead

mm Pb	Transmission	mm Pb	Transmission
1	0.89	9	0.29
2	0.79	10	0.25
3	0.69	12	0.18
4	0.60	14	0.13
5	0.52	16	0.10
6	0.45	18	0.07
7	0.39	20	0.05
8	0.34	30	0.01

From AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements.

⁸²Sr decays to ⁸²Rb with a physical half-life of 25.55 days (600 hours).



The ⁸²Sr is produced in an accelerator by the reaction ⁸⁵Rb (p, 4n) ⁸²Sr and ⁸⁷Rb (p, 6n) ⁸²Sr, and by Mo (p, spallation). The ⁸²Sr produced has no carrier added. To correct for physical decay of ⁸²Sr, the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration are shown in Table



PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) produit une solution parentérale de ⁸²RbCl (chlorure de rubidium Rb 82 injectable) pour perfusion intraveineuse.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est indiqué :

- comme complément à la tomographie par émissions de positons (TEP) en imagerie myocardique, pour l'évaluation de la perfusion myocardique régionale chez les patients adultes, afin de faciliter le diagnostic ou l'évaluation d'une coronaropathie connue ou soupçonnée.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est utilisé au repos et à l'état de stress pharmacologique (hypérhémie).

RUBY-FILL^{MD} doit être utilisé avec un système de perfusion spécifiquement conçu pour être utilisé avec le générateur, permettant des mesures précises et un dosage adéquat de chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie : Des patients gériatriques ont été enrôlés dans des études sur l'efficacité et l'innocuité de chlorure de rubidium Rb 82 injectable dans l'indication approuvée.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de RUBY-FILL^{MD} est contre-indiquée si une solution autre que le chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif a été utilisée pour éluer le générateur.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

<p>Mises en garde et précautions importantes</p> <p>Risque d'exposition élevée aux rayonnements avec l'utilisation du mauvais éluant</p> <ul style="list-style-type: none">Il convient de n'utiliser que du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif pour éluer le générateur. Voir 4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation Les additifs présents dans d'autres solutions (particulièrement les ions calcium) ont le potentiel d'exposer les patients à des niveaux élevés de rayonnement en provoquant la libération de grandes quantités de ⁸²Sr et de ⁸²Sr dans l'éluat, peu importe l'âge ou du l'usage antérieur du générateur. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Arrêter immédiatement la perfusion du patient et cesser d'utiliser le générateur concerné si le mauvais éluant est utilisé pour éluer le générateur. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Évaluer la dose de rayonnement absorbée par le patient et, si une dose absorbée excessive est soupçonnée ou confirmée, surveiller les effets des rayonnements sur les organes critiques tels que la moelle osseuse. Lorsque des solutions contenant des ions calcium sont utilisées pour éluer le générateur, des niveaux élevés de radioactivité peuvent être présents dans l'éluat, même avec l'utilisation subséquente d'une solution de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif. Voir 4.8 Dosimétrie des rayonnements Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait à l'usage de substances prescrites radioactives chez l'homme.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie optimale de chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a pas été systématiquement étudiée. Comme pour tous les produits radiopharmaceutiques, seule la posologie la plus fiable de ⁸²RbCl nécessaire pour obtenir une visualisation adéquate doit être utilisée. Une dose plus faible expose les patients à moins de rayonnements, conformément au principe ALARA. La plupart des procédures ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de ⁸²RbCl. La posologie à utiliser doit être soigneusement individualisée et certains facteurs doivent être pris en considération comme l'âge, la taille corporelle, la pathologie anticipée, le degré et l'étendue de la visualisation requise, la/s structure(s) ou la zone à examiner, les processus pathologiques affectant le patient ainsi que l'équipement et la technique à employer.

Lorsqu'il est prévu d'administrer des radiopharmaceutiques chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer par les médecins si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne devrait pas être administré aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

L'activité du chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être individualisée selon la taille corporelle et le système d'imagerie TEP.

La dose unique type pour adulte, utilisée pour l'imagerie par caméra 3D est comprise entre 10 et 15 MBq/kg alors qu'il pourrait convenir de doubler cette activité pour des caméras 2D.

La dose unique maximale de 3700 MBq ne peut être administrée qu'à des patients entre 250 et 370 kg. La plupart des patients ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de ⁸²RbCl.

Une séance clinique standard de ⁸²RbCl consistera en deux perfusions intraveineuses : l'une au repos et l'autre dans des conditions de stress pharmacologique (pour une dose totale moyenne de 20 à 30 MBq/kg). Il convient de procéder à la scintigraphie au repos avant la scintigraphie dans des conditions de stress.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Aucun ajustement posologique requis en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.4 Administration

Quand la solution ou le contenant le permet, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de matières particulaires ou une coloration anormale avant que le produit soit administré.

RUBY-FILL^{MD} doit être utilisé avec un système d'éluotion spécialement conçu pour être utilisé avec le générateur et doit permettre une mesure et un dosage précis du chlorure de rubidium Rb 82 injectable, à une vitesse comprise entre 10 à 30 mL/min., pour un volume maximal par perfusion de 80 mL. Deux doses uniques (perfusions) sont utilisées par séance d'imagerie repos/stress. Généralement, la perfusion de repos est administrée en premier puis la seconde dose est administrée (après une période appropriée) dans des conditions de stress pharmacologique. La scintigraphie de stress est généralement initiée environ 10 minutes après la fin de la perfusion et de la scintigraphie au repos, afin de permettre une décroissance satisfaisante de l'isotope. Ces paramètres pour une séance de repos et de stress unique reflètent les conditions d'utilisation dans lesquelles ont été menés les essais portant sur la mise au point du médicament.

La scintigraphie TEP débute pendant, ou peu de temps après la perfusion du patient et se termine dans les 10 minutes de l'éluotion, au maximum.

Certains médicaments peuvent interférer avec la réponse à un test dans des conditions de stress (médicaments anti-angineux, théophyllines) et doivent être suspendus le jour de l'examen. *Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*

Il convient d'éviter les repas trop copieux dans les 4 heures précédant l'examen dans des conditions de stress. Le patient doit s'abstenir de prendre des médicaments ou des boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant le test, comme le prescrivent les lignes directrices de l'ASNC. *Voir 10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*
L'étalonnage du ⁸²Rb et la diffusion (*breakthrough*) du ⁸²Sr et du ⁸²Sr doivent être déterminés à tous les jours d'opération du générateur afin de vérifier la qualité de l'éluat de ⁸²RbCl, avant l'administration au patient. *Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*

4.6 Acquisition d'images et interprétation

La scintigraphie de perfusion myocardique TEP ne peut être réalisée que par des médecins et des institutions disposant de la formation et de l'expérience adéquates.

Il convient de procéder à une scintigraphie au repos avant une scintigraphie dans des conditions de stress. Après la perfusion, l'acquisition d'images commence généralement :

- 70 à 90 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire normale (FEVG supérieure à 50 %);
- 90 à 100 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire réduite (FEVG 30 % à 50 %);
- 110 à 130 secondes après l'injection aux patients présentant une faible fonction ventriculaire (FEVG inférieure à 30 %).

Toutefois, certains protocoles peuvent demander de commencer l'acquisition d'images pendant la perfusion.

L'acquisition d'images prend généralement moins de 10 minutes. Une perfusion de diprydamole peut commencer immédiatement après l'acquisition d'images au repos. Une seconde dose de ⁸²Rb peut être administrée 7 à 8 minutes après le début de la perfusion de diprydamole.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Un système d'éluotion approprié destiné à être utilisé avec RUBY-FILL^{MD} est requis. Il convient de consulter le manuel d'utilisation applicable fourni avec le système d'éluotion pour les directives détaillées sur le raccordement du générateur, la procédure de contrôle de la qualité quotidienne, le processus d'éluotion et l'administration au patient. Avant toute utilisation avec des patients, il convient de comprendre parfaitement l'utilisation et les performances du système.

La monographie de produit de RUBY-FILL^{MD} et le manuel d'utilisation du système d'éluotion doivent être revus avant de procéder à l'éluotion. Renseignements complémentaires pour l'éluotion du générateur RUBY-FILL^{MD} :

- Il convient de porter des gants étanches pendant la préparation et les processus d'éluotion;
- Il convient d'appliquer des techniques d'asepsie tout au long de la préparation et des processus d'éluotion;
- Laisser au moins 6 minutes entre les éluotions pour la régénération du ⁸²Rb;
- Utiliser uniquement du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif pour éluer le générateur. **Voir 4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation**
 - Compléter et signer l'Étiquette de Confirmation de Saline fournie avec RUBY-FILL^{MD}.
 - Apposer l'Étiquette de Confirmation de Saline sur le côté transparent du sac de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif et installer celui-ci sur le Système d'éluotion de rubidium RUBY;
 - Remplacer le sac de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif dans le cadre de la procédure quotidienne obligatoire de contrôle de la qualité comme indiqué ci-dessous.
- Jeter les premiers 75 mL d'éluat chaque jour ou le générateur est élué; et
- Prendre les précautions de sécurité appropriées en considérant que l'éluat contient de la radioactivité.

Directives pour le contrôle de la qualité

L'étalonnage du ⁸²Rb et la diffusion (*breakthrough*) du ⁸²Sr et du ⁸²Sr sont déterminés à l'aide d'un activimètre à chambre d'ionisation (calibrateur de dose), et sont réalisés par l'utilisateur par le biais d'une procédure quotidienne de contrôle de qualité. Cette procédure est obligatoire, ce qui veillie à ce que le Système d'Éluotion ne démarre l'injection-patient que si elle est exécutée. Comme l'indique le manuel d'utilisation fourni avec le Système d'Éluotion, l'utilisateur doit procéder au rinçage et au calibrage au moins une fois toutes les 24 heures et ce, afin d'éliminer toutes les bulles d'air des tubulures et de retirer tout stromium libre du générateur. Dès que le rinçage est effectué, un étalonnage est obligatoire pour valider le compteur d'activité et garantir que l'activité de diffusion se trouve dans les limites acceptables. L'exécution de l'étalonnage sert de test système complet et alerte l'utilisateur quand des niveaux de ⁸²Sr et de ⁸²Sr correspondant à 1/5 des limites USP sont atteints. Cela nécessitera au moins un étalonnage supplémentaire au cours de la journée, afin d'assurer le bon fonctionnement de la colonne et de détecter toute diffusion prématurée. Dans ce cas peu probable et pour toute autre information additionnelle, l'utilisateur doit se consulter le manuel d'utilisation du Système d'Éluotion pour plus d'informations.

NE PAS utiliser d'éluats issus des opérations de rinçage ou d'étalonnage pour administration au patient.

4.8 Dosimétrie des rayonnements

Le coefficient de dose efficace (CIPR 103) du chlorure de rubidium Rb 82 injectable est de 7,3E-04 mSv/MBq. La dose efficace après une activité unique injectée de 1050 MBq est de 0,77 mSv. La dose efficace estimée pour la procédure repos/stress combinée est de 1,5 mSv (administrée et évaluée dans des conditions de repos).

L'organe critique est le rein (4,7E-03 mSv/MBq), suivi du cœur (2,5E-03 mSv/MBq) et du pignon (1,9E-03 mSv/MBq).

Tableau 1. Estimations des doses de radiation absorbée (mSv/MBq)

Organe	Moyenne	d.s.	LI 95 % IC	LS 95 % IC
Surrénales	3,9E-04	1,3E-05	3,8E-04	3,9E-04
Cerveau	1,1E-04	1,2E-05	1,1E-04	1,2E-04
Seins	1,7E-04	3,5E-05	1,6E-04	1,9E-04
Côlon	5,8E-04	2,3E-05	5,7E-04	5,9E-04
Vésicule biliaire	5,1E-04	1,7E-05	5,0E-04	5,2E-04
Gonades	2,4E-04	1,2E-05	2,3E-04	2,4E-04
Cœur	2,5E-03	6,6E-04	2,2E-03	2,7E-03
Reins	4,7E-03	3,2E-04	4,5E-03	4,8E-03

Tableau 1. Estimations des doses de radiation absorbée (mSv/MBq) (suite)

Organe	Moyenne	d.s.	LI 95 % IC	LS 95 % IC
Foie	5,6E-04	9,9E-05	5,2E-04	5,9E-04
Poumons	1,9E-03	5,9E-04	1,7E-03	2,1E-03
Muscles	1,7E-04	2,5E-05	1,6E-04	1,8E-04
Pancréas	1,6E-03	2,5E-04	1,5E-03	1,7E-03
Moelle osseuse	2,8E-04	1,3E-05	2,8E-04	2,9E-04
Cellules ostéogéniques	4,3E-04	2,6E-05	4,2E-04	4,4E-04
Peau	2,8E-04	1,8E-05	2,8E-04	2,9E-04
Intestin grêle	8,6E-04	1,0E-04	8,2E-04	9,0E-04
Rate	1,0E-03	2,6E-04	9,2E-04	1,1E-03
Estomac	9,1E-04	1,9E-04	8,4E-04	9,8E-04
Thymus	3,5E-04	1,2E-05	3,5E-04	3,6E-04
Thyroïde	7,7E-04	1,8E-04	7,0E-04	8,3E-04
Vessie	3,9E-04	3,2E-05	3,8E-04	4,1E-04
Utérus	4,2E-04	3,7E-05	4,0E-04	4,3E-04
Autres	4,2E-04	2,2E-06	4,2E-04	4,2E-04
Coefficient de dose efficace	7,3E-04	9,2E-05	7,0E-04	7,7E-04

Selon l'analyse V1.1 OLINDA/EXM de données biocinétiques de 275 organes chez 30 sujets (administration dans des conditions de repos).

5 SURDOSAGE

L'administration d'une surdose de rayonnement reliée au ⁸²Rb est très peu probable car les patients peuvent recevoir en toute sécurité l'activité maximale de ⁸²Rb disponible dans le générateur. La dose efficace à partir d'une activité injectée de 3700 MBq est de 2,7 mSv.

Pour traiter une surdose de rayonnement reportable, veuillez communiquer avec la Commission canadienne de sûreté nucléaire.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse (éluat ⁸² RbCl)	Générateur de radionucléide, 3,7 GBq de ⁸² Sr par générateur	Aucun

RUBY-FILL^{MD} est fourni sous forme de ⁸²Sr absorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté avec une activité de 3,7 GBq de ⁸²Sr au moment du calibrage.

Le générateur est inséré dans un contenant blindé en plomb. Des données d'étalonnage complètes pour chaque générateur sont fournies sur l'étiquette du contenant.

RUBY-FILL^{MD} fournit un éluat de chlorure de rubidium Rb 82 (⁸²RbCl) injectable qui est une solution aqueuse aprotégée stérile de ⁸²RbCl dans du chlorure de sodium 0,9 %, avec un pH entre 4 et 8. L'activité du ⁸²RbCl fournie dans un éluat donné dépend du volume, du taux d'éluotion et de l'activité du ⁸²Sr adsorbé sur la colonne du générateur. Au terme du processus d'éluotion, aucun éluat du générateur ne doit contenir plus de 0,02 kBq de ⁸²Sr, pas plus de 0,2 kBq de ⁸⁵Sr par MBq de rubidium-82 contenu dans l'éluat, et pas plus de 1 mcq d'étain par mL de chlorure de rubidium Rb 82 injectable. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne contient aucun entraîneur, ni aucun agent stabilisant.

Le générateur est fourni avec un ensemble additionnel de CONNECTEURS RUBY / adaptateurs Luer stériles et aprotégés (c.-à-d., un « corps » CONNECTEUR RUBY, une tige CONNECTEUR RUBY et deux adaptateurs Luer fixés à chaque CONNECTEUR RUBY). L'extrémité des CONNECTEURS RUBY reliés au générateur (corps et tige) est identique à celle des connecteurs Quick-connect reliés au générateur. Sur le site, et une fois le générateur installé, les connecteurs Quick-connect fixés au générateur sont retirés suivant une technique aseptique et sont remplacés par les CONNECTEURS RUBY fournis assurant ainsi la connexion entre le générateur et le SYSTÈME D'ÉLUOTION DE RUBIDIUM RUBY.

Des étiquettes de confirmation de saline sont fournies pour être utilisées avec le générateur RUBY-FILL^{MD}. Les espaces vides sur les étiquettes doivent être remplis par les utilisateurs pour confirmer que seuls des sacs de solution de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif doivent être utilisés. L'étiquette de confirmation de saline doit être apposée sur la cote transparent du sac chaque fois que le sac est changé.

6.1 Caractéristiques physiques

Le ⁸²Rb se désintègre par émission de positons (95,5 %) et par capture d'électrons orbitaux (4,5 %), en produisant un rayonnement principal de deux photons d'annihilation de 511 keV (191 %), utile pour les études de détection et d'imagerie, et un photon de 776,5 keV (14,9 %). Le ⁸²Rb, d'une demi-vie de 75,5 secondes (1,2575 min.), se désintègre en ⁸²Kr stable.

⁸²Rb₃₇ → ⁸²Kr₃₆ + e⁺ + ν

La décroissance physique du ⁸²Rb est illustrée par l'équation suivante :

% restant = 100 % x e^{-0,009 t} où t est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en secondes; ou

% restant = 100 % x e^{-0,544 t} où t est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en minutes.

6.2 Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le ⁸²Rb est 0,3 Gy/h/kBq (6,1 R/h/mCi) à 1 cm. La couche de demi-atténuation de faisceau étroit est de 4,1 mm de plomb (et de 3,4 cm de béton). Les facteurs de transmission de faisceau large à 511 keV pour diverses épaisseurs de plomb (Pb) sont présentés au Tableau 2. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de Pb de 7 mm atténuera le rayonnement émis par un facteur de transmission d'environ 0,39.

Tableau 2. Facteurs de transmission à faisceau large à 511 keV dans le plomb

mm Pb	Transmission	mm Pb	Transmission
1	0,89	9	0,29
2	0,79	10	0,25
3	0,69	12	0,18
4	0,60	14	0,13
5	0,52	16	0,10
6	0,45	18	0,07
7	0,39	20	0,05
8	0,34	30	0,01

Du groupe de travail AAPM 108 : exigences de blindage PET et PET/CT.

Le ⁸²Sr se désintègre en ⁸²Rb avec une demi-vie de 25,55 jours (600 heures).

⁸²Sr₃₈ → ⁸²Rb₃₇ + e⁺ + ν

Le ⁸²Sr est produit dans un accélérateur par la réaction du ⁸⁶Rb (p, 4n) ⁸²Sr et du ⁸⁷Rb (p, 6n) ⁸²Sr, et par Mo (p, spallation). Aucun entraîneur n'a été ajouté au ⁸²Sr. Pour rectifier la décroissance physique du ⁸²Sr, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après calibrage sont indiquées au Tableau 3.

Tableau 3. Décroissance physique du ⁸²Sr

Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
0*	1,000	21	0,559	41	0,321
1	0,973	22	0,543	42	0,312
2	0,946	23	0,529	43	0,304
3	0,920	24	0,514	44	0,295
4	0,895	25	0,500	45	0,287
5	0,871	26	0,486	46	0,279
6	0,847	27	0,473	47	0,272
7	0,824	28	0,460	48	0,264
8	0,801	29	0,448	49	0,257
9	0,779	30	0,435	50	0,250
10	0,758	31	0,423	51	0,243
11	0,737	32	0,412	52	0,237
12	0,717	33	0,401	53	0,230
13	0,697	34	0,390	54	0,224
14	0,678	35	0,379	55	0,218
15	0,660	36	0,369	56	0,212
16	0,642	37	0,358	57	0,206
17	0,624	38	0,349	58	0,200
18	0,607	39	0,339	59	0,195
19	0,591	40	0,330	60	0,189
20	0,574				

*Calibrage

Pour rectifier la décroissance physique du ⁸²Rb, les fractions restantes dans tous les intervalles de 15 secondes jusqu'à 600 secondes après le calibrage sont indiquées au Tableau 4.

Tableau 4. Décroissance physique du ⁸²Rb

Secondes après calibrage	Fraction restante	Secondes après calibrage	Fraction restante	Secondes après calibrage	Fraction restante
0*	1,000	210	0,145	420	0,021
15	0,871	225	0,127	435	0,018
30	0,759	240	0,110	450	0,016
45	0,662	255			