50000001570

ENGLISH

RUBY-FILL® RUBIDIUM Rb82 GENERATOR

PART III: CONSUMER INFORMATION

Rubidium Chloride Rb 82 Injection

Rubidium Chloride Rb 82 Injection is the medication solution eluted from RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 generator) to be administered to the patient. This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when RUBY-FILL® generator was approved for sale in Canada and is designed specifically for consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about Rubidium Chloride Rb 82 Injection. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

Rubidium Chloride Rb 82 Injection is a radioactive tracer, which is used as 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.

What it does:

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).

When it should not be used:

This product should not be used if you are pregnant or suspect that you may be.

What the medicinal ingredient is:

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.

What the important non-medicinal ingredients are:

There are no important non-medicinal ingredients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

Rubidium Rb 82 Chloride Injection should be used only by those health professionals who are appropriately qualified in the use of radioactive prescribed substances in or on humans.

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

BEFORE you receive Rubidium Chloride Rb 82 Injection talk to your doctor or pharmacist:

- 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.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

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

PROPER USE OF THIS MEDICATION

This product will be administered under the supervision of a health professional who is experienced in the use of radiopharmaceuticals.

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.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

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.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

No serious side effects have been reported for Rubidium Chloride Rb 82 Injection.

REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

To monitor drug safety, Health Canada through the Canada Vigilance Program collects information on serious and unexpected effects of drugs. If you suspect you have had a serious or unexpected reaction to this drug you may notify Canada Vigilance:

Online: www.healthcanada.gc.ca/medeffect

By Toll-free telephone: 1-866-234-2345
By Toll-free fax: 1-866-678-6789

By Postage Paid Mail:
Canada Vigilance Program
Health Canada
AL 0701C
Ottawa. Ontario K1A 0K9

NOTE: Should you require information related to the management of the side effect, please contact your health care provider. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found by contacting Jubilant DraxImage Inc. at 1-888-633-5343/514-630-7080

This leaflet was prepared by Jubilant DraxImage Inc.

Last revised: July 2012

® is a Registered Trademark of Jubilant DraxImage Inc.

JUBILANT DRAXIMAGE

50000001570

50000001570

ENGLISH

RUBY-FILL® RUBIDIUM Rb82 GENERATOR

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Non-medicinal Ingredients
Intravenous (^{82}RbCl eluate)	Radionuclide Generator, 3.7 GBq of Sr-82 per Generator	None *For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.*

DESCRIPTION

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) contains accelerator-produced strontium-82 adsorbed on an α-hydrous tin oxide column in a shielded container and provides an elution of Rubidium Chloride Rb 82 Injection which is a sterile, non-pyrogenic aqueous solution of ^{82}RbCl in 0.9% sodium chloride with pH of 4.0 to 8.0. The ^{82}RbCl activity delivered in a given elution depends on the volume, the elution rate, and the ^{82}Sr 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 ^{82}Sr and not more than 0.2 kBq of ^{85}Sr per MBq of rubidium-82 contained in the eluate, and not more than 1 µg of tin per ml of Rubidium Chloride Rb 82 Injection. Rubidium Chloride Rb 82 Injection contains no carrier or stabilizing agent.

Physical Characteristics

^{82}Rb 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%). ^{82}Rb decays with a physical half-life of 75.5 seconds (1.2575 min) to stable ^{82}Kr.

$$^{82}Rb_{37} \rightarrow {}^{82}Kr_{36} + e^{+} + \nu$$

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

% remaining = 100% x $e^{-0.009\,t}$ where *t* is time from calibration in **seconds**; or
% remaining = 100% x $e^{-0.544\,t}$ where *t* is time from calibration in **minutes**.

External Radiation

The specific gamma-ray constant for ^{82}Rb 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 1**. For example, the use of a 7.0 mm thickness of Pb will attenuate the radiation emitted by a transmission factor of about 0.39.

Table 1. Broad-beam transmission factors at 511 keV in lead

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

From AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements. Med Phys 2006[1]

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

$$^{82}Sr_{38} \rightarrow {}^{82}Rb_{37} + e^{+} + \nu$$

The ^{82}Sr is produced in an accelerator by the reaction ^{85}Rb (p, 4n) ^{82}Sr and ^{87}Rb (p, 6n) ^{82}Sr, and by Mo (p, spallation). The ^{82}Sr produced has no carrier added. To correct for physical decay of ^{82}Sr, the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration are shown in **Table 2**.

Table 2. Physical Decay Chart for ^{82}Sr

Days	Fraction Remaining	Days	Fraction Remaining	Days	Fraction Remaining
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				

*Calibration time

To correct for physical decay of ^{82}Rb, the fractions that remain in all 15 second intervals up to 600 seconds after calibration time are shown in **Table 3**.

Table 3. Physical Decay Chart for ^{82}Rb

Seconds after Calibration	Fraction remaining	Seconds after Calibration	Fraction remaining	Seconds after Calibration	Fraction remaining
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	0.096	465	0.014
60	0.576	270	0.084	480	0.012
75	0.502	285	0.073	495	0.011
90	0.438	300	0.064	510	0.009
105	0.381	315	0.055	525	0.008
120	0.332	330	0.048	540	0.007
135	0.290	345	0.042	555	0.006
150	0.252	360	0.037	570	0.005
165	0.220	375	0.032	585	0.005
180	0.192	390	0.028	600	0.004
195	0.167	405	0.024		

* Elution time

INDICATIONS AND CLINICAL USE

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) produces a parenteral solution of ^{82}RbCl (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.

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

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

The oversight for use of this product, and the cardiac PET image interpretation, should be carried out only by physicians and institutions with adequate training and experience in conducting and interpreting these procedures.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

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 humans.

Rubidium Rb-82 chloride 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.

General

The product should be administered under the supervision of a health professional who is experienced in the use of radiopharmaceuticals. Appropriate management of therapy and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

The radiopharmaceutical product may be received, used and administered only by authorized persons in designated clinical settings. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licenses of local competent official organizations.

As in the use of any other radioactive material, care should be taken to minimize radiation exposure to patients consistent with proper patient management, and to minimize radiation exposure to occupational workers.

Rubidium Chloride Rb 82 Injection generated from RUBY-FILL® must be administered only with an appropriate infusion system capable of meeting the performance characteristics previously described (See **INDICATIONS AND CLINICAL USE**). The drug should be administered only by those health professionals with a thorough understanding of the use and performance of the generator and the infusion system.

Since eluate obtained from the generator is intended for direct intravenous administration, aseptic techniques must be strictly observed in all handling. Do not administer eluate from the generator if there is any evidence of foreign matter. Only 0.9% Sodium Chloride Injection USP should be used to elute the generator.

Because the introduction of air in the column can influence the generator performance, care should be taken to not introduce air inadvertently into the generator column during the elution system assembly, or during the patient infusion. However, any misuse that might affect the performance of the generator will be detected during the quality control test to be performed daily on the generator prior to use.

Rubidium Chloride Rb-82 Injection may contain traces of the parent radionuclide strontium Sr-82 and of the impurity strontium Sr-85. Sensitive radiation monitoring equipment may detect residual radioactivity from these longer-lived isotopes ($t_{½}$ of 25 and 65 days respectively) for several months following a ^{82}Rb-PET myocardial perfusion imaging procedure. Although detection of these trace amounts of radiation should not be a clinical concern, patients should be advised to contact their doctor if this were to occur.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Animal studies have not been performed to evaluate carcinogenic potential and mutagenic potential of ^{82}RbCl.

See **Special Populations, *Pregnant women.***

Cardiovascular

Caution should be used during infusion as patients with congestive heart failure may experience a transitory increase in circulatory volume load. These patients should be observed for several hours following the ^{82}Rb infusion procedure to detect delayed hemodynamic disturbances.

Contamination

Rubidium Chloride Rb 82 Injection has an ultra-short half-life of 1.27 minutes and decays rapidly *in-vivo* upon infusion, in the immediate minutes following receipt of the radiopharmaceutical. There are no special recommendations for voiding.

Endocrine and Metabolism

The effect of marked alterations of blood glucose, insulin or pH (such as is found in diabetic patients) on the quality of the ^{82}Rb-PET scan has not been studied in humans. During pre-scan evaluation of patients with multiple pathologies in addition to coronary artery disease, one should consider the fact that rubidium is physiologically similar to potassium. In as much as the transport of potassium is affected by these pathologies, the possibility exists that rubidium uptake may likewise be affected.

Pharmacological Stress considerations

Induction and use of pharmacologic cardiovascular stress may be associated with such serious conditions such as myocardial infarction, dysrhythmia, hypotension, bronchoconstriction or cerebrovascular issues. Labelled directions for the stress agent should be followed and such testing should be undertaken only in a setting where adequately trained and experienced staff and equipment are available.

Reproduction

Animal studies have not been performed to evaluate whether Rubidium Chloride Rb 82 Injection has an effect on fertility in males or females (See also ***Pregnant Women*** in **Special Populations** below).

Special Populations

Pregnant Women: Adequate reproduction studies have not been performed in animals to determine whether ^{82}RbCl has a teratogenic potential, or has other adverse reactions on the fetus. Therefore, Rubidium Chloride Rb 82 Injection should not be administered to pregnant women unless it is considered that the potential benefits outweigh the potential hazards to the fetus.

Ideally examinations using radiopharmaceuticals, especially elective procedures in women of childbearing capability, should be performed during the first ten days following the onset of menses.

The absorbed radiation dose to the fetus has not been estimated. The estimated absorbed radiation dose to the uterus is 0.6 mSv for an administered dose of 1500 MBq (0.00042 mSv/MBq).

Nursing Women: The excretion of ^{82}RbCl in human milk has not been studied. Since breast milk is known to contain trace amounts of dietary (non-radioactive) rubidium, it should be assumed that ^{82}Rb is secreted in breast milk. However, due to the short half-life of ^{82}Rb (76 sec), excretion of the agent during lactation is unlikely to result in significant radiation exposure to the breast-feeding infant. Nevertheless, caution should be exercised when Rubidium Chloride Rb 82 Injection is administered to nursing mothers.

Pediatrics (< 18 years of age): The efficacy and safety of Rubidium Chloride Rb 82 Injection in the approved indication have not been established in pediatric patients.

Geriatrics (≥ 65 years of age): Geriatric patients were included in the studies demonstrating the efficacy and safety of Rubidium Chloride Rb 82 Injection in the approved indication. There are no known limitations on the clinical use of Rubidium Chloride Rb 82 Injection in geriatric patients.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

A systematic review of the published literature, of publicly available reference sources, and of adverse drug reaction reporting systems found no reports of adverse reactions to Rubidium Chloride Rb 82 Injection.

In a large published study in 22 PET centres, no adverse reactions to positron-emitting radiopharmaceuticals were reported retrospectively for 33 295 doses and prospectively for 47 876 doses.[2]

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

In Canada, no adverse reactions specifically attributed to Rubidium Chloride Rb 82 Injection were reported from clinical trial(s) use in over 7200 patients.

DRUG INTERACTIONS

Interactions with drugs, food, herbs, laboratory tests have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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 ^{82}RbCl 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 ^{82}RbCl. 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.

Dosage

The administered activity of Rubidium Chloride 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 – 370 kg.** Most patients do not require the maximum dose of ^{82}RbCl.

A standard clinical ^{82}RbCl 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.

Administration

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

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) must be used with an infusion system specifically labeled for use with the generator and capable of accurate measurement and delivery of doses of Rubidium Chloride Rb 82 Injection at a rate of 10 to 30 mL/min with a maximum volume per infusion of 60 mL.

The standard clinical use of rubidium Rb 82 chloride is intended only for intravenous administration using an appropriate infusion system. 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.

Rubidium Chloride Rb 82 Injection should be administered immediately and directly by infusion to the patient for PET imaging, which commences during, or shortly after infusion, and is completed within a maximum of 10 minutes of elution.

^{82}Rb assay and ^{82}Sr breakthrough should be determined each day the generator is used in order to verify the quality of the ^{82}RbCl eluate before the administration to the patient (See **Directions for Quality Control**).

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 > 50%);
- 90 to 100 seconds after injection in patients with reduced ventricular function (LVEF 30%-50%);
- 110 to 130 seconds after injection in patients with poor ventricular function (LVEF < 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 ^{82}Rb can be administered 7 to 8 minutes after the start of the dipyridamole infusion.

Patient preparation

Heavy meals should be avoided 4 hours before a stress test. For a diagnostic test, medications that may interfere with responses to a stress test (anti-anginal drugs, theophyllines) should be withdrawn on the day of the examination, and the patient should abstain from caffeine-containing drugs and beverages for 12 hours prior to the test as prescribed by ASNC guidelines.

Instructions for Preparation and Use

An appropriate infusion system labeled for use with RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) is required. The applicable operator's manual delivered with the infusion system should be consulted for detailed directions on generator hook-up, daily quality 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® (Rubidium Rb 82 Generator) product monograph and the infusion 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 ^{82}Rb;
- Elute with additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP only;
- Discard the first 75 mL eluate each day the generator is eluted; and
- Since the eluate contains radioactivity, it must be handled employing proper safety precautions.

Directions for Quality Control

The assay of ^{82}Rb and the ^{82}Sr and ^{85}Sr breakthrough are determined using an ionization chamber-type dose calibrator and are **performed by the user through a daily procedure**. This procedure is mandatory so the system will not start unless it is performed. As indicated in the applicable operator's manual delivered with the infusion 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 Sr-82 and Sr-85 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, the user should refer to the Infuser's User Manual for additional information.

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

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).

Table 4. Absorbed Radiation Dose Estimates (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
Pancreas	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
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).

OVERDOSAGE

Cases of overdose are not known to have occurred with ^{82}Rb chloride. Overdose is highly unlikely, as patients can safely be given the maximum available ^{82}Rb activity in the generator. The effective dose from 3700 MBq injected activity is 2.7 mSv.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Following intravenous administration, ^{82}Rb rapidly clears from the blood and is extracted by myocardial tissue in a manner analogous to potassium. The myocardial uptake of ^{82}Rb reflects blood flow through the myocardium, and is useful for qualitative infarct imaging and for the detection of coronary artery stenosis and its severity. In human studies, myocardial activity is noted within the first minute after injection. When areas of myocardial infarction are detected with Rubidium Chloride Rb 82 Injection, they are visualized within three to eight minutes after injection as count-deficient or "cold" areas on the myocardial scan. Uptake is also observed in kidney, liver, spleen, and lung. ^{82}Rb is eliminated from the circulation by the kidney via the urine.

^{82}Rb in plasma crosses the capillary membrane relatively freely and is extracted by healthy myocardium in proportion to blood flow. The first-pass extraction of ^{82}Rb by the myocardium has been shown to be approximately 60% at rest. The pharmacokinetics of ^{82}Rb follows a two-compartment model.

Special Populations and Conditions

No data available.

STORAGE AND STABILITY

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) should be stored at room temperature (15 °C to 25 °C).

Due to the short life of ^{82}Rb radionuclide, Rubidium Chloride Rb 82 Injection should be administered immediately and directly by infusion to the patient for PET imaging, which commences during, or shortly after infusion, and is completed within a maximum of 10 minutes of elution.

The shelf life of RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) is 60 days from the date of manufacture. The expiry date is provided on the generator container label.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

RUBY-FILL® (Rubidium Rb 82 Generator) is intended for use only with an appropriate, properly calibrated infusion system labelled for use with the generator.

As in the use of any other radioactive material, care should be taken to minimize radiation exposure to patients consistent with proper patient management, and to minimize radiation exposure to occupational workers.

Radiopharmaceuticals should be used by or under the control of physicians who are qualified by specific training and experience in the safe use and handling of radionuclide, and whose experience and training have been approved by the appropriate governmental agency authorised to license the use of radionuclides.

Hospital personnel should monitor the amount of radioactivity present at the generator prior to its disposal. The generator should not be disposed of in regular refuse systems. Disposal of the generator should be in accordance with the conditions of *Nuclear Safety and Control Act* of the Canadian Nuclear Safety Commission (CNSC) for licensed radioactive materials.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

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

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

The generator is supplied with one additional sterile and pyrogens free set of quick-connects/Luer adapters (i.e. one quick-connect body, one quick-connect stem and 2 Luer lock adapters fixed to the quick-connects). The quick-connects of this set are identical to the ones connected to the generator. At the user's site and once the generator is installed, the upper set of the quick-connects affixed to the generator is removed using aseptic techniques and replaced with the additional set that serves to connect the generator to the infusion system.

® is a Registered Trademark of Jubilant DraxImage Inc.

JUBILANT DRAXIMAGE

50000001570

[1] Madsen MT, Anderson JA, Halama JR, Kleck J, Simpkin DJ, Votaw JR, Wendt RE 3rd, Williams LE, Yester MV. AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements. Med Phys. 2006 Jan;33(1):4-15. Erratum in: Med Phys. 2006 Sep;33(9):3579

[2] Silberstein EB. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Dec;39(12):2190-2

RUBY-FILL[MD]
GÉNÉRATEUR DE RUBIDIUM Rb82

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicaux cliniquement importants
Intraveineuse (éluat RbCl-82)	Générateur de radionucléides, 3,7 GBq de Sr-82 par générateur	Aucun *Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

DESCRIPTION

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) contient du strontium-82 produit par accélérateur, adsorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté α. Fourni dans un récipient blindé, il génère une élution de chlorure de rubidium Rb 82 injectable, une solution aqueuse apyrogène stérile de RbCl-82 dans du chlorure de sodium 0,9 %, d'un pH entre 4,0 et 8,0. L'activité du RbCl-82 fournie dans une élution donnée dépend du volume, du taux d'élution et de l'activité du Sr-82 adsorbé sur la colonne du générateur. Au terme du processus d'élution, aucun éluat du générateur ne doit contenir plus de 0,02 kBq de Sr-82, pas plus de 0,2 kBq de Sr-85 par MBq de rubidium-82 contenu dans l'éluat, et pas plus de 1 µg 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.

Caractéristiques physiques

Le Rb-82 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 Rb-82, d'une demi-vie de 75,5 secondes (1,2575 min.), se désintègre en ^{82}Kr stable.

$$^{82}Rb_{37} \rightarrow {}^{82}Kr_{36} + e^{+} + \nu$$

La décroissance physique du Rb-82 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**.

Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le Rb-82 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 1**. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de Pb de 7,0 mm atténuera le rayonnement émis par un facteur de transmission d'environ 0,39.

Tableau 1. Facteurs de transmission de faisceau large à 511 keV dans le plomb

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

Du groupe de travail AAPM 108 : exigences de blindage PET et PET/CT. Phys. Méd. 2006[1]

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

$$^{82}Sr_{38} \rightarrow {}^{82}Rb_{37} + e^{+} + \nu$$

Le Sr-82 est produit dans un accélérateur par la réaction du Rb-85 (p, 4n) Sr-82 et du Rb-87 (p, 6n) Sr-82, et par Mo (p, spallation). Aucun entraîneur n'a été ajouté au Sr-82. Pour rectifier la décroissance physique du Sr-82, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après calibrage sont indiquées au tableau 2.

Tableau 2. Décroissance physique du Sr-82

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 Rb-82, les fractions restantes dans tous les intervalles de 15 secondes jusqu'à 600 secondes après le calibrage sont indiquées au **tableau 3**.

Tableau 3. Décroissance physique du Rb-82

Secondes	Fraction restante	Secondes	Fraction restante	Secondes	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	0,096	465	0,014
60	0,576	270	0,084	480	0,012
75	0,502	285	0,073	495	0,011
90	0,438	300	0,064	510	0,009
105	0,381	315	0,055	525	0,008
120	0,332	330	0,048	540	0,007
135	0,290	345	0,042	555	0,006
150	0,252	360	0,037	570	0,005
165	0,220	375	0,032	585	0,005
180	0,192	390	0,028	600	0,004
195	0,167	405	0,024		

*Élution

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) produit une solution parentérale de RbCl-82 (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 du myocarde, pour l'évaluation de la perfusion myocardique régionale chez l'adulte, afin de faciliter le diagnostic ou l'évaluation d'une coronaropathie connue ou soupçonnée.

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) doit être utilisé avec un système de perfusion spécifiquement conçu pour être utilisé avec le générateur, et permettant des mesures précises et un dosage adéquat de chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

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

L'utilisation de ce produit, ainsi que l'interprétation des images TEP cardiaques n'est prévu que pour les médecins et les institutions ayant la formation et l'expérience adéquates dans l'application et l'interprétation de ces procédures.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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 réglementées radioactives chez l'homme.

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.

Généralités

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque l'accès à des installations adéquates de diagnostic et de traitement est assuré.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, il convient de veiller à ce que le patient ne soit exposé qu'à la radiation minimale pour évaluer son état, et de minimiser l'exposition envers le personnel œuvrant dans ce domaine.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable généré à partir de RUBY-FILL[MD] ne doit être administré qu'avec un système de perfusion adéquat, capable de satisfaire aux caractéristiques de performances décrites ci-avant (Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). La solution ne peut être administrée que par des professionnels de la santé qui ont une connaissance approfondie du fonctionnement et de la performance du générateur, et du système de perfusion.

Puisque l'éluat obtenu à partir du générateur est destiné à une administration intraveineuse directe, il convient d'observer rigoureusement des techniques aseptiques pour toute manipulation. Ne pas administrer l'éluat du générateur lorsqu'il y a signe de particules étrangères. Il convient de n'utiliser que du chlorure de sodium injectable, USP 0,9 % pour éluer le générateur.

Du fait que l'introduction d'air dans la colonne peut influencer les performances du générateur, il convient de prêter attention à toute introduction accidentelle d'air dans la colonne du générateur au cours de l'assemblage du système d'élution ou pendant la perfusion du patient. Toutefois, toute mauvaise utilisation pouvant affecter les performances du générateur sera détectée au cours du test de contrôle de la qualité, qui doit être effectué quotidiennement sur le générateur, avant son utilisation.

Le chlorure de rubidium Rb-82 injectable peut contenir des traces du radionucléide parent strontium Sr-82 et de l'impureté strontium Sr-85. Certains détecteurs de radiation très sensibles peuvent détecter une radioactivité résiduelle de ces isotopes à longue demi-vie ($t_{½}$ de 25 et 65 jours respectivement) pendant plusieurs mois après une procédure d'imagerie de perfusion myocardique TEP au Rb-82. Bien que la détection de ces quantités résiduelles de radiation ne soit pas cliniquement significative, il convient de conseiller aux patients de consulter leur médecin si une telle situation devait se produire.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène et le pouvoir mutagène du RbCl-82.

Voir **Populations particulières**, ***Femmes enceintes***.

Appareil cardiovasculaire

Une attention particulière s'impose pendant la perfusion car les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive peuvent présenter une augmentation transitoire du volume sanguin circulant. Ces patients doivent rester en observation pendant plusieurs heures après la perfusion au Rb-82 pour détecter d'éventuels troubles hémodynamiques retardés.

Contamination

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable a une demi-vie extrêmement courte de 1,27 minutes et se désintègre rapidement *in vivo* après la perfusion, dans les quelques minutes suivant l'administration du produit radiopharmaceutique. Aucune recommandation particulière ne s'applique pour la miction.

Appareil endocrinien et métabolisme

L'effet que pourraient causer des altérations prononcées de la glycémie, de l'insuline ou du pH (comme observées chez les patients diabétiques) sur la qualité de la TEP au Rb-82 n'a pas été analysé chez l'homme. Au cours de l'évaluation préscintigraphique du patient présentant de multiples pathologies en plus d'une coronaropathie, il convient de considérer que le rubidium est physiologiquement identique au potassium. Dans la mesure où le transport du potassium est affecté par ces pathologies, il se peut que la capture du rubidium soit également altérée.

Considérations portant sur le stress pharmacologique

L'induction et l'utilisation d'un stress cardiovasculaire pharmacologique peuvent être associées à des conditions graves comme un infarctus du myocarde, une dysrythmie, une hypotension, une broncho-constriction ou des troubles cérébrovasculaires. Il convient de suivre les directives indiquées sur l'étiquette de l'agent de stress. De plus, une telle procédure doit être réalisée exclusivement dans un contexte où sont présents du personnel suffisamment formé et expérimenté ainsi que l'équipement nécessaire.

Reproduction

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer si le chlorure de rubidium Rb 82 injectable a un effet sur la fertilité chez l'homme ou la femme (voir également ***Femmes enceintes*** dans **Populations particulières** ci-dessous).

Populations particulières

Femmes enceintes : aucune étude animale adéquate de reproduction n'a été réalisée pour déterminer si le RbCl-82 possède un potentiel tératogène ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. C'est la raison pour laquelle il convient de ne pas administrer le chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

Il est préférable d'effectuer les examens par produits radiopharmaceutiques, en particulier les procédures non urgentes chez la femme en âge de procréer, dans les dix jours suivant le début des menstruations.

La dose de radiation absorbée par le fœtus n'a pas été évaluée. La dose de radiation absorbée par l'utérus est évaluée à 0,6 mSv pour une dose administrée de 1500 MBq (0,00042 mSv/MBq).

Femmes qui allaitent : l'excrétion du RbCl-82 dans le lait maternel humain n'a pas été étudiée. Puisque le lait maternel peut contenir des traces de rubidium alimentaire (non radioactif), il convient de présumer que le Rb-82 est excrété dans le lait maternel. En raison de la courte demi-vie du Rb-82 (76 s.), il semble toutefois peu probable que l'excrétion de l'agent lors de la lactation induise une exposition significative du nourrisson à la radiation. Néanmoins, la prudence est de mise lors de l'administration de chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez la femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : l'efficacité et l'innocuité du chlorure de rubidium Rb 82 injectable pour l'indication autorisée n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans) : des patients gériatriques ont été enrôlés dans les études sur l'efficacité et l'innocuité de chlorure de rubidium Rb 82 injectable dans l'indication approuvée. Aucune limitation n'est connue pour l'utilisation clinique du chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez les patients gériatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Une revue systématique de la littérature publiée, des documentations de référence accessibles au public et des systèmes de déclaration des effets indésirables n'a révélé aucun rapport sur les effets indésirables du chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

Dans une vaste étude publiée menée dans 22 centres de TEP, aucun effet indésirable de produits radiopharmaceutiques émetteurs de positons n'a été rapporté rétrospectivement pour 33 295 doses et prospectivement pour 47 876 doses.[2]

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques ont été menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques de tout autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles à l'identification d'effets indésirables liés au médicament et à l'estimation de leurs taux.

Au Canada, aucun effet indésirable spécifiquement attribué au chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a été rapporté dans le cadre d'essais cliniques menés chez plus de 7 200 patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction n'a été établie avec d'autres médicaments, aliments, plantes médicinales ou tests de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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 faible de RbCl-82 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 RbCl-82. 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/les structure(s) ou la zone à examiner, les processus pathologiques affectant le patient ainsi que l'équipement et la technique à employer.

Posologie

L'activité du chlorure de rubidium Rb-82 injectable doit être individualisée selon la taille corporelle et les systèmes 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 RbCl-82.

Une séance clinique standard de RbCl-82 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.

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] (Générateur de rubidium Rb 82) doit être utilisé avec un système de perfusion 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 de 10 à 30 ml/min., pour un volume maximal par perfusion de 60 ml.

L'utilisation clinique normale de chlorure de rubidium-82 est uniquement destinée à une administration intraveineuse à l'aide d'un système de perfusion adéquat. 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.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être administré immédiatement et directement par perfusion au patient pour une scintigraphie TEP, qui commence pendant, ou peu après la perfusion et se termine dans les 10 minutes de l'élution, au maximum.

L'étalonnage du Rb-82 et la diffusion (*breakthrough*) du Sr-82 doivent être déterminés tous les jours d'utilisation du générateur afin de vérifier la qualité de l'éluat de RbCl-82, avant l'administration au patient (Voir **Directives pour le contrôle de la qualité**).

Acquisition et interprétation des images

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 > 50 %);
- 90 à 100 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire réduite (FEVG 30-50 %);
- 110 à 130 secondes après l'injection aux patients présentant une faible fonction ventriculaire (FEVG < 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 dipyridamole peut commencer immédiatement après l'acquisition d'images au repos. Une seconde dose de Rb-82 peut être administrée 7 à 8 minutes après le début de la perfusion de dipyridamole.

Préparation du patient

Il convient d'éviter les repas trop copieux dans les 4 heures précédant l'examen dans des conditions de stress. Pour un examen de diagnostic, les médicaments pouvant interférer avec les réponses à l'examen dans des conditions de stress (antiangineux, théophyllines) doivent être suspendus le jour de l'examen et 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 *ASNC*.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

Un système de perfusion approprié destiné à être utilisé avec RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) est requis. Il convient de consulter le manuel d'utilisation applicable fourni avec le système de perfusion pour les directives détaillées sur le raccordement du générateur, la procédure de contrôle quotidien de la qualité, le processus d'élution et l'administration au patient. Avant toute utilisation sur des patients, il convient de comprendre parfaitement l'utilisation et les performances du système.

La monographie de produit de RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) et le manuel d'utilisation du système de perfusion doivent être revus avant de procéder à l'élution.

Renseignements complémentaires pour l'élution du générateur RUBY-FILL[MD] :

- Il convient de porter des gants étanches pendant la préparation et les processus d'élution;
- Il convient d'appliquer des techniques d'asepsie tout au long de la préparation et des processus d'élution;
- Laisser au moins 6 minutes entre les élutions pour la régénération du Rb-82;
- Éluer uniquement avec du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif;
- Jeter les premiers 75 ml d'éluat chaque jour où le générateur est élué;
- Puisque l'éluat contient de la radioactivité, il doit être manipulé en observant les consignes de sécurité adéquates.

Directives pour le contrôle de la qualité

L'étalonnage du Rb-82 et la diffusion (*breakthrough*) du Sr-82 et du Sr-85 sont déterminés à l'aide d'un calibrateur de dose à chambre d'ionisation, et sont **réalisés par l'utilisateur par le biais d'une procédure quotidienne**. Cette procédure est obligatoire, ce qui veille à ce que le système ne démarre que si elle est exécutée. Comme l'indique le manuel d'utilisation fourni avec le système de perfusion, l'utilisateur doit procéder au rinçage et au calibrage au moins une fois toutes les 24 heures et ce, afin d'ôter toutes les bulles d'air des tubulures et de retirer tout strontium libre. Dès que le rinçage est effectué, un calibrage est obligatoire pour valider le compteur d'activité et garantir que l'activité de diffusion se trouve dans les limites acceptables. Le calibrage fait office de test approfondi du système et avertit l'utilisateur quand des niveaux de Sr-82 et de Sr-85 correspondant à 1/5 des limites *USP* sont atteints. Ce qui demande au moins un calibrage supplémentaire au cours de la journée afin de veiller au fonctionnement adéquat de la colonne et à la détection de toute diffusion prématurée. Dans ce cas improbable, l'utilisateur doit se référer au manuel d'utilisation de la pompe de perfusion pour tout complément d'information.

NE PAS effectuer de perfusion/utiliser d'éluats issus des opérations de rinçage ou de calibrage pour l'administration au patient.

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 (administration et évaluation 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 poumon (1,9E-03 mSv/MBq).

Tableau 4. 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
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).

SURDOSAGE

Il ne semble pas y avoir eu de cas de surdosage avec le chlorure Rb-82. Le surdosage est extrêmement improbable car les patients peuvent recevoir en toute sécurité l'activité maximale de Rb-82 disponible dans le générateur. La dose efficace à partir d'une activité injectée de 3700 MBq est de 2,7 mSv.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Après administration intraveineuse, le Rb-82 est rapidement éliminé du sang et est extrait par le tissu myocardique d'une façon analogue au potassium. L'absorption myocardique du Rb-82 reflète le flot sanguin à travers le myocarde et est utile pour une scintigraphie qualitative d'infarctus et la détection de sténose artérielle coronaire et de son degré de gravité. Lors d'études sur des sujets humains, l'activité myocardique est observée dans la première minute de l'injection. Quand des zones d'infarctus du myocarde sont détectées par le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, elles apparaissent en l'espace de trois à huit minutes après l'injection sous forme de zones pauvres en comptes ou « froides » sur la scintigraphie myocardique. On observe également une captation au niveau du rein, du foie, de la rate et du poumon. Le Rb-82 est excrété de la circulation par le rein, dans l'urine.

Le Rb-82 dans le plasma traverse la membrane capillaire relativement librement et est extrait par un myocarde sain proportionnellement au flot sanguin. L'extraction de premier passage du Rb-82 par le myocarde a atteint environ 60 % au repos. La pharmacocinétique du Rb-82 suit un modèle à deux compartiments.

Populations particulières et conditions

Aucune donnée disponible

CONSERVATION ET STABILITÉ

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

En raison de la courte demi-vie du radionucléide Rb-82, le chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être administré immédiatement et directement par perfusion au patient pour une scintigraphie TEP, que l'on commence pendant ou peu après la perfusion et qui se termine dans les 10 minutes de l'élution, au maximum.

La durée de conservation de RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) est de 60 jours à partir de la date de production. La date d'expiration est indiquée sur l'étiquette du contenant du générateur.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) est destiné à être utilisé uniquement avec un système de perfusion approprié, correctement calibré, lui-même destiné à une utilisation avec le générateur.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, il convient de veiller à ce que le patient ne soit exposé qu'à la radiation minimale pour évaluer son état, et de minimiser l'exposition envers le personnel œuvrant dans ce domaine.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés par, et doivent être sous le contrôle de médecins qualifiés ayant suivi une formation spécifique et ayant l'expérience requise pour l'utilisation sécuritaire et la manipulation de radionucléides, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'autorité gouvernementale pouvant autoriser l'usage des radionucléides.

Le personnel de l'hôpital doit mesurer la quantité de radioactivité présente dans le générateur avant sa mise au rebut. Le générateur ne doit pas être mis au rebut dans des systèmes de collecte de déchets classiques. La mise au rebut du générateur doit être conforme aux conditions de la *Loi canadienne sur la sûreté et la réglementation nucléaires* de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN) pour les matériaux radioactifs autorisés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) est fourni sous forme de Sr-82 adsorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté d'une activité de 3,7 GBq de Sr-82 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.

Le générateur est fourni avec un ensemble additionnel de connecteurs/adapteurs *Quick-connect/Luer* stériles et apyrogènes (i.e. un « corps » *Quick-connect*, une tige *Quick-connect* et deux adapteurs *Luer* fixés aux connecteurs *Quick-connect*). Les connecteurs *Quick-connect* de cet ensemble sont identiques à ceux branchés au générateur. Sur le site, et une fois le générateur installé, les connecteurs *Quick-connect* branchés au générateur sont retirés suivant une technique aseptique et sont remplacés par l'ensemble de connecteurs fourni assurant ainsi la connexion entre le générateur et le perfuseur.

[MD] est une marque de commerce déposée de Jubilant DraxImage Inc.

JUBILANT DRAXIMAGE

50000001570

[1] Madsen MT, Anderson JA, Halama JR, Kleck J, Simpkin DJ, Votaw JR, Wendt RE 3rd, Williams LE, Yester MV. AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements. Med Phys. 2006 Jan;33(1):4-15. Erratum in: Med Phys. 2006 Sep;33(9):3579

[2] Silberstein EB. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Dec;39(12):2190-2

FRANÇAIS

RUBY-FILL[MD]
GÉNÉRATEUR DE RUBIDIUM Rb82

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Chlorure de rubidium Rb 82 injectable

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est la solution de médication éluée de RUBY-FILL[MD] (Générateur de rubidium Rb 82) à administrer au patient. Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée quand la mise sur le marché du générateur RUBY-FILL[MD] a été autorisée au Canada. Elle s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du chlorure de rubidium Rb 82 injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est un traceur radioactif qui est utilisé dans un examen de médecine nucléaire appelé « Tomographie par émission de positons (TEP) », pour vérifier si vos artères véhiculent suffisamment de sang vers votre muscle cardiaque ou si elles sont obstruées.

Les effets de ce médicament :

Le chlorure de rubidium-82 est un radio-isotope (un produit médical qui contient une faible quantité de radioactivité) qui se comporte exactement comme le potassium qui favorise la fonction de votre muscle cardiaque. Si les artères ne véhiculent pas suffisamment de sang vers votre muscle cardiaque, le chlorure de rubidium-82 ne sera pas absorbé par le muscle cardiaque. Le muscle cardiaque présentera dès lors une zone « froide » sur une image prise par le biais d'une caméra spéciale (TEP).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ce produit ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient médicinal, le rubidium-82, est une forme radioactive d'un élément contenu dans notre sang sous une forme non radioactive. On trouve du rubidium dans le café, le thé noir, les fruits, les légumes (en particulier l'asperge), la volaille et le poisson.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Il n'y a aucun ingrédient non médicinal important.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne doit être administré chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

AVANT de recevoir le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous pensez être enceinte;
- si vous allaitez;
- si vous prenez une médication pour l'angine (trouble cardiaque) ou l'asthme (trouble respiratoire);
- si vous avez ingéré (mangé ou bu) de grandes quantités de produits contenant de la caféine (café, thé, cola ou chocolat, etc.) dans les 12 heures précédant cette procédure.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses avec le chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'ont pas été évaluées. Il convient de ne pas consommer de boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant la procédure. Votre médecin vous indiquera également si vous devez arrêter certains de vos médicaments. Certains peuvent en effet interférer avec le test.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Il se peut qu'on vous demande de ne pas manger de repas copieux pendant les quatre heures précédant ce test et la scintigraphie TEP. Il se peut qu'on vous demande également de ne pas boire ni manger de produits contenant de la caféine (café, thé, cola ou chocolat, etc.) dans les 12 heures précédant la procédure.

Les professionnels de la santé chargés de la procédure pourraient vous demander si vous prenez des médicaments afin de permettre aux médecins d'évaluer si un léger ajustement est nécessaire (dose unique).

**La procédure habituelle et la scintigraphie TEP avec ce produit impliquent deux perfusions (doses) administrées l'une et l'autre à quelques minutes d'écart, suivies d'une scintig