

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RUBY-FILL 3,7 GBq radionuclide generator

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De injectie met rubidiumchloride ($^{82}\text{RbCl}$) wordt geproduceerd via een generator van ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$). De rubidiumgenerator (^{82}Rb) bestaat uit 3,7 GBq strontium (^{82}Sr) (geen drager toegevoegd), geadsorbeerd op een zuurkolom met α -stannine in een afgeschermd container. ^{82}Sr vervalt met een halfwaardetijd van 25,5 dagen door elektronenontvangst die de dochterisotoop ^{82}Rb produceert. Indien geëluëerd met een natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie, levert de generator steriele, niet-pyrogene injecties van rubidiumchloride ($^{82}\text{RbCl}$). ^{82}Rb vervalt door positronemissie (95,5%) en door orbitale elektronenvangst (4,5%). Dit levert een hoofdstraling op van twee 511 keV-vernietigingsfotonen (191%), welke nuttig is voor detectie- en beeldvormingsonderzoeken en een 776,5 keV-foton (14,9%). ^{82}Rb vervalt met een fysieke halfwaardetijd van 75,5 seconden (1,26 min) naar stabiel ^{82}Kr .

De activiteit van ^{82}Rb die wordt geleverd in een bepaalde elutie hangt af van het elutievolume, de elutiesnelheid en de activiteit van ^{82}Sr geadsorbeerd op de generatorkolom. De geëluëerde injectie met rubidiumchloride (^{82}Rb) voldoet aan de specificaties van de Amerikaanse Pharmacopoeia, inclusief die voor radionuclidische zuiverheid (op kalibratiedatum: $^{82}\text{Sr} \leq 0,02 \text{ kBq/MBq}$ van ^{82}Rb , $^{83}\text{Rb} \leq 0,05 \text{ kBq/MBq}$ van ^{82}Rb , $^{85}\text{Sr} \leq 0,2 \text{ kBq/MBq}$ van ^{82}Rb , andere gamma-emitterende onzuiverheden $\leq 0,005 \text{ kBq/MBq}$ van ^{82}Rb) en chemische zuiverheid (tintest $\leq 1 \text{ mcg}$ per ml eluaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclide generator.

Het rubidiumchloride-injectaat ($^{82}\text{RbCl}$) dat wordt verkregen door elutie van de generator is een heldere, kleurloze, steriele, niet-pyrogene, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Het injectaat rubidiumchloride ($^{82}\text{RbCl}$) wordt gebruikt met positronemissietomografie (PET) voor beoordeling van myocardiale perfusie en is geïndiceerd voor de detectie en lokalisatie van coronaire hartziekten bij volwassen patiënten met bekende of vermoede coronaire hartziekten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De te injecteren activiteit moet zorgvuldig worden afgestemd op het individu om een adequate hartvisualisatie te verkrijgen. Hierbij moet rekening worden gehouden met factoren zoals: leeftijd, het gewicht van de patiënt, de verwachte pathologie, de mate en omvang van visualisatie die nodig is, structuur of te onderzoeken gebied, ziekteprocessen die de patiënt beïnvloeden en de apparatuur en techniek die moeten worden gebruikt. Typische toegediende doses van $^{82}\text{RbCl}$ liggen tussen 370 en 2.220 MBq [10-60mCi]. Deze is in het algemeen afhankelijk van patiëntkenmerken, beeldvormingsapparatuur, vereisten voor patiëntbeoordeling en voorkeuren van artsen.

Volwassenen

De aanbevolen activiteit bij een volwassen patiënt met een gewicht van 70 kg ligt tussen 350 tot 2100 MBq (5-30 MBq/kg). Zoals hierboven vermeld, moet deze activiteit worden aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt, het type camera dat gebruikt wordt, de beeldacquisitietechniek en voorkeur van de arts. De activiteit moet via intraveneuze injectie worden toegediend via een bolus of continue activiteit (gedurende ongeveer 15 seconden). Andere activiteiten kunnen gerechtvaardigd zijn.

Oudere bevolking

Volg de dosering voor volwassenen zoals hierboven.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanpassingen nodig voor nier- en leverinsufficiëntie

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rubidiumchloride-injectaat ($^{82}\text{RbCl}$) is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. Het is niet te verwachten dat deze bevolking een potentiële bevolking is voor myocardiale perfusiebeeldvorming voor ^{82}Rb -PET. Alternatieve technieken waarbij geen ioniserende straling betrokken is, moeten worden overwogen. Belangrijk is dat Rb in dagelijkse diëten aanwezig is in mg tot gramhoeveelheden en is een normale component in de bloedsomloop met percentuele mg-concentraties.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Over het algemeen zijn zowel rust- als stressinjecties vereist, ongeacht de volgorde. Vanwege de zeer korte halfwaardetijd van ^{82}Rb mag de tweede test binnen tien minuten na de eerste test worden uitgevoerd. In sommige laboratoria wordt eerst een stresstest uitgevoerd. Als er geen perfusiedefecten worden waargenomen, kan de arts besluiten de rusttest weg te laten, aangezien ischemie of abnormale perfusie bij stress is geëlimineerd. De beslissing wordt genomen door de verantwoordelijke arts op basis van diens deskundige oordeel en het belang van de patiënt.

Te nemen voorzorgen voorafgaan aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Het eluaat, het injectaat rubidiumchloride ($^{82}\text{RbCl}$), moet intraveneus en rechtstreeks vanuit het elutiesysteem aan de patiënt worden toegediend (zie rubrieken 6.6 en 12). Gebruik alleen een niet-pyrogene, steriele, natriumchloride-oplossing zonder additieven van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie om de generator te elueren (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Het bevestigingsetiket voor de zoutoplossing dient vóór gebruik te worden ingevuld, mede ondertekend/geverifieerd te worden door een beoordelaar en op de additiefvrije injectiezak met 0,9% natriumchloride te worden aangebracht.

Zie rubriek 12 voor instructies over de voorbereiding en de elutie van de generator.

Zie rubriek 4.4 voor patiëntvoorbereiding.

Beeldacquisitie

Na de infusie begint de beeldacquisitie meestal:

- na 70 tot 90 seconden (als LVEF > 50%); of
- 90 tot 130 seconden als LVEF < 50% is

De beeldacquisitie duurt over het algemeen 3 tot 8 minuten. De parameters voor beeldvorming moeten worden gedefinieerd door de verantwoordelijke arts op basis van specifieke patiëntvereisten en/of behoeften.

Als eerst een rustacquisitie wordt uitgevoerd, kan gewoonlijk een infusie met een farmacologisch stressmiddel binnen 10 minuten na het einde van de rustbeeldacquisitie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het eluaat mag niet worden gebruikt als de gespecificeerde limieten voor het elueren van de generator voor strontium worden overschreden (zie deel 4.4).

Ruby-Fill is gecontra-indiceerd voor gebruik met andere oplossingen dan een additiefvrije natriumchloride-oplossing van 0,9% voor injectie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individueel voordeel/risicoverantwoording

De blootstelling aan straling moet voor elke patiënt verantwoord worden aan de hand van het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag mogelijk zijn; dit voor het verkrijgen van de vereiste diagnostische informatie. De totale blootstelling aan straling voor ⁸²RbCl-evaluaties zijn 1-2mSv. Dit is minder dan de jaarlijkse achtergrondstraling en <10% van een Tl-201 of <20% van Tc-99m MPI-onderzoeken.

Nier- en leverinsufficiëntie

Zorgvuldige afweging van de baten-risicoverhouding bij zieke patiënten met comorbide aandoeningen moet altijd plaatsvinden, vanwege de zeer korte T1/2 en de aanzienlijke veiligheidsmarge voor rubidium-82, evaluaties met lever- of nierinsufficiëntie kunnen optreden als dit klinisch geïndiceerd is.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 of 5.1 voor informatie met betrekking tot gebruik voor pediatriese bevolking.

Patiëntvoorbereiding

Zware maaltijden moeten vanaf vier uur vóór een stresstest worden vermeden. Omdat farmacologisch testen deel uitmaakt van myocardiale perfusie-stressevaluatie van rubidiumchloride (⁸²Rb), moeten medicijnen die de reacties op een stresstest kunnen verstoren (anti-anginale medicijnen, theofyllines) worden beoordeeld op wijzigingen door de artsen. De patiënt moet zich ten minste 12 uur vóór de test

onthouden van cafeïnehoudende voedingsmiddelen, medicijnen en dranken. Niet reageren op farmacologische stress kan te wijten zijn aan langdurige cafeïne-effecten of een langere serumcafeïneklaring, die bij sommige personen wordt waargenomen.

Interpretatie van rubidiumchloridebeelden ($^{82}\text{RbCl}$)

Beeldevaluatie en -interpretatie met $^{82}\text{RbCl}$ mogen alleen worden uitgevoerd door artsen die door training en ervaring in nucleaire geneeskunde, nucleaire cardiologie of andere gecertificeerde medische specialiteit, deze beelden volledig kunnen evalueren in de context van de patiëntpresentatie en klinische geschiedenis.

Na de procedure

Na de procedure en toediening van de $^{82}\text{RbCl}$ moet nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen tot ~10-20 minuten worden beperkt.

Speciale waarschuwingen

De algemene contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen die met de inductie van farmacologische stress zijn geassocieerd, moeten geïncorporeerd worden tijdens myocardiale scintigrafiebeeldvorming onder stresscondities.

Vanwege mogelijke weefselirritatie, ontsteking of schade moet extravasatie bij de injectie van dit radioactieve product worden vermeden.

Overmatige blootstelling aan straling door niet volgen van de testprocedure voor kwaliteitscontrole

Overmatige blootstelling aan straling treedt op wanneer het gehalte aan ^{82}Sr en ^{85}Sr in het injectaat met rubidiumchloride (^{82}Rb) de gespecificeerde limieten voor generatoreluaat overschrijdt. Om het risico op onbedoelde blootstelling aan straling voor patiënten te minimaliseren, is strikte naleving van een dagelijks testprotocol voor het eluaat vereist. Stop het gebruik van de rubidiumgenerator (^{82}Rb) wanneer de vervallimieten zijn bereikt (zie rubrieken 6.3 en 12). Van de dagelijkse testresultaten voor kwaliteitscontrole moet een registratie worden bijgehouden.

Risico op blootstelling aan straling op hoog niveau bij gebruik van onjuist eluaat

Gebruik alleen additiefvrije natriumchloride-oplossing van 0,9% voor injectie om de generator te elueren. Additieven die aanwezig zijn in andere oplossingen (met name calciumionen), kunnen patiënten blootstellen aan hoge stralingsniveaus door de afgifte van grote hoeveelheden ^{82}Sr en ^{85}Sr in het eluaat, ongeacht de leeftijd of het eerdere gebruik van de generator.

Stop de infusie van de patiënt onmiddellijk en stop het gebruik van de betreffende Ruby-Fill-generator als het onjuiste eluaat is gebruikt en evalueer de dosis die door de patiënt via straling is geabsorbeerd en controleer op de effecten van straling op kritieke organen zoals beenmerg.

Wanneer oplossingen met calciumionen worden gebruikt om de generator te elueren, kan een hoge mate van radioactiviteit in het eluaat aanwezig zijn. Zelfs bij het daaropvolgende gebruik van een additiefvrije natriumchloride-oplossing van 0,9% voor injectie.

Onzuiverheden in ^{82}Sr en ^{85}Sr zijn onderhevig aan botsequestratie en daaropvolgende accumulatie in botweefsel vanwege de lange halfwaardetijden (26 dagen voor ^{82}Sr en 65 dagen voor ^{85}Sr). De veiligheidsimplicaties op lange termijn door blootstelling aan ^{82}Sr en ^{85}Sr zijn onbekend. Daarom mag het eluaat niet worden gebruikt als de gespecificeerde limieten voor het eluaat van de generator zijn overschreden (zie deel 4.3).

Alhoewel ^{82}Rb binnen 10 minuten verdwijnt, hebben ^{82}Sr en ^{85}Sr een langere $T_{1/2}$. Deze radioactieve isotopen, ook al zijn deze alleen aanwezig in veilige, triviale hoeveelheden, kunnen tot enkele weken na de procedure de uiterst gevoelige stralingsdetectieapparatuur activeren bij douanes en veiligheidscontrolepunten op luchthavens. Het wordt aanbevolen om, als patiënten van plan zijn kort na de procedure te reizen, een doktersbrief te verstrekken waarin de recente procedure van de patiënt wordt vermeld.

Afhankelijk van het tijdstip waarop de injectie wordt toegediend, kan het natriumgehalte dat aan de patiënt wordt verstrekt in sommige gevallen groter zijn dan 1 mmol. Dit extra natrium is verwaarloosbaar, maar moet in aanmerking worden genomen bij patiënten met een natriumarm dieet.

Zie rubriek 6.6 voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot omgevingsgevaaren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactie-onderzoeken uitgevoerd bij mensen. Rubidium is overal aanwezig in het milieu en voedsel.

Bij evaluatie van patiënten vóór de scan met meerdere pathologieën naast coronaire hartziekte, moet er rekening mee worden gehouden dat rubidium fysiologisch vergelijkbaar is met kalium. Voor zover het transport van kalium door deze pathologieën wordt beïnvloed, bestaat de mogelijkheid dat de opname van rubidium eveneens kan worden beïnvloed.

Medicijnen die de myocardiale functie en/of bloedstroom beïnvloeden, kunnen vals-negatieve resultaten tijdens de diagnose van coronaire vaataandoeningen veroorzaken. Voornamelijk bètablokkers en calciumantagonisten verminderen zuurstofconsumptie en kunnen daarom perfusie beïnvloeden. Bètablokkers blokkeren een stress-gerelateerde toename in hartfrequentie en bloeddruk. Daarom moet bij de interpretatie van de resultaten van de myocardiale perfusiescan rekening worden gehouden met de omstandigheden en gelijktijdige medicatie. De aanbevelingen van de toepasselijke richtlijnen bij ergometrische of farmacologische stresstesten moeten gevolgd worden.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer radiofarmaceutica aan een vruchtbare vrouw worden toegediend, is het belangrijk om te bepalen of ze al dan niet zwanger is. Een vrouw die haar menstruatie heeft gemist, moet als zwanger worden beschouwd tot anderszinds bewezen. Wanneer twijfel bestaat over de mogelijke zwangerschap (wanneer de vrouw een menstruatie heeft gemist, wanneer de menstruatie onregelmatig is, enz.), moeten alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als deze beschikbaar zijn) aan de patiënt worden aangeboden.

Zwangerschap

Radionuclide procedures uitgevoerd op zwangere vrouwen omvatten ook een stralingsdosis naar de foetus. Daarom mogen tijdens de zwangerschap alleen essentiële onderzoeken uitgevoerd worden, wanneer het geschatte voordeel het risico voor de moeder en foetus overschrijdt.

Borstvoeding

Voor het toedienen van radiofarmaceutica aan een moeder die borstvoeding geeft, moet overwogen worden de toediening van radionuclide uit te stellen totdat de moeder de borstvoeding heeft stopgezet. Ook moet overwogen worden wat de meest passende radiofarmaceutica is, rekening houdend met de secretie van activiteit in moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende een half uur na ontvangst van het injectaat met rubidiumchloride (^{82}Rb) worden onderbroken en de afgekolfde moedermelk moet weggegooid worden.

Direct contact met kinderen moet tijdens het eerste half uur na de injectie vermeden worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de vruchtbaarheidseffecten na een $^{82}\text{RbCl}$ -evaluatie. Omdat de geabsorbeerde dosis niet significant verschilt van achtergrondstraling, wordt geen significante impact op de vruchtbaarheid verwacht of gemeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed van het rubidiumchloride-injectaat (^{82}Rb) op het vermogen auto te rijden en zware machines te gebruiken. Rb is overal aanwezig in het milieu en voedsel en er is geen bekende impact op de rijvaardigheid of het gebruik van machines gemeld. Door de gebruikte straling kunnen zeer gevoelige stralingsdetectoren op beveiligingspunten een recente toediening detecteren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen na toediening van ^{82}Rb zijn tot nu toe niet waargenomen.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt gekoppeld aan kankerinductie en de mogelijkheid voor het ontwikkelen van erfelijke aandoeningen. Aangezien de effectieve dosis 1,8 mSv bedraagt bij toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 2100 MBq, is de kans op bijwerkingen klein.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen significante onderzoeken naar $^{82}\text{RbCl}$ bij pediatrische patiënten. Er is geen bewijs voor een onaanvaardbaar medisch of klinisch probleem bij deze bevolking. Voor patiënten in deze leeftijdsgroep moeten de voordelen van een MPI-beeldvorming worden bevestigd in vergelijking met de kleine geabsorbeerde dosiswaarden die voor deze leeftijdsgroep zijn berekend.

4.9 Overdosering

De toediening van een overdosis straling is hoogst onwaarschijnlijk, omdat patiënten de maximaal mogelijke ^{82}Rb -activiteit in de generator veilig kunnen ondergaan. Het ontwerp van de infuser staat geen overdosis toe. Op dezelfde manier zal > 50% van de USP Sr-limiet op QC de infuser uitschakelen en voorkomen dat de toediening van geneesmiddelen onder de USP-limiet wordt toegestaan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaceutica, ATC-code: V09GX04.

Werkingmechanisme

^{82}Rb is analoog aan kaliumion (K^+) in het biochemische gedrag en wordt door het myocardium snel geëxtraheerd evenredig met de bloedstroom. Rb^+ gebruikt de natriumkalium (Na^+/K^+) pompen voor ionenuitwisseling die aanwezig zijn in celmembranen. De intracellulaire opname van ^{82}Rb vereist behoud van de ionische gradiënt van de celmembranen. De radioactiviteit van ^{82}Rb is verhoogd in levensvatbaar myocardium, hetgeen intracellulaire retentie weerspiegelt, terwijl de tracer snel verdwijnt uit necrotisch of infarctweefsel.

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die worden gebruikt voor diagnostische onderzoeken, heeft rubidiumchloride-injectaat (^{82}Rb) geen farmacodynamische activiteit. De normale Rb-serumhoeveelheden zijn minimaal 10^8 keer de toegediende hoeveelheid Rb^{82} .

De myocardiële opname van ^{82}Rb weerspiegelt de bloedstroom door het myocardium. In regio's met verminderde myocardperfusie is de ^{82}Rb -kinetiek anders in gebieden met coronaire stenose vanwege verminderde bloedstroom en dus $^{82}\text{RbCl}$ -afgifte. Dit wordt ook bevestigd door verschillende niveaus aan coronaire stroomreservewaarden. In gebied met myocardisch litteken en dood myocardium vindt geen opname van Rb plaats.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een cruciaal onderzoek met 121 patiënten met vermoedelijke coronaire hartziekte had het injectaat met rubidiumchloride [^{82}Rb] een gevoeligheid van 94% (CI95% 86% - 97%) en een specificiteit van 88% (67% -97%) voor de diagnose van coronaire hartziekte.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een eerder myocardiinfarct is niet aangetoond dat beeldvorming met rubidiumchloride [^{82}Rb] kan worden gebruikt om de klinische relevantie van een stenose of occlusie in de aan infarcten gerelateerde slagader te beoordelen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de verplichting uitgesteld om de resultaten van onderzoeken met RUBY-FILL in alle subsets van de pediatrie populatie in te dienen bij de visualisatie van myocardiële perfusie voor diagnostische doeleinden. (Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening verdwijnt rubidium (^{82}Rb) snel uit het bloed en wordt door myocardweefsel geëxtraheerd op een manier die analoog is aan kalium.

Orgaanopname

^{82}Rb in plasma gaat relatief makkelijk door het capillaire membraan en wordt geëxtraheerd door gezond of levensvatbaar myocardium in verhouding tot de bloedstroom. De eerste extractie van rubidium (^{82}Rb) door het myocardium is in rust ongeveer 60% gebleken.

De farmacokinetiek van ^{82}Rb volgt een model met twee compartimenten. In onderzoeken bij mensen wordt myocardactiviteit opgemerkt binnen de eerste minuut na injectie. Opname wordt ook waargenomen in nier, lever, milt en long.

Eliminatie

^{82}Rb wordt voornamelijk geëlimineerd door radioactief verval naar stabiel ^{82}Kr . Dit wordt daarna geëlimineerd door de longen. Kleinere hoeveelheden ^{82}Rb die niet zijn opgenomen door het myocardium of een andere opname analoog aan kalium, worden door de nieren uit de bloedsomloop geëlimineerd.

Halfwaardetijd

Omdat de biologische halfwaardetijd van rubidium erg lang is (31-46 dagen) in vergelijking met de fysieke halfwaardetijd van 75 seconden van ^{82}Rb , verschilt de effectieve halfwaardetijd niet van de fysieke halfwaardetijd.

Nier-/leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek in patiënten met nier- of lever insufficiëntie is niet gekarakteriseerd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van het injectaat van rubidiumchloride ($^{82}\text{RbCl}$) is niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De LD_{50} van intraperitoneaal toegediend ‘koud’ rubidiumchloride bij ratten is 1,2 g/kg ($1,2 \times 10^{12}$ pg/kg). Een dosis van 10 MBq / kg rubidiumchloride (^{82}Rb) komt overeen met een massadosis van 0,15 pg/kg rubidium. De veiligheidsfactor is dus ongeveer 10^{12} . Dit middel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen mutageniciteits- en carcinogeniteitsonderzoeken op lange termijn uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De rubidiumgenerator (^{82}Rb) wordt geëluëerd met een steriele, additiefvrije natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie. Daarom bevat het eluaat rubidiumchloride-injectaat (^{82}Rb) natriumchloride. De generator voor rubidium ^{82}Rb bevat tinoxide (alfa-tinzuur) als absorberende kolommatrix.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de rubidiumgenerator (^{82}Rb) is 60 dagen vanaf de productiedatum. De vervaldatum van de generator staat vermeld op het etiket.

Vanwege de halfwaardetijd van 75 seconden van ^{82}Rb , mag de injectie met rubidiumchloride (^{82}Rb) geëluëerd uit de generator niet worden opgeslagen. Deze moet onmiddellijk en rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend met het speciale elutiesysteem.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast bewaren of invriezen.

De injectie met rubidiumchloride (^{82}Rb) mag niet worden bewaard, maar moet onmiddellijk worden toegediend.

Het bewaren van radiofarmaceutica moet gebeuren volgens de nationale wetgeving voor radioactieve materialen.

Bewaar in de originele verpakking om de overdracht van ioniserende straling te minimaliseren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De generator is ingekapseld in een container met loodbescherming.

De generator wordt geleverd met één extra steriele en pyrogeenvrije set connectoren. De connectorset dient om de generator aan te sluiten op het elutiesysteem. Op de gebruikerslocatie en zodra de generator is geïnstalleerd, worden de bovenste sets van de connectoren die op de generator zijn bevestigd, verwijderd met aseptische technieken en vervangen door de extra set. Raadpleeg de gebruikershandleiding van het Rubidium Elution System voor meer specifieke informatie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaceutica mogen alleen ontvangen, gebruikt, en toegediend worden door bevoegd personeel in aangewezen klinische omgevingen. Het ontvangen, bewaren, gebruiken, overdragen en verwijderen zijn onderhevig aan de toepasselijke wetgeving en/of bijhorende licenties van de competente officiële organisatie.

Radiofarmaceutica moeten voorbereid worden op een manier die voldoet aan de veiligheidsvoorwaarden met betrekking tot radioactieve straling en de kwaliteitsvoorwaarden voor farmaceutica. Er dienen passende steriele voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De Jubilant DraxImage-generator mag alleen worden gebruikt met het speciale elutiesysteem van Jubilant DraxImage. Het elutiesysteem is geautomatiseerd, heeft een ingebouwde dosiskalibrator en kan doses rubidiumchloride (^{82}Rb) nauwkeurig meten en afgeven in een van de drie modi: constante activiteit, constante stroom of constante tijd. Het toegediende volume is een functie van het gewicht van de patiënt en de leeftijd van de generator. Raadpleeg de gebruikershandleiding van het elutiesysteem voor meer specifieke informatie over het toegediende volume.

Er moet voor worden gezorgd dat tijdens de aansluiting op het elutiesysteem of tijdens de infusie van de patiënt niet per ongeluk lucht in de generator wordt ingebracht.

Wanneer de voorbereiding van dit product de integriteit van dit flesje beïnvloedt, mag het niet gebruikt worden.

Procedures voor toediening moeten uitgevoerd worden op een manier die het besmettingsrisico van het medicijn en de blootstelling van operatoren vermindert. Voldoende bescherming is verplicht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jubilant Pharmaceuticals N.V.
Guldensporenpark 22, Block C, Axxes Business Park
9820 Merelbeke
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131358

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De onderstaande tabel toont de dosimetrie die is berekend met de biokinetische data van een onderzoek met 30 patiënten, uitgevoerd door de University of Ottawa Heart Institute, OLINDA/EXM V 1.1. en ICRP 103 weefselprioriteiten.

Tabel 1: Geabsorbeerde dosering per eenheid activiteit toegediend (mGy/MBq)

<i>Orgaan</i>	<i>Volwassenen</i>
Bijnieren	0.00039
Hersenen	0.00011
Borst	0.00017
Darm	0.00058
Galblaas	0.00051
Geslachtsklieren	0.00024
Hart	0.0025
Nieren	0.0047
Lever	0.00056
Longen	0.0019
Spieren	0.00017
Alvleesklier	0.0016
Rood beenmerg	0.00028
Osteogene cellen	0.00043
Huid	0.00028
Dunne darm	0.00086
Milt	0.001
Maag	0.00091
Thymus	0.0035
Schildklier	0.00077
Urineblaas	0.00039
Baarmoeder	0.00042
Rest	0.00042
Effectieve dosering (mSv/MBq)	0.00073

De effectieve dosis als gevolg van de intraveneuze toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 30 MBq/kg is voor een volwassene met een gewicht van 70 kg ongeveer 1,5 mSv. Voor een toegediende activiteit van 2100 MBq is de typische biologisch relevante stralingsdosis voor het doelorgaan, het hart, 5,3 mGy en de typische stralingsdosis voor het kritieke orgaan, de nier, 9,9 mGy.

Bij de limieten die zijn toegestaan door het elutiesysteem, kunnen de volgende onzuiverheden aanwezig zijn in het eluaat: 185 kBq ⁸³Rb met een effectieve dosis van 0,35 mSv (geabsorbeerde dosis aan het botoppervlak 0,53 mSv, rood beenmerg 0,44 mSv), 37 kBq ⁸²Rb met een effectieve dosis van 0,23 mSv (geabsorbeerde dosis aan het botoppervlak 1,0 mSv, rood beenmerg 0,88 mSv), en 370 kBq ⁸⁵Rb met een effectieve dosis van 0,41 mSv (geabsorbeerde dosis aan het botoppervlak 0,99 mSv, rood beenmerg 1,0 mSv).

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Net zoals bij elk geneesmiddel mag het product niet gebruikt worden wanneer de voorbereiding van dit

product de integriteit van dit flesje beïnvloed.

Radiofarmaceutica moeten door de gebruiker bereid worden op een manier die voldoet aan de veiligheidsvoorwaarden met betrekking tot radioactieve straling en de kwaliteitsvoorwaarden voor farmaceutica. Er dienen passende steriele voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Vorbereidingsmethode

Voor een betrouwbare verwijdering van luchtballen en doorbraakactiviteit van strontium moet de generator elke dag worden gespoeld met 75 ml additiefvrije natriumchloride oplossing van 0,9% voor injectie (zoals ingesteld in het Rubidium Elution System dat specifiek wordt gebruikt bij Ruby-Fill-generator).

Alleen RUBY Rubidium Elution System (RbES, de infuser) mag worden gebruikt met de Ruby-FILL® Rubidium RB 82 Generator. De toepasselijke gebruikershandleiding die bij het infuussysteem wordt geleverd, moet worden geraadpleegd voor gedetailleerde aanwijzingen over de installatie van de generator, de dagelijkse procedure voor kwaliteitscontrole, de elutieprocessen en de toediening aan de patiënt.

Voorafgaand aan het gebruik met patiënten moet een grondig begrip van het gebruik en de prestaties van het systeem worden vastgesteld en moet de training met succes worden afgerond.

De gebruikershandleiding voor het infuussysteem moet worden gelezen vóórdat met elutie wordt begonnen. Aanvullende informatie over het elueren van de generator volgt:

- Alle slangen die worden gebruikt om de injectie met rubidiumchloride (^{82}Rb) aan de patiënt toe te dienen, moeten steriel zijn.
- De terminale patiëntenlijn bevat een steriliteitsfilter van 0,22 micrometer.
- Vervang de patiëntenlijn samen met het geïntegreerde steriele filter en de naald voor elke patiënt.
- Vervang dagelijks de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en de IV-oplossingsset.
- Gebruik het meegeleverde bevestigingsetiket voor zoutoplossing om te bevestigen dat de injectiezak voor additiefvrije natriumchloride van 0,9% wordt gebruikt. Laat deze vóór gebruik ondertekenen/verifiëren door een beoordelaar en breng deze vóór gebruik aan op de schone kant van de injectiezak voor de additiefvrije natriumchloride van 0,9%.
- Vervang alle andere lijnen en connectoren bij elke verandering van generatoren.
- Draag waterdichte handschoenen tijdens de voorbereiding en elutie;
- Gebruik aseptische technieken tijdens de bereiding en elutie;
- Eluteer alleen met een additiefvrije, pyrogeenvrije, steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%);
- Gooi de eerste 75 ml dagelijks eluaat weg. Aangezien het eluaat radioactiviteit bevat, moet het worden gehanteerd aan de hand van de juiste beschermingsmaatregelen voor veiligheid en straling.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Kwaliteitscontrole

De Ruby-Fill-generator mag alleen worden gebruikt met het Rubidium Elution System (RbES), een elutiesysteem dat speciaal is ontworpen voor gebruik met de Ruby-Fill-generator en dat nauwkeurige doses injecties rubidiumchloride (^{82}Rb) kan meten en afgeven. Voorafgaand aan het eerste dagelijkse

gebruik vereist het elutiesysteem dat de gebruiker een spoeling, een kalibratie en een kwaliteitscontrole uitvoert op de doorbraakactiviteit van strontium:

- De spoeling bestaat uit het pompen van een precieze hoeveelheid zoutoplossing door de generator om luchtbellen uit de lijn en strontiumdoorbraak uit de generatorkolom te verwijderen. De oplossing wordt naar de voor afval afgeschermd container geleid en kan daar worden achtergelaten om te bederven.
- Kalibratie bestaat uit een gemeten hoeveelheid oplossing door de generator te laten lopen in een flacon in de dosiskalibrator om de maximale activiteit te bepalen die beschikbaar is op dit punt in de levensduur van de generator. Deze informatie zal door het systeem worden gebruikt bij het uitvoeren van de eluties voor de patiënt.
- De doorbraaktest wordt uitgevoerd op het monster dat tijdens de kalibratiestap wordt geproduceerd. Na 30 minuten voor verval van ^{82}Rb , zal het systeem het kalibratiemonster testen en de hoeveelheid ^{82}Sr en ^{85}Sr bepalen die in het monster aanwezig is.

Voer de dagelijkse kwaliteitscontrole uit volgens de gedetailleerde instructies in de RbES-gebruikershandleiding die bij het elutiesysteem wordt geleverd. **De dagelijkse kwaliteitscontrole is verplicht voordat eluaten worden gebruikt voor de toediening aan patiënten.**

Gebruik alleen additiefvrije natriumchloride oplossing van 0,9% voor injectie voor alle eluties. Additieven die aanwezig zijn in andere oplossingen, met name calciumionen waaraan strontiumionen chemisch analoog zijn, kunnen de uitwisseling veroorzaken van het additief voor Sr^{2+} en de afgifte van aanzienlijke hoeveelheden ^{82}Sr en/of ^{85}Sr in het eluaat, ongeacht de leeftijd of het eerdere gebruik van de generator. **Patiënten kunnen worden blootgesteld aan hoge stralingsniveaus als het onjuiste eluent wordt gebruikt om de generator te elueren. Stop onmiddellijk met elke infusie en stop het gebruik van de betreffende generator van rubidium (^{82}Rb). Evalueer de door de patiënt geabsorbeerde dosis straling en controleer de effecten van straling op kritieke organen zoals beenmerg.** De doorbraakanalyses van rubidium (^{82}Rb) en strontium (^{82}Sr en ^{85}Sr) worden bepaald met behulp van een dosiskalibrator van het type ionisatiekamer en worden uitgevoerd door de gebruiker via een dagelijkse procedure uitgevoerd door het elutiesysteem (RbES). Deze procedure is verplicht en het systeem zal niet werken als deze niet wordt uitgevoerd. Zoals aangegeven in de RbES-gebruikershandleiding, moet de gebruiker tenminste eenmaal per 24 uur (dagelijks) een spoeling en een kalibratie uitvoeren. Deze runs zijn bedoeld om luchtbellen uit de lijnen te verwijderen, de lijnen te vullen en eventuele doorbraak van ^{82}Sr -of ^{85}Sr -activiteit uit de generator te verwijderen. Zodra een spoeling is uitgevoerd, is een kalibratie verplicht om de activiteitenteller te valideren en om te zorgen dat de doorbraakactiviteit van strontium (^{82}Sr en ^{85}Sr) binnen een aanvaardbare fractie van de USP-limieten valt (0,02 kBq van ^{82}Sr en 0,2 kBq van ^{85}Sr per MBq van ^{82}Rb) voor een injectie van rubidiumchloride (^{82}Rb). **Gebruik GEEN eluaten verkregen uit de spoel- of kalibratieruns voor toediening aan patiënten.**

De RbES-kalibratie dient als grondige systeemtest en waarschuwt de gebruiker wanneer niveaus van ^{82}Sr en ^{85}Sr worden bereikt die overeenkomen met 20% (waarschuwinglimieten) of 50% (vervallimieten) van de USP-limieten. In dit onwaarschijnlijke geval dat deze limieten worden waargenomen, moet de gebruiker de gebruikershandleiding van de infuser raadplegen voor aanvullende informatie. Wanneer bijvoorbeeld ^{82}Sr en ^{85}Sr worden gedetecteerd op niveaus van 20% en minder dan 50% van de USP-limieten (waarschuwinglimieten), vereist de RbES een extra kalibratie voor elke 8 eluties (over het algemeen gelijk aan 4 patiënten). Het elutiesysteem werkt niet als de kalibratie niet wordt herhaald. In het geval dat ^{82}Sr - en ^{85}Sr -niveaus 50% of meer van de USP-limieten (vervallimieten) hebben bereikt, zal de Infuser [RbES] vergrendelen (stoppen met werken) en het toedienen aan patiënten niet toestaan.

Afhankelijk van de situatie kunnen dan de volgende instructies A of B van toepassing zijn:

- A. Stop het gebruik van de Ruby-Fill-generator zodra een van de volgende vervallimieten is bereikt.
- 60 dagen na productiedatum, of
 - Een eluaat ^{82}Sr -niveau van 0,01 kBq/MBq ^{82}Rb , of
 - Een eluaat ^{85}Sr -niveau van 0,1 kBq/MBq ^{82}Rb .
- B. Voer extra dagelijkse eluaattests uit na het detecteren van een van de volgende waarschuwinglimieten:
- ^{82}Sr -niveau bereikt 0,004 kBq per MBq ^{82}Rb , of
 - ^{85}Sr -niveau bereikt 0,04 kBq per MBq ^{82}Rb .

Het volgende beschrijft het verplichte dagelijkse RbES-testprotocol dat moet worden uitgevoerd op eluaat om de doorbraakactiviteit van rubidium (^{82}Rb) en strontium (^{82}Sr en ^{85}Sr) te bepalen:

Testen van niveau van rubidiumeluaat:

1. De dosiskalibrator wordt binnen het RES-systeem automatisch ingesteld op ^{82}Rb .
2. De dagelijkse kwaliteitscontrole begint met het automatisch starten van een spoeling met een injectie van 75 ml natriumchloride-injectie Ph. Eur. Dit eluaat wordt standaard omgeleid naar de afvalcontainer en wordt uiteindelijk weggegooid. Omdat het eluaat radioactief is, moeten de juiste veiligheidsmaatregelen in acht worden genomen.
3. Na het doorspoelen van de generator wordt een volledige generatorlading van 12 keer de halfwaardetijd van ^{82}Rb (ongeveer 15,2 minuten) uitgevoerd voordat de volgende elutie voor de kalibratiestap automatisch wordt geïnitieerd.
4. Met de dosiskalibrator kwantificeert het systeem automatisch de activiteit van ^{82}Rb in het monstereluaat (^{82}Rb -verval hoeft niet te worden gecorrigeerd vanwege een real-time geautomatiseerde meting).
5. Houd een doorlopende registratie bij van alle eluaatvolumes (wassen, testen, doseervolumes), inclusief een samenvatting van het cumulatieve eluaatvolume van de generator. Het systeem genereert automatisch een record en slaat de gegevens op voor elk eluaatvolume van de generator, inclusief afval- en testvolumes. Totale cumulatieve eluaatvolumes worden ook geregistreerd en opgeslagen voor de levensduur van de generator.

Testen van niveau van strontiumeluaat:

6. Met het monster verkregen uit de ^{82}Rb -activiteitsbepaling, laat het systeem het monster 30 minuten staan om het volledige verval van ^{82}Rb mogelijk te maken.
7. Het systeem meet de activiteit van het monster om automatisch de activiteit van $^{82}\text{Sr}/^{85}\text{Sr}$ te bepalen.
8. Het systeem bepaalt de verhouding (R) op de dag (na kalibratie) van de meting automatisch met de verhouding van $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ op de dag van kalibratie op het generatorlabel en de verhoudingsfactor $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ van de $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -verhouding op basis van de generatorleeftijd met de volgende vergelijking:

$$R = \frac{[^{85}\text{Sr}]}{[^{82}\text{Sr}]} \quad \text{op kalibratiedatum X-ratiofactor op de dag (na kalibratie) van de meting}$$

9. Het systeem gebruikt een correctiefactor (F) van 0,478 om de bijdrage van ^{85}Sr aan de meting te compenseren.
10. Het systeem berekent de hoeveelheid ^{82}Sr in het monster met de volgende vergelijking:

$$^{82}\text{Sr} \text{ (kBq)} = \frac{\text{aflezing dosiskalibrator (kBq)}}{[1 + (R)(F)]}$$

Voorbeeld: aflezing dosiskalibrator (kBq) = 0,8
 $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -verhouding (R) = (1,48)

correctiefactor (F) = 0,478

$$^{82}\text{Sr} \text{ (kBq)} = \frac{0.8}{[1 + (1,48)(0,478)]} = 0,47$$

11. Het systeem bepaalt of ^{82}Sr in het eluaat een waarschuwings- of vervallimiet overschrijdt door de kBq van ^{82}Sr te delen door de MBq van ^{82}Rb aan het einde van de elutie (zie hieronder voor verdere instructies op basis van het ^{82}Sr -niveau)

Voorbeeld: 0,47 kBq van ^{82}Sr ; 50 MBq van ^{82}Rb

$$\frac{0,47 \text{ kBq } ^{82}\text{Sr}}{50 \text{ MBq } ^{82}\text{Rb}} = 0,0094 \text{ kBq/MBq } ^{82}\text{Rb} \text{ (ligt boven de waarschuwinglimiet van 0,004 kBq/MBq; aanvullende dagelijkse eluaattests moeten worden uitgevoerd)}$$

12. Het systeem bepaalt of ^{85}Sr in het eluaat een waarschuwings- of vervallimiet overschrijdt door het resultaat verkregen in stap 11 te vermenigvuldigen met (R) zoals berekend in stap 10 (hierboven).

Voorbeeld: $0,0094 \times 1,48 = 0,014 \text{ kBq } ^{85}\text{Sr/MBq } ^{82}\text{Rb}$ (testresultaat valt onder de waarschuwings- en vervallimieten)

13. Voer de aanvullende dagelijkse eluaattests uit op tijdstippen die worden bepaald door het elutievolume van de dag. Het systeem geeft automatisch aan wanneer waarschuwniveaus zijn bereikt en vereist dat aanvullende tests worden uitgevoerd met een frequentie die wordt bepaald door een volume dat gelijk is aan 4 patiëntprocedures.