

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDIOGEN-82 3,3-5,6 GBq, générateur radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le générateur radiopharmaceutique contient du strontium-82 (^{82}Sr) comme nucléide père qui décroît en nucléide fils, le rubidium-82 (^{82}Rb).

Cardiogen-82 est un générateur radiopharmaceutique de rubidium-82 (^{82}Rb) contenant du strontium-82 (^{82}Sr), adsorbé par de l'oxyde d'étain sur une colonne chromatographique. Il permet d'obtenir par élution une solution injectable stérile et apyrogène de chlorure de rubidium-82 (^{82}Rb).

L'activité du générateur est comprise entre de 3,3 et 5,6 GBq de ^{82}Sr à heure de calibration. L'activité de la solution de chlorure de rubidium (^{82}Rb) obtenue à chaque élution dépend de la capacité d'élution du générateur.

Spécifications

A la date de calibration, lors d'une élution au débit de 50 mL/minute les spécifications de l'éluat sont les suivantes :

- $^{82}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-5}$ MBq/MBq ^{82}Rb
- $^{83}\text{Rb} \leq 5 \times 10^{-5}$ MBq/MBq ^{82}Rb
- $^{85}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-4}$ MBq/MBq ^{82}Rb
- pour tous les autres radiocontaminants : $\leq 5 \times 10^{-6}$ MBq/MBq ^{82}Rb
- la teneur en étain doit être inférieure à 1 $\mu\text{g/mL}$

A chaque utilisation, lors d'une élution au débit de 50 mL/minute, chaque éluat issu du générateur ne doit pas contenir plus de 1×10^{-5} MBq de strontium ^{82}Sr , et pas plus de 1×10^{-4} MBq de strontium ^{85}Sr par mégabecquerel de solution injectable de chlorure de rubidium ^{82}Rb .

Propriétés physiques

Le rubidium ^{82}Rb se désintègre en krypton (^{82}Kr) stable avec une demi-vie de 75 secondes

- soit par l'émission de positon entraînant la production de 2 photons d'annihilation de 511 keV
- soit par la capture d'un électron ce qui génère un rayon gamma de 776.5 keV

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution contient 9 mg de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Générateur radiopharmaceutique.

Il permet d'obtenir par élution des solutions injectables de chlorure de rubidium-82.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

L'éluat du générateur (solution injectable de chlorure de rubidium-82 (^{82}Rb)) est destiné à l'imagerie par Tomographie par Emission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte et le sujet âgé

L'activité recommandée chez un adulte est de 1100 à 2220 MBq (cette activité doit être adaptée selon la masse corporelle du patient, le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition des images). Cette activité doit être administrée par perfusion intraveineuse.

Insuffisance rénale et hépatique

Une diminution de la fonction hépatique ou rénale altérant la clairance de la solution de chlorure de rubidium ^{82}Rb n'est pas attendue car le ^{82}Rb décroît en gaz ^{82}Kr stable avec une demi-vie de 75 secondes et le gaz ^{82}Kr est naturellement expiré par voie respiratoire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cardiogen-82 chez les enfants n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Administration intraveineuse par perfusion. Cardiogen-82 doit être utilisé avec un système de perfusion approprié conçu spécifiquement pour être utilisé avec le générateur Cardiogen-82, à savoir un système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510 ou modèle 1701.

Pour les instructions sur la préparation extemporanée du médicament avant l'administration, voir les rubriques 6.6 et 12.

Préparation des patients: voir rubrique 4.4.

L'administration de ce radiopharmaceutique doit se faire avec un débit de 50 mL/minute (modèle 510 ou modèle 1701) ou de 20 mL/minute (modèle 1701 uniquement), au moyen d'un cathéter posé dans une large veine périphérique, en ne dépassant pas un volume total de 100 mL. Ne jamais dépasser la vitesse d'élution de 50 mL/min, ce qui pourrait conduire à un relargage de strontium ^{82}Sr .

Acquisition des images

En général, deux doses distinctes doivent être administrées afin d'effectuer une étude au repos et une étude lors d'une épreuve pharmacologique:

Pour une étude de la perfusion myocardique *au repos*:

- administrer une activité unique de solution de chlorure de rubidium (^{82}Rb)
- débiter l'imagerie après la fin de la perfusion. En général, l'acquisition des images dure 5 minutes.

Pour une étude de la perfusion myocardique *lors d'une épreuve pharmacologique*:

- afin d'éviter la persistance d'activité résiduelle de l'injection précédente de chlorure de rubidium (^{82}Rb), débiter l'épreuve pharmacologique au moins 10 minutes après la fin de l'injection de l'activité de chlorure de rubidium (^{82}Rb) administrée précédemment.
- réaliser l'épreuve pharmacologique en accord avec la procédure en vigueur (en utilisant un médicament vasodilatateur approuvé à cet effet)
- trois minutes après le début de l'épreuve pharmacologique, administrer une activité unique de chlorure de rubidium (^{82}Rb)

Patients avec un dysfonctionnement cardiaque sévère

Chez les patients avec une diminution cliniquement significative de la fonction cardiaque (débit, FEVG), il peut être nécessaire d'augmenter le délai entre la perfusion et l'acquisition des images. Il faut surveiller cliniquement ces patients suite à l'injection (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement arrêtée et un traitement par voie intraveineuse doit être mis en place, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments, le personnel et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit pouvoir être justifiée par le bénéfice attendu. Dans tous les cas, l'activité administrée doit être aussi faible que possible raisonnablement pour obtenir les informations diagnostiques requises.

Insuffisants cardiaques

Lors de l'injection, une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, du fait de l'augmentation transitoire du volume sanguin.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du chlorure de rubidium ^{82}Rb chez l'enfant n'ont pas été établies. L'administration chez l'enfant doit faire l'objet d'une attention particulière, car la dose efficace par MBq est plus élevée chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures et être bien hydraté avant le début de l'examen. En outre, le patient ne doit pas consommer de produits alimentaires contenant de la caféine et/ou des dérivés de xanthine (par exemple, café, thé, chocolat, cola et autres sodas, maté, guarana) pendant au moins 12 heures avant l'examen. La prise de médicaments qui pourraient influencer les résultats de l'imagerie sous stress pharmacologique doit être évitée/arrêtée au moins un jour avant le début de l'examen selon l'avis du médecin nucléaire/spécialiste en médecine nucléaire en charge et de l'indication de l'examen (voir rubrique 4.5).

Après l'examen TEP

Du fait de la demi-vie très brève, il n'y a pas de précautions particulières à prendre vis à vis de la radioactivité.

Mises en garde spécifiques

La solution injectable de chlorure de rubidium (^{82}Rb) est prévue pour une administration par voie intraveineuse uniquement au moyen d'un système de perfusion adéquat (voir rubrique 12), permettant des mesures et une administration d'activités précises de chlorure de rubidium (^{82}Rb) ne devant pas dépasser en activité unique, 2220 MBq et en activité cumulée 4440 MBq sous un débit de 50 mL/minute, avec un volume maximum par perfusion de 100 mL, et un volume total ne devant pas dépasser 200 mL.

La solution de chlorure de rubidium (^{82}Rb) contient du sodium. En fonction du moment de l'injection, la teneur en sodium administrée peut-être supérieure à 1 mmol dans certains cas. Il convient d'en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Précautions à prendre dans le respect du risque environnemental, voir rubrique 6.6.

La solution de chlorure de rubidium (^{82}Rb) contribue à une exposition cumulée aux radiations ionisantes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude n'a été réalisée sur d'éventuelles interactions entre le rubidium-82 et d'autres médicaments. La quantité de ^{82}Rb par administration est minime et il est donc peu probable que le ^{82}Rb exerce un effet sur d'autres médicaments.

Les médicaments connus pour inhiber l'activité des pompes Na^+/K^+ ATPase myocardiques, tels que les glycosides cardiaques (par exemple, la digoxine) et l'amiodarone et le dronédarone, peuvent généralement réduire l'absorption myocardique du ^{82}Rb . Les glycosides cardiaques doivent être arrêtés

au moins 48 heures avant l'imagerie. En raison de la demi-vie d'élimination plasmatique terminale apparente de l'amiodarone, du dronédarone et des métabolites actives (par exemple DEA), l'arrêt avant l'imagerie ne serait probablement pas utile.

De plus, l'amiodarone doit être arrêtée uniquement sous étroite surveillance médicale pour l'apparition éventuelle d'arythmies ventriculaires engageant le pronostic vital.

En ce qui concerne les effets potentiels d'autres médicaments sur le processus d'imagerie :

- Les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium et les nitrates doivent être arrêtés au moins 48 heures avant l'imagerie.
- Le dipyridamole doit être arrêté au moins 24 heures avant l'imagerie.
- Les médicaments dérivés de la xanthine (par exemple, aminophylline, théophylline) doivent être arrêtés au moins 48 heures avant l'imagerie.
- La consommation d'aliments et de boissons contenant de la caféine et/ou d'autres dérivés de la xanthine doit être arrêtée 12 heures avant l'imagerie (voir rubrique 4.4).
- Suspender la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons 36 heures avant l'imagerie pourrait réduire un éventuel effet induit de l'absorption gastrique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Une grossesse doit être exclue avant la réalisation de l'examen.

Lors de l'administration d'un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, il est important de s'informer sur une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

Grossesse

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (voir section 4.3).

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le rubidium-82. La dangerosité du ^{82}Rb sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte n'est pas connue. Cependant, la radioactivité peut potentiellement causer des anomalies génétiques, mais qui à ce niveau d'activité, n'ont pas été mises en évidence.

Allaitement

L'excrétion du rubidium-82 dans le lait maternel n'est pas connue. Du fait de la courte demi-vie du ^{82}Rb (75 secondes), il est peu probable que ce produit se retrouve dans le lait maternel. Toutefois, comme de nombreuses substances actives sont excrétées dans le lait, des précautions seront prises lors de son administration à une femme allaitante. Il est en général suffisant de ne pas reprendre l'allaitement dans l'heure qui suit la dernière injection de $^{82}\text{RbCl}$ et d'éliminer le lait tiré.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

L'état cardiovasculaire du patient et les éventuels effets indésirables doivent être pris en compte afin de déterminer cette aptitude.

4.8. Effets indésirables

Aucun évènement indésirable associé à Cardiogen-82 n'a été observé lors de l'étude clinique.

L'exposition à des rayonnements ionisants peut induire un cancer ou le développement de déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 6 mSv lorsque la radioactivité cumulée maximale recommandée de 4440 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme peu probable.

Une exposition involontaire des patients aux radiations ionisantes due à une contamination par le strontium peut survenir pour les patients recevant du chlorure de rubidium ^{82}Rb issu du générateur

Cardiogen-82 lorsque le contrôle de qualité n'est pas réalisé correctement sur le site d'administration. Les directives concernant le contrôle de qualité sur les sites d'administration doivent être scrupuleusement respectées (voir rubrique 12).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

Du fait de la nature du produit et de son utilisation, un surdosage cliniquement significatif de Rubidium ^{82}Rb est improbable. Afin d'éviter l'administration d'une quantité importante de Strontium ^{82}Sr et ^{85}Sr (relargage), il convient de respecter scrupuleusement la procédure d'utilisation et de ne pas dépasser la vitesse maximale d'élution de 50 mL/min.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : radiopharmaceutiques à usage diagnostique, autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique du système cardiovasculaire, code ATC : V09GX04

Mécanisme d'action

Aucune activité pharmacologique n'a été observée aux activités administrées à des fins diagnostiques. L'utilisation en diagnostic médical de Cardiogen-82 repose essentiellement sur les propriétés de biodistribution du ^{82}Rb .

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, le chlorure de rubidium-82 ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

Dans les études sur l'Homme, une activité myocardique a été mise en évidence au cours de la première minute qui suit l'injection intraveineuse périphérique de ^{82}Rb . Lorsque des zones d'infarctus ou d'ischémie sont présentes dans le myocarde, il est possible de visualiser ces zones hypofixantes dans les deux à sept minutes suivant l'injection.

Chez les patients souffrant de dysfonction cardiaque ($\text{FEVG} < 50\%$), le temps de circulation peut être allongé et l'extraction myocardique du rubidium ^{82}Rb peut être également retardée/diminuée (voir rubrique 4.4).

La circulation systémique distribuant le ^{82}Rb dans tout le corps lors du premier passage, une diffusion du traceur est également observée dans d'autres tissus tels que les reins, le foie, la rate et les poumons.

Efficacité et sécurité clinique

Dans le cadre d'une étude descriptive, prospective, d'interprétation d'images, réalisée en aveugle chez des patients adultes présentant une maladie coronarienne avérée ou soupçonnée, les déficits de perfusion myocardique observés sur images tomographiques obtenues au stress et au repos avec de l'ammoniac N 13 ($n = 111$) ou du chlorure de rubidium ^{82}Rb ($n = 82$) ont été comparés aux variations du flux de réserve de sténoses coronariennes (SFR) déterminé par angiographie coronarienne. Les anomalies tomographiques de perfusion observées au repos et au stress pour sept régions cardiaques (antérieure, apicale, antéro-septale, postéro-septale, antéro-latérale, postéro-latérale et parois inférieures) ont été notés sur une échelle de 0 (normal) à 5 (sévère). Les valeurs du flux de réserve de sténoses coronariennes, définies comme le rapport entre le flux à la vasodilatation coronaire maximale et le flux au repos, variaient de 0 (occlusion totale) à 5 (normale). La sévérité subjective des anomalies tomographiques a augmenté parallèlement au degré d'insuffisance du flux réserve coronaire. Une corrélation positive avec l'insuffisance de flux de réserve ($\text{SFR} < 3$) a été observée pour un score d'anomalie tomographique de 2 ou plus.

Un examen systématique de la littérature publiée effectué en utilisant des critères d'inclusion/d'exclusion prédéfinis a permis d'identifier 10 études évaluant l'utilisation de l'imagerie de perfusion myocardique (IPM) par TEP au ^{82}Rb pour l'identification des maladies coronariennes déterminées par angiographie par cathéter. Dans ces études, l'unité d'analyse était le patient et le seuil de maladie coronarienne cliniquement significative correspondait à 50% de sténose.

Parmi ces 10 études, 9 études ont été incluses dans une méta-analyse de sensibilité (excluant une étude avec 100% de sensibilité) et 7 études ont été incluses dans une méta-analyse de spécificité (excluant 3 études avec 100% de spécificité). Un modèle A d'effets aléatoires a permis d'obtenir des valeurs générales estimées de sensibilité et de spécificité de 92 % (IC à 95 % : 89 % à 95 %) et 81 % (IC à 95 % : 76 % à 86 %), respectivement. L'utilisation de la méta-analyse dans l'établissement des caractéristiques de performance est limitée, en particulier par la possibilité d'un biais de publication (les résultats positifs étant plus susceptibles d'être publiés que les résultats négatifs) qui est difficile à détecter en particulier dans le cas d'un nombre limité de petites études.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le ^{82}Rb est absorbé par les cellules myocardiques via des pompes Na^+ / K^+ ATP-ase. L'augmentation de l'absorption de ^{82}Rb diminue avec l'augmentation du débit sanguin du myocarde. L'absorption myocardique du ^{82}Rb est observée dans la première minute après l'injection du chlorure de ^{82}Rb . Les zones myocardiques présentant une ischémie ou un infarctus peuvent être visualisées comme des zones hypofixantes sur l'image myocardique. Chez des patients présentant une diminution cliniquement importante de la fonction cardiaque, ce délai peut être prolongé. L'absorption du ^{82}Rb est également observée dans les reins, le foie, la rate et les poumons.

Après administration intraveineuse, la clairance sanguine du ^{82}Rb est rapide du fait de la diffusion interstitielle importante au niveau des capillaires du myocarde, la fraction d'extraction du ^{82}Rb étant de 65 %.

Élimination

Avec une demi-vie physique de 75 secondes, le ^{82}Rb est très rapidement converti par décroissance radioactive en une quantité infime de gaz stable ^{82}Kr , expiré naturellement par les poumons. L'excrétion rénale et hépatique ne devrait pas jouer un rôle essentiel dans l'élimination du ^{82}Rb , bien qu'une partie de la dose de ^{82}Rb puisse être excrétée dans l'urine avant la décroissance radioactive.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'administration intraveineuse unique d'échantillons de chlorure de rubidium (^{82}Rb), à la dose maximale (20 mL/kg avec un débit de 0.1 mL/5s) n'a entraîné aucune toxicité chez la souris.

Aucune toxicité n'a été observée lors de l'administration répétée de 10 mL/kg/jour durant 14 jours chez la souris et une administration répétée de 3,0 mL/kg/jour pendant 14 jours chez le chien.

Le chlorure de rubidium (^{82}Rb) n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

Aucune étude de mutagénicité ou de carcinogénicité à long-terme n'ont été effectuées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solution pour élution : chlorure de sodium 9 mg/mL

Matrice de la colonne : oxyde stannique hydraté.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3. Durée de conservation

Générateur: 42 jours après la date de calibration

La date de calibration et la date de péremption sont indiquées sur l'étiquetage du générateur.

Éluat de chlorure de rubidium-82 (^{82}Rb): à utiliser immédiatement après élution du fait de la demi-vie très brève.

6.4. Précautions particulières de conservation

Générateur : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Éluat : Pour les conditions de conservation du médicament après élution, voir la rubrique 6.3.

Le générateur ne doit pas être utilisé si l'une des limites d'expiration est franchie :

- une utilisation 42 jours après sa date de calibration,
- un volume d'élution total de 17 L est passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur,
- teneur en ^{82}Sr supérieure à 1×10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution,
- teneur en ^{85}Sr supérieure à 1×10^{-4} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

Du fait de la courte demi-vie du ^{82}Rb , pratiquement toute la radioactivité de l'éluat disparaît dans les 15 minutes après la fin de l'élution.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation en vigueur sur les matériaux radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque conditionnement contient un générateur livré en conteneur de transport de type A. Il est contenu dans un pot en plastique étiqueté dont l'intérieur est plombé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées et dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des conditions d'asepsie appropriées doivent être appliquées.

Si, à un moment quelconque lors de la préparation du médicament, l'intégrité du récipient est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'exposition des opérateurs aux rayonnements. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour les autres personnes, en raison des rayonnements externes ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc. Des mesures de protection contre les radiations doivent être prises, conformément aux réglementations nationales.

Avant l'administration, une inspection visuelle du produit à la recherche de particules et de signes de décoloration sera effectuée, si la solution et son contenant le permettent. Ne pas administrer l'éluat issu du générateur en cas de suspicion de matériaux étrangers.

La mesure de l'activité du rubidium ^{82}Rb dans l'éluat et du taux de strontium ^{82}Sr et ^{85}Sr après décroissance du ^{82}Rb (test de relargage) sont effectués au début de chaque jour où le générateur sera utilisé. Les élutions pour ces contrôles et les administrations aux patients sont conduites exactement de la même manière (voir la rubrique 12).

Élimination

Le personnel hospitalier devra vérifier la quantité de radioactivité présente dans le générateur avant de l'éliminer. Le générateur ne doit pas être jeté via le système de collecte de déchets usuel. Tout

médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BRACCO IMAGING SPA
VIA EGIDIO FOLLI, 50
20134 MILAN
ITALIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 633 9 1 : générateur pour élution de 3,3 à 5,6 GBq de ⁸²Sr

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 Avril 2019

Date de dernier renouvellement : 26 Avril 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28 Février 2024

11. DOSIMETRIE

Les données listées dans le tableau 1 sont extraites de la publication n°128 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique).

Tableau 1 : Doses de rayonnement absorbées pour le chlorure de Rubidium-82 (⁸²Rb)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-3}$	$5,1 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-2}$
Surfaces osseuses	$4,2 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-4}$	$8,5 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-3}$
Cerveau	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$
Sein	$1,9 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-2}$
Vésicule biliaire	$7,2 \times 10^{-4}$	$8,5 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$5,7 \times 10^{-3}$
Tube digestif					
Estomac	$8,3 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^{-3}$	$5,4 \times 10^{-3}$
Intestin grêle	$2,0 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-3}$	$7,7 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Côlon	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$7,8 \times 10^{-3}$
Côlon ascendant	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$7,9 \times 10^{-3}$
Côlon descendant	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-3}$	$7,6 \times 10^{-3}$
Cœur	$4,0 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-3}$	$8,2 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$
Reins	$9,3 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-2}$	$1,6 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-2}$
Foie	$9,8 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$5,8 \times 10^{-3}$
Poumons	$2,6 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$	$5,5 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-2}$
Muscles	$2,3 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$7,2 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-3}$
Œsophage	$1,5 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$8,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Ovaires	$5,0 \times 10^{-4}$	$4,9 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-3}$

Pancréas	$2,6 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$7,6 \times 10^{-3}$	$9,7 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-2}$
Moelle osseuse rouge	$3,8 \times 10^{-4}$	$4,6 \times 10^{-4}$	$7,8 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Peau	$1,8 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$6,1 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$
Rate	$1,8 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Testicules	$2,6 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-3}$
Thymus	$1,5 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$8,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Thyroïde	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,8 \times 10^{-4}$	$6,2 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,9 \times 10^{-3}$
Paroi de la vessie	$1,8 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Utérus	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$	$2,3 \times 10^{-2}$	$4,1 \times 10^{-2}$
Autres tissus	$3,1 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$9,3 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-3}$	$4,7 \times 10^{-3}$
Dose efficace par unité d'activité administrée (mSv/MBq)	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$4,9 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-3}$

Pour le rubidium-82 (^{82}Rb) la dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale de 2220 MBq est de 2,44 mSv.

Pour cette activité de 2200 MBq, les doses de radiations suivantes sont délivrées aux organes critiques : reins : 20,65 mGy, cœur : 8,88 mGy, poumons : 5,77 mGy et pancréas : 5,77 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

12.1 Formation des utilisateurs

L'utilisateur doit être formé par le distributeur du générateur et recevoir une documentation spécifique. Lors de l'introduction du produit dans un centre de médecine nucléaire, l'ensemble du personnel concerné doit être formé sous la supervision de l'entreprise détentrice de l'AMM.

Cardiogen-82 (générateur de ^{82}Rb) ne doit être utilisé qu'avec un système de perfusion approprié conçu spécifiquement pour être utilisé avec le générateur Cardiogen-82, à savoir un système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510 ou modèle 1701.

12.2 Principe de fonctionnement :

Un pousse seringue permet de faire passer la solution stérile de NaCl 9 mg/mL à travers le générateur.

Seule une solution de NaCl 9 mg/mL de qualité conforme à la pharmacopée sans impureté ni additif peut être utilisée pour l'élution du générateur. L'utilisation de toute autre solution (notamment contenant du calcium, même à l'état de traces, ou des additifs) est absolument proscrite, car elle pourrait entraîner un relargage important du nucléide père ^{82}Sr pouvant potentiellement avoir des conséquences pour le patient.

L'éluat qui sort du générateur contient le rubidium-82. Si l'activité de l'éluat mesurée par un détecteur de positron atteint un niveau suffisant, la valve oriente l'éluat vers la ligne d'injection au patient.

La valeur de l'activité désirée et donc de la dose injectée, est prédéfinie au moyen d'un système électronique.

12.3 Pureté radionucléidique et contrôle de la qualité : mesure de la concentration en ^{82}Rb , ^{82}Sr et ^{85}Sr

Au début de chaque jour où le générateur sera utilisé, avant administration au premier patient, le contrôle de la pureté radionucléidique de l'éluat sera impérativement effectué comme suit :

Un premier éluat de 50 mL sera jeté (le système de perfusion modèle 1701 réalisera cette étape automatiquement) en prenant les précautions de sécurité convenables. Après régénération de la colonne (10 min), le contrôle de qualité (activité de Rubidium ^{82}Rb et mesure du ^{82}Sr et du ^{85}Sr dans l'éluat) sera soigneusement effectué en respectant fidèlement les directives figurant ci-dessous. Les résultats du contrôle devront être conservés.

Des informations relatives à l'élution du générateur Cardiogen-82 se trouvent ci-dessous :

- porter des gants imperméables et une protection efficace lors de la manipulation de la solution de chlorure de rubidium (^{82}Rb).
- appliquer les techniques d'asepsie pendant tout le processus de préparation et d'élution.
- laisser s'écouler au moins 10 minutes entre chaque élution pour que le ^{82}Rb se régénère.
- éluer uniquement au moyen d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL de qualité conforme à la pharmacopée sans impureté ni additif.
- l'ensemble de la procédure doit faire l'objet d'une traçabilité en terme de volume et de l'activité injectée.

12.4 Valeurs limites

Le générateur ne doit pas être utilisé si l'une de ces limites d'expiration est franchie :

- une utilisation 42 jours après sa date de calibration,
- un volume d'élution total de 17 L déjà passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur,
- teneur en ^{82}Sr supérieure à 1×10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution,
- teneur en ^{85}Sr supérieure à 1×10^{-4} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

12.5 Contrôles supplémentaires

A chaque changement de l'éluant NaCl 9 mg/mL (connexion d'un nouveau flacon), un nouveau test de contrôle de la qualité de l'éluat doit être réalisé.

Il est également nécessaire d'effectuer un contrôle de qualité supplémentaire si l'une de ces limites d'alerte est franchie:

- volume d'élution total de 14 L est passé dans la colonne depuis le début de l'utilisation du générateur,
- teneur en ^{82}Sr supérieure à 2×10^{-6} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution,
- teneur en ^{85}Sr supérieure à 2×10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

Ces contrôles de qualité supplémentaires doivent également être réalisés à différents temps déterminés par le volume d'élution de la journée. Ils doivent être effectués tous les 750 mL.

Par exemple, si le site clinique a élué moins de 750 mL à partir du générateur pendant la journée, aucun contrôle supplémentaire n'est à effectuer ce jour-là

Si le lendemain, le même site clinique élue 1500 mL à partir du générateur, ce site clinique aura à réaliser 3 contrôles ce jour-là :

- 1) le contrôle de routine requis avant l'administration au premier patient,
- 2) un contrôle à 750 mL d'élution,
- 3) un contrôle à 1500 mL d'élution.

Dès qu'un seuil d'alerte est franchi et tout au long de la vie du générateur, les contrôles supplémentaires de la qualité doivent être effectués, à intervalles de 750 mL élué et conformément aux modalités décrites ci-dessus.

12.6 Procédure et calculs

Cardiogen-82 doit être utilisé avec un système de perfusion approprié conçu spécifiquement pour être utilisé avec le générateur Cardiogen-82, à savoir un système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510 ou modèle 1701.

- Si le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510 est utilisé, voir le protocole de contrôle de l'éluat décrit dans la rubrique 12.6.1.
- Si le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701 est utilisé, voir le protocole de contrôle de l'éluat décrit dans la rubrique 12.6.2.

Suivre les instructions données dans le manuel de l'utilisateur du système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510 ou modèle 1701 pour la mise en place et la détermination de la/des dose(s) de chlorure de rubidium ^{82}Rb à perfuser par voie intraveineuse.

12.6.1 Protocole de contrôle de l'éluat pour le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 510

La détermination du taux de rubidium ^{82}Rb et la teneur en ^{82}Sr et ^{85}Sr se fera à l'aide d'un activimètre du type chambre d'ionisation.

Les procédures 1 à 11 ci-dessous doivent être effectuées.

La teneur en chlorure de rubidium ^{82}Rb de la solution injectable se détermine comme suit :

1. Régler un activimètre pour ^{82}Rb , comme recommandé par le fabricant, ou utiliser les réglages pour ^{60}Co , et diviser la mesure obtenue par 0,548. Lire la valeur donnée par l'appareil en MBq (mégabecquerel).
2. Eluer de manière aseptique le générateur à l'aide de 50 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL de qualité conforme à la pharmacopée sans impureté ni additif, et éliminer l'éluat (première élution).
3. Attendre au moins 10 minutes pour que s'effectue la régénération du ^{82}Rb , éluer ensuite le générateur à l'aide de 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL de qualité conforme à la pharmacopée sans impureté ni additif avec un débit de 50 mL/minute et recueillir l'éluat dans un flacon de verre muni d'un bouchon (ne pas utiliser de récipients en plastique). Noter l'heure exacte (hh :mm :ss) de la fin du processus d'élution (EOE).
4. A l'aide de l'activimètre, déterminer l'activité du ^{82}Rb (A_{Rb} (t)) et noter l'heure (t) de la mesure. Corriger la valeur lue, depuis l'heure de fin d'élution, à l'aide de la fraction restante correspondant au ^{82}Rb (voir tableau 1).

$$A_{\text{Rb}} (\text{EOE}) = A_{\text{Rb}} (t) / \text{Fraction Restante}$$

Exemple : si la mesure est effectuée 2,5 minutes après la fin de l'élution, la correction due à la désintégration s'effectue en divisant la valeur indiquée par l'activimètre par 0,250.

Pour mesurer la **concentration en ^{82}Sr** dans l'éluat, procéder comme suit :

5. En travaillant avec l'échantillon utilisé pour la détermination de l'activité du ^{82}Rb , laisser reposer l'échantillon pendant au moins une heure pour permettre la désintégration complète du ^{82}Rb .
6. Mesurer l'activité de l'échantillon au moyen d'un activimètre réglé conformément aux réglages préconisés par le fabricant pour le ^{82}Rb et/ou pour le ^{82}Sr . Méthode alternative : utiliser les réglages préconisés pour le ^{60}Co , et diviser la mesure obtenue par 0,548. Lire la valeur donnée par l'appareil, en MBq (mégabecquerel).
7. Lire sur l'étiquette du générateur la proportion de $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ à la date de calibration. Au moyen du **Tableau 2**, lire le facteur de correction de la proportion $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ pour le jour d'utilisation après calibration.

Calculer le rapport R au moyen de la formule suivante :

$$R = \frac{{}^{85}\text{Sr}}{{}^{82}\text{Sr}} \text{ à la date de calibration} \times \text{facteur de correction à la date de la mesure}$$

8. Appliquer un facteur de correction (F) de 0,478 pour compenser la contribution du ^{85}Sr à la valeur mesurée.

9. Calculer la teneur en ^{82}Sr dans l'échantillon au moyen de l'équation suivante :

$${}^{82}\text{Sr} (\text{MBq}) = \frac{\text{valeur mesurée (MBq)}}{[1 + (R \times F)]}$$

Exemple :

Valeur mesurée sur l'activimètre (MBq) = $2,96 \times 10^{-2}$

Proportion $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ au jour de calibration : 1,0172

Jour d'utilisation après jour de calibration : 22

Facteur de correction à 22 jours selon tableau 2 : 1,46

$$R = 1,0172 \times 1,46 = 1,48$$

Facteur de correction (F) = 0,478

$$^{82}\text{Sr} \text{ (MBq)} = 2,96 \times 10^{-2} / [1 + (1,48 \times 0,478)]$$

$$^{82}\text{Sr} \text{ (MBq)} = 1,734 \times 10^{-2}$$

10. Déterminer la teneur en ^{82}Sr en divisant les MBq de ^{82}Sr par les MBq de ^{82}Rb en fin d'élution.

Exemple :

$$1,734 \times 10^{-2} \text{ MBq de } ^{82}\text{Sr}$$

$$1850 \text{ MBq de } ^{82}\text{Rb} \text{ en fin d'élution}$$

$$(1,734 \times 10^{-2} \text{ MBq } ^{82}\text{Sr}) / (1850 \text{ MBq } ^{82}\text{Rb}) = 9,4 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$$

Dans cet exemple, la teneur en ^{82}Sr est supérieure à la limite d'alerte de 2×10^{-6} MBq/MBq de ^{82}Rb . Par conséquent, un contrôle additionnel de relargage doit être effectué.

11. Déterminer la teneur en ^{85}Sr en multipliant le résultat obtenu à l'étape 10 par le rapport (R) du ^{85}Sr au ^{82}Sr .

Exemple :

$$9,4 \times 10^{-6} \times 1,48 = 1,4 \times 10^{-5} \text{ MBq } ^{85}\text{Sr/MBq } ^{82}\text{Rb}$$

Dans cet exemple, la teneur en ^{85}Sr est inférieure à la limite d'alerte de 2×10^{-5} MBq/MBq de ^{82}Rb .

Tableau 2 : Rapport $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$

Jours	Facteur de correction	Jours	Facteur de correction
0*	1,00	22	1,46
1	1,02	23	1,48
2	1,03	24	1,51
3	1,05	25	1,53
4	1,07	26	1,56
5	1,09	27	1,59
6	1,11	28	1,61
7	1,13	29	1,64
8	1,15	30	1,67
9	1,17	31	1,70
10	1,19	32	1,73
11	1,21	33	1,76
12	1,23	34	1,79
13	1,25	35	1,82
14	1,27	36	1,85
15	1,29	37	1,88
16	1,31	38	1,91
17	1,34	39	1,95
18	1,36	40	1,98
19	1,38	41	2,01
20	1,41	42	2,05
21	1,43		

* jour de calibration

Emission de radiations

L'épaisseur de demi-atténuation est de 0,7 cm de plomb (Pb). Le **Error! Reference source not found.** donne une plage de valeurs d'atténuation relative des radiations émises par les radionucléides, atténuation résultant de l'interposition de diverses épaisseurs de plomb. Par exemple, l'interposition d'une épaisseur de Pb de 7,0 cm atténue les radiations émises d'un facteur voisin de 1000.

Tableau 3 : Atténuation des radiations par un blindage en plomb

Epaisseur du blindage (Pb, cm)	Facteur d'atténuation
0,7	0,5
2,3	10^{-1}
4,7	10^{-2}
7,0	10^{-3}
9,3	10^{-4}

Le strontium-82 dont la demi-vie est de 25 jours (600 heures), décroît en rubidium-82 ^{82}Rb . Pour corriger la désintégration physique du strontium ^{82}Sr , les fractions restantes à des intervalles choisis après l'heure de calibration sont données dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Tableau de désintégration radioactive :

Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
0*	1,000	15	0,660	30	0,435
1	0,973	16	0,642	31	0,423
2	0,946	17	0,624	32	0,412
3	0,920	18	0,607	33	0,401
4	0,895	19	0,591	34	0,390
5	0,871	20	0,574	35	0,379
6	0,847	21	0,559	36	0,369
7	0,824	22	0,543	37	0,359
8	0,801	23	0,529	38	0,349
9	0,779	24	0,514	39	0,339
10	0,758	25	0,500	40	0,330
11	0,737	26	0,486	41	0,321
12	0,717	27	0,473	42	0,312
13	0,697	28	0,460		
14	0,678	29	0,448		

*Date de calibration

Pour appliquer une correction du fait de la désintégration physique du rubidium ^{82}Rb , la fraction de chlorure de rubidium ^{82}Rb , solution injectable restante par périodes de 15 secondes, et jusqu'à 300 secondes, après l'heure de calibration, est donnée dans le tableau 5..

Tableau 5 : Tableau de désintégration radioactive:

Secondes	Fraction restante	Secondes	Fraction restante
0*	1,000	165	0,218
15	0,871	180	0,190
30	0,758	195	0,165
45	0,660	210	0,144
60	0,574	225	0,125
75	0,500	240	0,109
90	0,435	255	0,095
105	0,379	270	0,083
120	0,330	285	0,072
135	0,287	300	0,063
150	0,250		

*Durée écoulée depuis l'élution.

12.6.2 Protocole de contrôle de l'éluat pour le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1710

La teneur en **chlorure de rubidium ^{82}Rb** de la solution injectable se détermine comme suit :

1. Régler un activimètre pour ^{82}Rb , comme recommandé par le fabricant. Lire la valeur donnée par l'appareil en MBq (megabecquerel).
2. Suivre les consignes données sur l'interface graphique (IG) du système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701, éluer le générateur à l'aide d'une perfusion de chlorure de sodium sans additif à 9 mg/mL (0,9 % m/v) à une vitesse de 50 mL/min et recueillir l'éluat dans le flacon à bouchon spécialement fourni pour utilisation avec le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701 (aucun autre flacon, aussi bien en verre qu'en plastique, n'est adapté). Consigner l'heure exacte de la fin de l'élution (FdE).
3. Utiliser l'activimètre externe pour tester l'éluat exactement 2 minutes 30, 3 minutes 45 et 5 minutes 00 après la FdE.
4. En suivant les consignes données sur l'IG du système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701, saisir la valeur ^{82}Rb affichée sur l'activimètre et le temps écoulé depuis la FdE.
5. Le logiciel du système de perfusion calculera automatiquement le rapport de calibration.
 - a) Si le rapport de calibration est de +/- 2 % (0,98 à 1,02), le système de perfusion autorisera la validation du facteur de calibration utilisé pour l'élution.
 - b) Si le rapport de calibration est supérieur à +/- 2 % (0,98 à 1,02), le système de perfusion demandera une nouvelle élution de calibration (étapes 1 à 4).
6. Répéter les étapes 1 à 4 avec un débit de 20 mL/min.

Réaliser des calibrations système supplémentaires tous les 14 jours.

Pour mesurer la **concentration en ^{82}Sr** dans l'éluat, procéder comme suit :

Réaliser le contrôle suivant chaque jour avant l'administration d'une injection de chlorure de rubidium ^{82}Rb , en incluant un contrôle obligatoire de l'éluat :

1. Placer le flacon à bouchon spécialement fourni pour utilisation avec le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701 (aucun autre flacon, aussi bien en verre qu'en plastique, n'est adapté) dans le puits du détecteur Sr du système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701 et, en suivant les consignes qui s'affichent sur l'IG, lancer le processus de contrôle qualité quotidien.
2. Le système de perfusion effectuera une lecture de fond automatique de la valeur Sr.

3. Le système de perfusion effectuera un rinçage automatique de la colonne du générateur.
4. Contrôle de la teneur en strontium et de l'uniformité de la dose :
 - a. Le système de perfusion éluera le générateur à l'aide de 50 mL de chlorure de sodium à 0,9 % à une vitesse de 50 mL/min, qui sera recueilli dans le flacon à bouchon (spécifiquement fourni pour utilisation avec le système de perfusion Cardiogen-82 modèle 1701).
 - b. Le détecteur Sr mesurera la teneur en ^{82}Rb et en strontium dans l'élution de 50 mL.
 - c. Le logiciel du système de perfusion calculera automatiquement les taux de ^{82}Sr et ^{85}Sr le jour de la mesure (après calibration) en appliquant le rapport $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ fourni sur l'étiquette du générateur le jour de la calibration et en appliquant le calcul de désintégration exponentielle complète pour chaque substance en tenant compte de l'âge du générateur.
 - d. Le logiciel du système de perfusion s'appuiera sur les mesures du ^{82}Rb et du strontium pour calculer automatiquement les valeurs MBq ^{82}Sr /MBq ^{82}Rb et MBq ^{85}Sr /MBq ^{82}Rb . L'IG indiquera automatiquement si les résultats dépassent les seuils d'alerte ou de péremption.
 - e. Le logiciel du système de perfusion calculera automatiquement l'uniformité de la dose.
5. Contrôle d'uniformité pour le détecteur Sr : l'IG du système de perfusion indiquera à l'utilisateur de réaliser le contrôle d'uniformité du détecteur Sr.
 - a. Placer l'échantillon d'uniformité externe dans le puits du détecteur du système de perfusion.

Le logiciel du système de perfusion calculera automatiquement l'uniformité du détecteur Sr en la comparant à l'échantillon d'uniformité externe sur demande.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-13 du Code de la Santé Publique.