

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cardiogen-82 3,3-5,6 GBq radionuclide generator

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De radionuclide generator bevat de moedernuclide strontium-82 ( $^{82}\text{Sr}$ ) die vervalt naar de dochternuclide rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ).

Cardiogen-82 is een radionuclide generator van rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ) die strontium-82 ( $^{82}\text{Sr}$ ) bevat, geadsorbeerd door tinoxide op een chromatografiekolom. Hiermee kan een elutie verkregen worden van een steriele en apyrogene oplossing voor injectie van rubidium-82-chloride ( $^{82}\text{Rb}$ ).

De activiteit van de generator ligt tussen 3,3 en 5,6 GBq van  $^{82}\text{Sr}$  op het tijdstip van de kalibratie. De activiteit van de oplossing van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) na elke elutie hangt af van de elutiecapaciteit van de generator.

#### Specificaties

Op de dag van de kalibratie zijn bij een elutie met een debiet van 50 ml/minuut de specificaties van het eluaat als volgt:

- $^{82}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- $^{83}\text{Rb} \leq 5 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- $^{85}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-4} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- voor alle andere radiocontaminanten:  $\leq 5 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- het tingehalte moet lager zijn dan 1  $\mu\text{g/ml}$

Bij elk gebruik mag bij een elutie met een debiet van 50 ml/minuut elk eluaat afkomstig van de generator niet meer bevatten dan  $1 \times 10^{-5} \text{ MBq}$  strontium  $^{82}\text{Sr}$ , en niet meer dan  $1 \times 10^{-4} \text{ MBq}$  strontium  $^{85}\text{Sr}$  per megabecquerel in de oplossing voor injectie met rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$ .

#### Fysische eigenschappen

Rubidium  $^{82}\text{Rb}$  vervalt tot stabiel krypton ( $^{82}\text{Kr}$ ) met een halfwaardetijd van 75 seconden

- hetzij door de uitstoot van een positron waarbij 2 annihilatiefotonen vrijkomen met 511 keV
- hetzij door afvangen van een elektron, waarbij gammastraling vrijkomt met 776,5 keV

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 9 mg natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclide generator.

Hiermee kan door elutie een oplossing voor injectie met rubidium-82-chloride verkregen worden.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

FR/H/0792/001/R/001

Netherlands SmPC  
26Apr24

Het eluaat van de generator (oplossing voor injectie van rubidium-82-chloride ( $^{82}\text{Rb}$ )) is bestemd voor beeldvorming met positronemissietomografie (PET) van het myocard bij rust of onder farmacologische stress, met het oog op een evaluatie van de regionale perfusie van het myocard bij volwassenen met een bekende of vermoede coronaire aandoening.

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

###### *Volwassenen en oudere patiënten*

De aanbevolen activiteit bij een volwassene is 1100 tot 2220 MBq (deze activiteit moet aangepast worden aan het lichaamsgewicht van de patiënt, het gebruikte type PET-camera en beeldacquisitiesysteem). Deze activiteit moet als intraveneus infuus worden toegediend.

###### *Nier- of leverinsufficiëntie*

Er wordt niet verwacht dat een verminderde lever- of nierfunctie de klaring van de oplossing van rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  zou veranderen, omdat  $^{82}\text{Rb}$  vervalt tot een stabiel  $^{82}\text{Kr}$ -gas met een halfwaardetijd van 75 seconden en dit  $^{82}\text{Kr}$ -gas wordt gewoonlijk via de luchtwegen uitgedemd.

###### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Cardiogen-82 bij kinderen werden niet vastgesteld.

##### Wijze van toediening

Intraveneuze toediening via infuus. Cardiogen-82 moet worden gebruikt met een gepast infusiesysteem dat specifiek is ontwikkeld voor gebruik met de generator Cardiogen-82, bijv. het Cardiogen-82-infusiesysteem model 510 of model 1701.

Voor de instructies over de voorbereiding van het geneesmiddel voor toediening, zie rubrieken 6.6 en 12.

Vorbereiding van de patiënten: zie rubriek 4.4.

De toediening van dit radioactief geneesmiddel moet gebeuren met een debiet van 50 ml/minuut (model 510 of model 1701) of 20 ml/minuut (alleen model 1701), via een katheter in een grote perifere ader, en met een maximaal totaal volume van 100 ml. De elutiesnelheid mag nooit hoger worden dan 50 ml/min, want dit zou kunnen leiden tot een uitzouten van strontium  $^{82}\text{Sr}$ .

##### Opname van de beelden

Over het algemeen moeten twee afzonderlijke doses toegediend worden voor een onderzoek bij rust en een onderzoek onder farmacologische stress:

Voor een onderzoek van de myocardperfusie *bij rust*:

- een activiteits eenheid toedienen van de rubidiumchloride-oplossing ( $^{82}\text{Rb}$ ).
- begin met de scan na afloop van het infuus. Over het algemeen duurt de beeldacquisitie 5 minuten.

Voor een onderzoek van de myocardperfusie *onder farmacologische stress*:

- om te vermijden dat er restactiviteit overblijft van de vorige injectie met rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ), moet er ten minste 10 minuten gewacht worden na afloop van de eerdere injectie met rubidiumchloride-activiteit ( $^{82}\text{Rb}$ ) voordat de farmacologische proef wordt gestart.

- voer de farmacologische proef uit volgens de geldende procedure (met een hiertoe goedgekeurde vasodilatator).
- dien drie minuten na aanvang van de farmacologische proef een activiteitseenheid van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) toe.

#### *Patiënten met een ernstige hartafwijking*

Bij patiënten met een klinisch significante afname van de hartfunctie (debiet, LVEF), kan het nodig zijn om langer te wachten tussen het infuus en de beeldacquisitie. Deze patiënten moeten na de injectie onder klinisch toezicht gehouden worden (zie rubriek 4.4).

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangerschap

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reactie

In geval van een overgevoeligheids- of anafylactische reactie, moet de toediening van het product onmiddellijk stopgezet worden en er moet zo nodig een intraveneuze behandeling opgezet worden. Om in geval van nood snel te kunnen ingrijpen, moeten de geneesmiddelen, het personeel en het nodige materiaal klaar staan, zoals een tracheale intubatiesonde en beademingsmateriaal.

##### Individuele rechtvaardiging van de voordeel/risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd kunnen worden door het verwachte voordeel. In elk geval moet de toegediende activiteit ook redelijkerwijs zo laag mogelijk zijn om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

##### Patiënten met hartinsufficiëntie

Tijdens de injectie moet er bijzondere aandacht besteed worden aan patiënten met congestief hartfalen omwille van de voorbijgaande toename van het bloedvolume.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  bij kinderen werden niet vastgesteld. Bij toediening aan kinderen is bijzondere aandacht geboden, want de doeltreffende dosis per MBq is hoger bij de kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

##### Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet ten minste 6 uur nuchter zijn. De patiënt moet goed gehydrateerd zijn voordat het onderzoek begint. Bovendien mag de patiënt gedurende ten minste 12 uur vóór het onderzoek geen voedingsmiddelen consumeren die cafeïne en/of andere xanthinederivaten bevatten (bijv. koffie, thee, chocolade, cola en andere frisdranken, maté, guarana). De inname van geneesmiddelen die de resultaten van de beeldvorming onder farmacologische stress kunnen beïnvloeden, dient minstens één dag voor aanvang van het onderzoek te worden vermeden/gestaakt op basis van het oordeel van de behandelend nucleair arts/deskundige en de indicatie van het onderzoek (zie rubriek 4.5).

### Na het PET-onderzoek

Vanwege de zeer korte halfwaardetijd zijn er geen bijzondere voorzorgsmaatregelen te treffen met het oog op de radioactiviteit.

### Bijzondere waarschuwingen

De oplossing voor injectie van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) is uitsluitend bestemd voor intraveneuze toediening met een adequaat infusiesysteem (zie rubriek 12), waarmee de toegediende activiteit van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) precies gemeten kan worden, zodat een unieke activiteit van 2220 MBq niet wordt overschreden en een gecumuleerde activiteit van 4440 MBq bij een debiet van 50 ml/minuut, met een maximaal volume per infuus van 100 ml, en een totaal volume dat niet uitgaat boven 200 ml.

De oplossing van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) bevat natrium. Naargelang van het moment van de injectie, kan het toegediende natriumgehalte in sommige gevallen hoger liggen dan 1 mmol. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten op een natriumarm dieet.

Voor de voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het milieurisico, zie rubriek 6.6.

De oplossing van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) draagt bij aan de gecumuleerde blootstelling aan ioniserende straling.

## **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen studies uitgevoerd naar mogelijke interacties tussen rubidium-82 en andere geneesmiddelen. De hoeveelheid  $^{82}\text{Rb}$  per toediening is minimaal en het is niet te verwachten dat  $^{82}\text{Rb}$  effect heeft op andere geneesmiddelen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ -pompen in het myocard remmen, zoals hartglycosiden (bijv. digoxine) en amiodaron, kunnen in het algemeen de opname van  $^{82}\text{Rb}$  in het myocard verminderen. Hartglycosiden moeten ten minste 48 uur vóór beeldvorming worden stopgezet. Vanwege de lange gemiddelde schijnbare terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijden van amiodaron en zijn actieve metabolieten (bijv. DEA), zou stopzetting vóór beeldvorming waarschijnlijk van beperkte waarde zijn; verder mogen amiodaron alleen worden stopgezet onder nauwlettend medisch toezicht vanwege het mogelijk optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën.

Wat betreft de mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op het beeldvormingsproces:

- $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten en nitraten moeten ten minste 48 uur vóór beeldvorming worden stopgezet.
- Dipyridamol moet ten minste 24 uur vóór beeldvorming worden stopgezet.
- Geneesmiddelen die van xanthine zijn afgeleid (bijv. aminofylline, theofylline) moeten ten minste 48 uur vóór beeldvorming worden stopgezet.
- De inname van voedsel en drank die cafeïne en/of andere xanthinederivaten bevatten, moet 12 uur vóór beeldvorming worden gestaakt (zie rubriek 4.4).
- Het stoppen met protonpompremmers 36 uur vóór beeldvorming kan mogelijke spill-over van opname in de maag verminderen.

## **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen op vruchtbare leeftijd

Zwangerschap moet uitgesloten worden voor de verrichting van het onderzoek.

Bij de toediening van een radioactief geneesmiddel aan een vrouw op vruchtbare leeftijd, is het belangrijk om te bepalen of zij zwanger is. Elke vrouw die een menstruatie heeft gemist moet beschouwd worden als zwanger tot bewijs van het tegendeel.

### Zwangerschap

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er werd geen dieronderzoek verricht naar de voortplanting met rubidium-82. Het gevaar van  $^{82}\text{Rb}$  voor de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw is niet bekend. Radioactiviteit kan echter potentieel genetische afwijkingen veroorzaken, die zich echter bij dit activiteitsniveau niet hebben voorgedaan.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of rubidium-82 in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de korte halfwaardetijd van  $^{82}\text{Rb}$  (75 seconden), is het onwaarschijnlijk dat dit product in de moedermelk terechtkomt. Aangezien echter tal van werkzame stoffen in de melk worden uitgescheiden, moeten er voorzorgsmaatregelen getroffen worden bij de toediening aan een vrouw die borstvoeding geeft. Over het algemeen volstaat het om de borstvoeding niet te hervatten tijdens het uur na de laatste injectie van  $^{82}\text{RbCl}$  en om afgekolfde melk weg te gooien.

### Vruchtbaarheid

Er werd geen vruchtbaarheidsonderzoek verricht.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Om de kans hierop in te schatten, dient er rekening gehouden te worden met de cardiovasculaire toestand van de patiënt en de eventuele bijwerkingen.

## **4.8. Bijwerkingen**

Tijdens klinisch onderzoek werd er geen enkele bijwerking waargenomen dat werd geassocieerd met Cardiogen-82.

De blootstelling aan ioniserende straling kan kanker of erfelijke afwijkingen verwekken. Gezien de doeltreffende dosis van 6 mSv wanneer de maximale aanbevolen gecumuleerde radioactiviteit van 4440 MBq wordt toegediend, wordt de kans op dergelijke ongewenste voorvallen weinig waarschijnlijk geacht.

Een onvrijwillige blootstelling van de patiënten aan ioniserende straling door een contaminatie met strontium kan zich voordoen bij patiënten die rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  krijgen dat afkomstig is van de generator Cardiogen-82 wanneer de kwaliteitscontrole niet correct wordt verricht op de plaats waar het product wordt toegediend. De richtlijnen voor kwaliteitscontrole waar het product wordt toegediend moeten strikt worden nageleefd (zie rubriek 12).

### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9. Overdosering**

Door de aard van het product en het gebruik ervan, is een klinisch relevante overdosering met rubidium  $^{82}\text{Rb}$  onwaarschijnlijk. Om te vermijden dat er te veel strontium  $^{82}\text{Sr}$  en  $^{85}\text{Sr}$  (door uitzouten) FR/H/0792/001/R/001

wordt toegediend, moet de procedure strikt worden nageleefd en mag de maximale elutiesnelheid van 50 ml/min niet worden overschreden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaca overige radiofarmaca voor diagnostiek van het cardiovasculair systeem, ATC-code: V09GX04

#### Werkingsmechanisme

Er werd geen farmacologische activiteit waargenomen voor activiteiten toegediend voor diagnostische doeleinden. Het gebruik voor medische diagnose van Cardiogen-82 berust hoofdzakelijk op de eigenschappen van de biodistributie van  $^{82}\text{Rb}$ .

#### Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties en aanbevolen activiteiten voor de diagnostische onderzoeken lijkt rubidium-82-chloride geen farmacodynamische activiteit te vertonen.

In de studies bij de mens werd een myocardactiviteit aangetoond tijdens de eerste minuut die volgt op de perifere intraveneuze injectie van  $^{82}\text{Rb}$ . Wanneer zones van een infarct of ischemie aanwezig zijn in het myocard, zijn er hypofixerende zones te onderscheiden binnen de twee tot zeven minuten na de injectie.

Bij patiënten met een hartafwijking ( $\text{LVEF} < 50\%$ ) kan het langer duren tot rubidium  $^{82}\text{Rb}$  het myocard bereikt en opgenomen wordt door het myocard. Opname kan ook verminderd zijn (zie rubriek 4.4).

Aangezien de systemische circulatie  $^{82}\text{Rb}$  ook door het lichaam verspreidt tijdens de eerste passage, wordt er ook diffusie van de tracer waargenomen in andere weefsels zoals de nieren, de lever, de milt en de longen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het kader van een beschrijvend, prospectief onderzoek van de beeldinterpretatie, dubbelblind verricht bij volwassen patiënten met bewezen of vermoed coronarialijden, werden deficiënties in myocardperfusie waargenomen op scans onder stress en bij rust met ammoniak N 13 ( $n = 111$ ) of rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  ( $n = 82$ ) vergeleken met variaties in de coronaire flowreserve bij stenoses bepaald met coronarografie. De tomografische afwijkingen in de perfusie waargenomen bij rust en bij stress voor zeven hartregio's (anterieur, apicaal, antero-septaal, postero-septaal, antero-lateraal, postero-lateraal en de onderste wanden) werden vastgelegd op een schaal van 0 (normaal) tot 5 (ernstig). De waarden van de coronaire flowreserve bij stenosen, gedefinieerd als de verhouding tussen de flow bij maximale coronaire vasodilatatie en de flow bij rust, varieerden tussen 0 (totale occlusie) en 5 (normaal). De subjectieve ernst van de tomografische afwijkingen nam evenredig toe met de deficiëntiegraad in de coronaire flowreserve. Er werd een positieve correlatie waargenomen met de deficiëntiegraad in de flowreserve ( $\text{SFR} < 3$ ) voor een score van 2 of meer voor de tomografische afwijking.

In een systematische literatuurstudie aan de hand van vooraf bepaalde criteria voor inclusie/exclusie werden er 10 studies gevonden die het gebruik evalueerden van myocardperfusiescans (MPS) met PET en  $^{82}\text{Rb}$  voor de identificatie van coronaire aandoeningen bepaald door angiografie via een katheter. In deze studies was de eenheid voor analyse de patiënt en de drempelwaarde voor klinisch significant

coronarialijden kwam overeen met een stenose van 50%. Van deze 10 studies werden er 9 opgenomen in een metagevoeligheidsanalyse (met uitsluiting van één onderzoek met 100% gevoeligheid) en 7 studies werden opgenomen in een meta-specificiteitsanalyse (met uitsluiting van 3 studies met 100% specificiteit). Een model A van willekeurige effecten leverde algemene geschatte waarden op voor de gevoeligheid en specificiteit van respectievelijk 92 % (95 % BI: 89 % tot 95 %) en 81 % (95 % BI: 76 % tot 86%). Het gebruik van de meta-analyse voor de bepaling van prestatiekenmerken is beperkt, vooral door de mogelijkheid van publicatiebias (positieve resultaten maken meer kans op publicatie dan negatieve) die moeilijk te detecteren is, vooral bij een beperkt aantal kleinschalige studies.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

$^{82}\text{Rb}$  wordt door de myocardcellen opgenomen via de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-ase pompen. De opname van  $^{82}\text{Rb}$  neemt af naarmate de myocardiale bloedstroom toeneemt. Myocardiale opname van  $^{82}\text{Rb}$  wordt waargenomen in de eerste minuut na injectie van  $^{82}\text{Rb}$  chloride. Myocardgebieden met ischemie of infarct kunnen worden gevisualiseerd als foto deficiënte gebieden in het myocardbeeld. De opname kan vertraagd zijn bij patiënten met een klinisch significante afname van de hartfunctie.  $^{82}\text{Rb}$ -opname wordt ook waargenomen in de nieren, lever, milt en longen.

Na intraveneuze toediening verloopt de bloedklaring van  $^{82}\text{Rb}$  snel als gevolg van de hoge diffusiesnelheid uit de capillairen van het myocard in de interstitiële vloeistof; de extractiefractie van  $^{82}\text{Rb}$  is 65%.

### Eliminatie

Met een fysische halfwaardetijd van 75 seconden wordt  $^{82}\text{Rb}$  zeer snel omgezet door radioactief verval in een minieme hoeveelheid stabiel  $^{82}\text{Kr}$ -gas, dat op natuurlijke wijze wordt uitgedemd door de longen. De renale en hepatische uitscheiding zou geen essentiële rol moeten spelen in de eliminatie van  $^{82}\text{Rb}$ , hoewel een deel van de dosis van  $^{82}\text{Rb}$  via de urine uitgescheiden zou kunnen worden vóór het radioactieve verval.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De eenmalige intraveneuze toediening van monsters van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ), bij de maximale dosis (20 ml/kg met een debiet de 0,1 ml/5s) heeft geen enkele toxiciteit veroorzaakt bij muizen.

Er werd geen toxiciteit waargenomen bij herhaalde toediening van 10 ml/kg/dag gedurende 14 dagen bij muizen en een herhaalde toediening van 3,0 ml/kg/dag gedurende 14 dagen bij honden.

Rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ) is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening.

Er werd geen onderzoek verricht naar de mutageniciteit of carcinogeniciteit op lange termijn.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Oplossing voor elutie: natriumchloride 9 mg/ml

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

### 6.3. Houdbaarheid

Generator: 42 dagen na de kalibratiedatum

De kalibratiedatum en de vervaldag zijn aangegeven op het etiket van de generator.

Eluaat van rubidium-82-chloride ( $^{82}\text{Rb}$ ): onmiddellijk na elutie te gebruiken omwille van de zeer korte halfwaardetijd.

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Generator: Bewaren beneden 25 °C.

Eluaat: Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na elutie, zie rubriek 6.3.

De generator mag niet gebruikt worden als een van de vervalcriteria verlopen is:

- gebruik 42 dagen na de kalibratiedatum,
- een totaal elutievolume van 17 liter door de kolom sinds het begin van het gebruik van de generator,
- gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  hoger dan  $1 \times 10^{-5}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie,
- gehalte aan  $^{85}\text{Sr}$  hoger dan  $1 \times 10^{-4}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie.

Omwille van de korte halfwaardetijd van  $^{82}\text{Rb}$  verdwijnt nagenoeg de hele radioactiviteit van het eluaat binnen 15 minuten na het einde van de elutie.

Radiofarmaca moeten bewaard worden volgens de geldende reglementering voor radioactieve materialen.

### 6.5. Aard en inhoud van de buitenverpakking

Elke verpakking bevat één generator geleverd in een type A transportcontainer. Het zit in een plastic container met loden afscherming.

### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### Bijzondere waarschuwingen

Radiofarmaca mogen niet in ontvangst genomen worden, gebruikt en toegediend door anderen dan bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische omgeving. Hun ontvangstname, opslag, gebruik, vervoer en eliminatie zijn onderworpen aan reglementeringen en/of gepaste goedkeuringen door de bevoegde overheden.

Radiofarmaca moeten bereid worden op een wijze die voldoet aan de normen voor stralingsbescherming en farmaceutische kwaliteit. De gepaste aseptische technieken moeten in acht genomen worden.

Indien op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel, de integriteit van het recipiënt is aangetast, mag het product niet gebruikt worden.

De procedures voor toediening moeten het risico beperken op contaminatie met het geneesmiddel en blootstelling van de operatoren aan straling. Een adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca houdt risico's in voor de andere personen, vanwege de externe straling of de contaminatie via de urine, braaksel, enz. Er moeten maatregelen getroffen worden ter bescherming tegen straling, overeenkomstig de nationale regelgeving.

Vóór de toediening moet het product visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en tekenen van verkleuring, als de oplossing en het recipiënt dat mogelijk maken. Dien het eluaat van de generator niet toe bij vermoeden van contaminanten.

De activiteit van rubidium  $^{82}\text{Rb}$  in het eluaat en het gehalte aan strontium  $^{82}\text{Sr}$  en  $^{85}\text{Sr}$  na het verval van  $^{82}\text{Rb}$  (uitzouttest) moeten gemeten worden aan het begin van elke dag dat met de generator wordt gewerkt. De eluties voor deze controles en de toedieningen aan patiënten worden op precies dezelfde manier verricht (zie rubriek 12).

### Eliminatie

Het ziekenhuispersoneel moet de hoeveelheid radioactiviteit in de generator controleren voordat deze wordt afgevoerd. De generator mag niet via het gebruikelijke afvalverwerkingssysteem afgevoerd worden. 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**

BRACCO IMAGING SPA  
Via Egidio Folli, 50  
20134 Milaan  
ITALIË

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

RVG 130351

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2022

Datum van laatste verlenging: 26 april 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 28 februari 2024

## **11. DOSIMETRIE**

De gegevens in tabel 1 zijn afkomstig van publicatie nr.128 van de ICRP (International Commission on Radiological Protection).

**Tabel 1: Geabsorbeerde stralingsdoses voor rubidium-82-chloride ( $^{82}\text{Rb}$ )**

| Orgaan                        | Geabsorbeerde dosis per toegediende activiteitseenheid (mGy/MBq) |                      |                      |                      |                      |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                               | Volwassenen                                                      | 15 jaar              | 10 jaar              | 5 jaar               | 1 jaar               |
| Bijnieren                     | $2,4 \times 10^{-3}$                                             | $3,6 \times 10^{-3}$ | $5,1 \times 10^{-3}$ | $7,0 \times 10^{-3}$ | $1,0 \times 10^{-2}$ |
| Oppervlakten van de beenderen | $4,2 \times 10^{-4}$                                             | $5,6 \times 10^{-4}$ | $8,5 \times 10^{-4}$ | $1,4 \times 10^{-3}$ | $3,1 \times 10^{-3}$ |
| Hersenen                      | $1,4 \times 10^{-4}$                                             | $1,4 \times 10^{-4}$ | $1,6 \times 10^{-4}$ | $1,9 \times 10^{-4}$ | $2,8 \times 10^{-4}$ |

|                                                                  |                        |                        |                        |                        |                        |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Borst                                                            | 1,9 x 10 <sup>-4</sup> | 2,0 x 10 <sup>-4</sup> | 1,3 x 10 <sup>-2</sup> | 2,2 x 10 <sup>-2</sup> | 4,3 x 10 <sup>-2</sup> |
| Galblaas                                                         | 7,2 x 10 <sup>-4</sup> | 8,5 x 10 <sup>-4</sup> | 1,2 x 10 <sup>-3</sup> | 2,0 x 10 <sup>-3</sup> | 5,7 x 10 <sup>-3</sup> |
| Spijverteringskanaal                                             |                        |                        |                        |                        |                        |
| Maag                                                             | 8,3 x 10 <sup>-4</sup> | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,6 x 10 <sup>-3</sup> | 2,7 x 10 <sup>-3</sup> | 5,4 x 10 <sup>-3</sup> |
| Dunne darm                                                       | 2,0 x 10 <sup>-3</sup> | 2,6 x 10 <sup>-3</sup> | 4,6 x 10 <sup>-3</sup> | 7,7 x 10 <sup>-3</sup> | 1,5 x 10 <sup>-2</sup> |
| Colon                                                            | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,4 x 10 <sup>-3</sup> | 2,5 x 10 <sup>-3</sup> | 4,1 x 10 <sup>-3</sup> | 7,8 x 10 <sup>-3</sup> |
| Colon ascendens                                                  | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,4 x 10 <sup>-3</sup> | 2,5 x 10 <sup>-3</sup> | 4,1 x 10 <sup>-3</sup> | 7,9 x 10 <sup>-3</sup> |
| Colon descendens                                                 | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,4 x 10 <sup>-3</sup> | 2,4 x 10 <sup>-3</sup> | 3,9 x 10 <sup>-3</sup> | 7,6 x 10 <sup>-3</sup> |
| Hart                                                             | 4,0 x 10 <sup>-3</sup> | 5,2 x 10 <sup>-3</sup> | 8,2 x 10 <sup>-3</sup> | 1,3 x 10 <sup>-2</sup> | 2,4 x 10 <sup>-2</sup> |
| Nieren                                                           | 9,3 x 10 <sup>-3</sup> | 1,1 x 10 <sup>-2</sup> | 1,6 x 10 <sup>-2</sup> | 2,4 x 10 <sup>-2</sup> | 4,3 x 10 <sup>-2</sup> |
| Lever                                                            | 9,8 x 10 <sup>-4</sup> | 1,3 x 10 <sup>-3</sup> | 2,0 x 10 <sup>-3</sup> | 3,0 x 10 <sup>-3</sup> | 5,8 x 10 <sup>-3</sup> |
| Longen                                                           | 2,6 x 10 <sup>-3</sup> | 3,8 x 10 <sup>-3</sup> | 5,5 x 10 <sup>-3</sup> | 8,5 x 10 <sup>-3</sup> | 1,7 x 10 <sup>-2</sup> |
| Spieren                                                          | 2,3 x 10 <sup>-4</sup> | 3,6 x 10 <sup>-4</sup> | 7,2 x 10 <sup>-4</sup> | 2,2 x 10 <sup>-3</sup> | 4,3 x 10 <sup>-3</sup> |
| Slokdarm                                                         | 1,5 x 10 <sup>-3</sup> | 2,4 x 10 <sup>-3</sup> | 3,7 x 10 <sup>-3</sup> | 8,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,5 x 10 <sup>-2</sup> |
| Eierstokken                                                      | 5,0 x 10 <sup>-4</sup> | 4,9 x 10 <sup>-4</sup> | 1,2 x 10 <sup>-3</sup> | 2,0 x 10 <sup>-3</sup> | 4,4 x 10 <sup>-3</sup> |
| Pancreas                                                         | 2,6 x 10 <sup>-3</sup> | 3,7 x 10 <sup>-3</sup> | 7,6 x 10 <sup>-3</sup> | 9,7 x 10 <sup>-3</sup> | 2,1 x 10 <sup>-2</sup> |
| Rood beenmerg                                                    | 3,8 x 10 <sup>-4</sup> | 4,6 x 10 <sup>-4</sup> | 7,8 x 10 <sup>-4</sup> | 1,5 x 10 <sup>-3</sup> | 3,8 x 10 <sup>-3</sup> |
| Huid                                                             | 1,8 x 10 <sup>-4</sup> | 2,3 x 10 <sup>-4</sup> | 3,7 x 10 <sup>-4</sup> | 6,1 x 10 <sup>-4</sup> | 1,2 x 10 <sup>-3</sup> |
| Milt                                                             | 1,8 x 10 <sup>-4</sup> | 3,9 x 10 <sup>-4</sup> | 2,4 x 10 <sup>-3</sup> | 2,8 x 10 <sup>-3</sup> | 3,8 x 10 <sup>-3</sup> |
| Teelballen                                                       | 2,6 x 10 <sup>-4</sup> | 3,3 x 10 <sup>-4</sup> | 5,0 x 10 <sup>-4</sup> | 7,9 x 10 <sup>-4</sup> | 1,5 x 10 <sup>-3</sup> |
| Thymus                                                           | 1,5 x 10 <sup>-3</sup> | 2,4 x 10 <sup>-3</sup> | 3,7 x 10 <sup>-3</sup> | 8,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,5 x 10 <sup>-2</sup> |
| Schildklier                                                      | 3,1 x 10 <sup>-4</sup> | 3,8 x 10 <sup>-4</sup> | 6,2 x 10 <sup>-4</sup> | 1,0 x 10 <sup>-3</sup> | 1,9 x 10 <sup>-3</sup> |
| Blaaswand                                                        | 1,8 x 10 <sup>-4</sup> | 3,9 x 10 <sup>-4</sup> | 2,4 x 10 <sup>-3</sup> | 2,8 x 10 <sup>-3</sup> | 3,8 x 10 <sup>-3</sup> |
| Baarmoeder                                                       | 1,0 x 10 <sup>-3</sup> | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,5 x 10 <sup>-2</sup> | 2,3 x 10 <sup>-2</sup> | 4,1 x 10 <sup>-2</sup> |
| Andere weefsels                                                  | 3,1 x 10 <sup>-4</sup> | 5,0 x 10 <sup>-4</sup> | 9,3 x 10 <sup>-4</sup> | 2,1 x 10 <sup>-3</sup> | 4,7 x 10 <sup>-3</sup> |
| Doeltreffende dosis per toegediende activiteitseenheid (mSv/MBq) | 1,1 x 10 <sup>-3</sup> | 1,4 x 10 <sup>-3</sup> | 3,0 x 10 <sup>-3</sup> | 4,9 x 10 <sup>-3</sup> | 8,5 x 10 <sup>-3</sup> |

Voor rubidium-82 (<sup>82</sup>Rb) is 2,44 mSv de doeltreffende dosis als gevolg van de toediening van een maximale activiteit van 2220 MBq.

Voor deze activiteit van 2200 MBq worden de volgende stralingsdoses afgeleverd aan de kritische organen: nieren: 20,65 mGy, hart: 8,88 mGy, longen: 5,77 mGy en pancreas: 5,77 mGy.

## 12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

### 12.1 Opleiding van de gebruikers

De gebruiker moet door de fabrikant van de generator opgeleid worden en specifieke documentatie ontvangen. Bij het gebruik van het product in een centrum voor nucleaire geneeskunde moet al het betrokken personeel opgeleid worden onder toezicht van de registratiehouder.

Cardiogen-82 (generator van <sup>82</sup>Rb) mag alleen gebruikt worden met een gepast infusiesysteem dat specifiek is ontwikkeld voor gebruik met de generator Cardiogen-82, bijv. het Cardiogen-82-infusiesysteem model 510 of model 1701.

### 12.2 Werkingsprincipe:

Met een injectiepomp wordt de steriele oplossing van 9 mg/ml NaCl door de generator geduwd.

**Voor de elutie van de generator mag er alleen een oplossing van 9 mg/ml NaCl van een kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven gebruikt worden. Het gebruik van enige andere oplossing (met name calciumhoudend, zelfs in sporenhoeveelheden, of met additieven) is absoluut verboden, want dit zou kunnen zorgen voor een aanzienlijk uitzouten van de moedernuclide  $^{82}\text{Sr}$  die potentiële gevolgen kan hebben voor de patiënt.**

Het eluaat dat uit de generator komt, bevat rubidium-82. Als de activiteit van het eluaat gemeten door een positronendetector een bepaald niveau bereikt, stuurt een klep het eluaat naar de injectielijn op de patiënt. De gewenste activiteitswaarde en dus de geïnjecteerde dosis, wordt vooraf bepaald door een elektronisch systeem.

### 12.3 Radionuclidezuiverheid en kwaliteitscontrole: meting van de concentratie aan $^{82}\text{Rb}$ , $^{82}\text{Sr}$ en $^{85}\text{Sr}$

In het begin van elke dag dat de generator wordt gebruikt, moet vóór de toediening aan de eerste patiënt, de radionuclidezuiverheid van het eluaat als volgt gecontroleerd worden:

Een eerste eluaat van 50 ml wordt weggegooid (model 1701 van het infusiesysteem doet dit automatisch) met de gepaste veiligheidsvoorzorgen.

Na regeneratie van de kolom (10 min) volgt een zorgvuldige kwaliteitscontrole (activiteit van rubidium  $^{82}\text{Rb}$  en meting van  $^{82}\text{Sr}$  en van  $^{85}\text{Sr}$  in het eluaat) waarbij de richtlijnen hieronder nauwlettend worden nageleefd. De resultaten van de controle moeten gearchiveerd worden.

De informatie over de elutie van de generator Cardiogen-82 wordt hieronder gegeven:

- draag waterdichte handschoenen en een doeltreffende bescherming bij het hanteren van de oplossing van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ ).
- pas aseptische technieken toe tijdens het hele voorbereidingsproces en de elutie.
- wacht ten minste 10 minuten tussen elke elutie om  $^{82}\text{Rb}$  te laten regenereren.
- elueer alleen met een oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml met een kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven.
- de hele procedure moet traceerbaar zijn op het vlak van volume en geïnjecteerde activiteit.

### 12.4 Grenswaarden

De generator mag niet gebruikt worden als een van deze vervalcriteria verlopen is:

- gebruik 42 dagen na de kalibratiedatum,
- een totaal elutievolume van 17 liter door de kolom sinds het begin van het gebruik van de generator,
- gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  hoger dan  $1 \times 10^{-5}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie,
- gehalte aan  $^{85}\text{Sr}$  hoger dan  $1 \times 10^{-4}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie.

### 12.5 Aanvullende controles

Bij elke verandering van 9 mg/ml NaCl eluens (aansluiting van een nieuwe fles), moet de kwaliteit van het eluaat opnieuw worden getest.

Een aanvullende kwaliteitscontrole is ook vereist als een van deze alarmgrenzen overschreden is:

- totaal elutievolume van 14 l door de kolom sinds het begin van het gebruik van de generator,
- gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  hoger dan  $2 \times 10^{-6}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie,
- gehalte aan  $^{85}\text{Sr}$  hoger dan  $2 \times 10^{-5}$  MBq/MBq de  $^{82}\text{Rb}$  aan het einde van de elutie.

Aanvullende kwaliteitscontroles zijn ook vereist op momenten tijdens de dag als bepaalde elutievolumes bereikt zijn. Dit is om de 750 ml.

## Cardiogen-82 radionuclide generator

- Als het klinisch centrum bijvoorbeeld een dag lang minder dan 750 ml heeft geëluëerd van de generator, is er die dag geen aanvullende controle nodig.
- Als de volgende dag het klinisch centrum 1500 ml elueert van diezelfde generator, moeten er die dag 3 controles worden uitgevoerd:
  - 1) de vereiste routinecontrole vóór de toediening aan de eerste patiënt,
  - 2) een controle na 750 ml elutie,
  - 3) een controle na 1500 ml elutie.

Zodra een alarmdrempelwaarde is overschreden en tijdens de levensduur van de generator, moeten aanvullende kwaliteitscontroles uitgevoerd worden met tussenpozen van 750 ml elutie en in overeenstemming met de eerder beschreven modaliteiten.

### 12.6 Procedure en berekeningen

Gebruik Cardiogen-82 met een gepast infusiesysteem dat specifiek is ontwikkeld voor gebruik met de generator Cardiogen-82, bijv. het Cardiogen-82-infusiesysteem model 510 of model 1701.

- Raadpleeg het protocol voor controle van het eluaat in rubriek 12.6.1 bij gebruik van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 510.
- Raadpleeg het protocol voor controle van het eluaat in rubriek 12.6.2 bij gebruik van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701.

Volg de instructies in de bedieningshandleiding van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 510 of model 1701 voor de voorbereiding en intraveneuze infusie van rubidiumchloride ( $^{82}\text{Rb}$ )-injectiedoses.

#### 12.6.1 Cardiogen-82-infusiesysteem model 510: protocol voor controle van het eluaat

De bepaling van het gehalte aan rubidium  $^{82}\text{Rb}$  en aan  $^{82}\text{Sr}$  en  $^{85}\text{Sr}$  wordt bepaald met een activimeter van het type ionisatiekamer.

De procedures 1 tot 11 hieronder moeten uitgevoerd worden.

Het gehalte aan rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  van de oplossing voor injectie wordt als volgt bepaald:

1. Regel een activimeter voor  $^{82}\text{Rb}$ , zoals aanbevolen door de fabrikant, of gebruik de regeling voor  $^{60}\text{Co}$ , en deel de verkregen meting door 0,548. Lees de waarde aangegeven door het toestel in MBq (megabecquerel).

2. Elueer de generator op een aseptische manier met 50 ml van een oplossing voor injectie van 9 mg/ml natriumchloride van de kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven, en elimineer het eluaat (eerste elutie).

3. Wacht ten minste 10 minuten op de regeneratie van  $^{82}\text{Rb}$ , elueer vervolgens de generator met behulp van 50 ml van een oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml van de kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven met een debiet van 50 ml/minuut en vang het eluaat op in een glazen fles met een dop (gebruik geen kunststof recipiënten). Noteer de precieze duur (uu :mm :ss) van het eind van de elutieprocedure (EOE).

4. Bepaal met behulp van de activimeter de activiteit van  $^{82}\text{Rb}$  ( $A_{\text{Rb}}(t)$ ) en noteer het tijdstip (t) van de meting. Verbeter de afgelezen waarde, vanaf het tijdstip van het eind van de elutie, met de overeenkomstige restfractie van  $^{82}\text{Rb}$  (zie tabel 1).

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

Bijvoorbeeld: indien de meting 2,5 minuten na het eind van de elutie is gebeurd, wordt de correctie door de desintegratie verricht door de waarde aangegeven op de activimeter te delen door 0,250.

Om de concentratie aan  $^{82}\text{Sr}$  te meten in het eluaat, gaat u als volgt te werk:

5. Laat het monster gebruikt voor de bepaling van de activiteit van  $^{82}\text{Rb}$  ten minste een uur rusten tot  $^{82}\text{Rb}$  volledig is vervallen.

6. Meet de activiteit van het monster met een activimeter die afgestemd is volgens de aanbevolen regeling van de fabrikant voor  $^{82}\text{Rb}$  en/of voor  $^{82}\text{Sr}$ . Alternatieve methode: gebruik de aanbevolen regeling voor  $^{60}\text{Co}$ , en deel de verkregen meting door 0,548. Lees de waarde van het toestel af in MBq (megabecquerel).

7. Lees op het etiket van de generator de verhouding  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$  af op de datum van de kalibratie. Lees aan de hand van de tabel 2 de correctiefactor af van de verhouding  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$  voor de dag na de kalibratie.

Bereken de verhouding R aan de hand van de volgende formule:

$$R = \frac{{}^{85}\text{Sr}}{{}^{82}\text{Sr}} \text{ op de datum van de kalibratie} \times \text{correctiefactor op de datum van de meting}$$

8. Pas een correctiefactor toe (F) van 0,478 ter compensatie van de bijdrage van  $^{85}\text{Sr}$  aan de gemeten waarde.

9. Bereken het gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  in het monster aan de hand van de volgende vergelijking:

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

Bijvoorbeeld:

Waarde gemeten op de activimeter (MBq) =  $2,96 \times 10^{-2}$

Verhouding  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$  op de kalibratiedag: 1,0172

Gebruiksdag na de kalibratiedag: 22

Correctiefactor op 22 dagen na tabel 2: 1,46

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

Correctiefactor (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. Bepaal het gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  door de MBq van  $^{82}\text{Sr}$  te delen door de MBq van  $^{82}\text{Rb}$  na afloop van de elutie.

Bijvoorbeeld:

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

1850 MBq  $^{82}\text{Rb}$  na afloop van de elutie

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

## Cardiogen-82 radionuclide generator

In dit voorbeeld is het gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  hoger dan de alarmgrens van  $2 \times 10^{-6}$  MBq/MBq  $^{82}\text{Rb}$ . Bijgevolg moet er een aanvullende controle op uitzouten worden verricht.

11. Bepaal het gehalte aan  $^{85}\text{Sr}$  door het resultaat van stap 10 te vermenigvuldigen met de verhouding (R) van  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ .

Bijvoorbeeld:

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

In dit voorbeeld is het gehalte aan  $^{85}\text{Sr}$  lager dan de alarmgrens van  $2 \times 10^{-5}$  MBq/MBq  $^{82}\text{Rb}$ .

**Tabel 2: Verhouding  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$**

| Dagen | Correctiefactor | Dagen | Correctiefactor |
|-------|-----------------|-------|-----------------|
| 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            |       |                 |

\* kalibratiedag

### Stralingsemissie

De halveringsdikte voor lood (Pb) is 0,7 cm. Tabel 3 levert een spreiding op voor de verzwakkingswaarden met betrekking tot straling van radionucliden, de verzwakking als gevolg van  
FR/H/0792/001/R/001

Netherlands SmPC  
26Apr24

het tussenvoegen van verschillende loodlagen. Zo verzwakt de afscherming met een laag lood met een dikte van 7,0 cm de straling met een factor rond de 1000.

**Tabel 3: Verzwakking van de straling door een loodafscherming**

| Dikte van de afscherming (Pb, cm) | Verzwakkingsfactor |
|-----------------------------------|--------------------|
| 0,7                               | 0,5                |
| 2,3                               | $10^{-1}$          |
| 4,7                               | $10^{-2}$          |
| 7,0                               | $10^{-3}$          |
| 9,3                               | $10^{-4}$          |

Strontium-82 heeft een halfwaardetijd van 25 dagen (600 uur) en vervalt tot rubidium-82  $^{82}\text{Rb}$ . Als correctie op het fysische verval van strontium  $^{82}\text{Sr}$ , worden de restfracties op bepaalde intervallen na het kalibratietijdstip weergegeven in Tabel 4.

**Tabel 4: Tabel van radioactief verval:**

| Dagen | Restfractie | Dagen | Restfractie | Dagen | Restfractie |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|
| 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       |       |             |

\*Kalibratiedatum

Als correctie voor het fysische verval van rubidium  $^{82}\text{Rb}$ , wordt de restfractie van rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$  oplossing voor injectie per periode van 15 seconden tot 300 seconden na het kalibratietijdstip weergegeven in tabel 5.

**Tabel 5: Tabel van radioactief verval:**

| Seconden | Restfractie | Seconden | Restfractie |
|----------|-------------|----------|-------------|
| 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       |          |             |

\*Tijdsverloop sinds de elutie.

#### 12.6.2 Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701: protocol voor controle van het eluaat

Het gehalte aan **rubidiumchloride**  $^{82}\text{Rb}$  van de oplossing voor injectie wordt als volgt bepaald:

1. Regel een activimeter voor  $^{82}\text{Rb}$  zoals aanbevolen door de fabrikant. Lees de waarde aangegeven door het toestel in megabecquerel (MBq).
2. Volg de instructies op de grafische gebruikersinterface van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701 om de generator met een additiefvrije infusie van 9 mg/ml (0,9% m/V) natriumchloride te elueren met een debiet van 50 ml/min. en vang het eluaat op in de fles met dop die specifiek is bedoeld voor gebruik met het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701 (andere glazen of plastic flessen zijn niet geschikt). Noteer het precieze tijdstip van het eind van de elutieprocedure (EOE).
3. Beoordeel het eluaat met behulp van de externe dosiskalibrator exact 2:30, 3:45 of 5:00 minuten na EOE.
4. Volg de instructies op de grafische gebruikersinterface van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701 en voer de aangegeven waarde voor  $^{82}\text{Rb}$  van de dosiskalibrator en de tijd sinds EOE in.
5. De software van het infusiesysteem berekent automatisch de kalibratieverhouding.
  - Als de verhouding +/- 2% is (0,98 tot 1,02), zal het infusiesysteem toestaan dat de kalibratiefactor die voor het eluaat is gebruikt, wordt geaccepteerd.
  - Als de verhouding niet +/- 2% is (0,98 tot 1,02), vereist het systeem een ander kalibratie-eluaat (stap 1 t/m 4).
6. Herhaal stap 1 t/m 4 voor een debiet van 20 ml/min.

Kalibreer het systeem elke 14 dagen opnieuw.

Ga als volgt te werk om de **concentratie**  $^{82}\text{Sr}$  in het eluaat te meten:

Voer elke dag vóór het toedienen van een rubidiumchloride  $^{82}\text{Rb}$ -injectie de volgende controle uit, inclusief de verplichte eluaatcontrole:

1. Plaats de fles met dop die specifiek is bedoeld voor gebruik met het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701 (andere glazen of plastic flessen zijn niet geschikt) in de Sr-detectoropening van het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701 en volg de instructies op de grafische gebruikersinterface van het infusiesysteem om de workflow voor de dagelijkse kwaliteitscontrole op te starten.
2. Het infusiesysteem voert automatisch de achtergrondlezing van de Sr-detector uit.
3. Het infusiesysteem spoelt automatisch de generatorkolom door.
4. Controle strontiumgehalte en dosisconstantie:
  - a. Het infusiesysteem elueert de generator met 50 ml additiefvrije 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie USP met een debiet van 50 ml/min. in de fles met dop (die specifiek is bedoeld voor gebruik met het Cardiogen-82-infusiesysteem model 1701).
  - b. De Sr-detector meet de hoeveelheid  $^{82}\text{Rb}$  en strontium in het eluaat van 50 ml.
  - c. De infusiesysteemsoftware berekent automatisch het gehalte aan  $^{82}\text{Sr}$  en  $^{85}\text{Sr}$  op de dag (na kalibratie) van de meting op basis van de verhouding  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$  op de dag van kalibratie zoals aangegeven op het etiket op de generator en op basis van de volledige berekening van het exponentiële verval voor beide, rekening houdend met de leeftijd van de generator.
  - d. Op basis van de metingen van het gehalte aan  $^{82}\text{Rb}$  en strontium berekent de infusiesysteemsoftware automatisch  $\text{MBq } ^{82}\text{Sr}/\text{MBq } ^{82}\text{Rb}$  en  $\text{MBq } ^{85}\text{Sr}/\text{MBq } ^{82}\text{Rb}$ . Op de grafische gebruikersinterface wordt automatisch aangegeven of de resultaten de alarm- of vervalgrenzen overschrijden.
  - e. De infusiesysteemsoftware berekent automatisch de dosisconstantie.
5. Constantiecontrole van de Sr-detector: de grafische gebruikersinterface van het infusiesysteem vraagt de gebruiker om de constantiecontrole van de Sr-detector uit te voeren.
  - a. Plaats de externe constantiebron in de detectoropening van het infusiesysteem.

De infusiesysteemsoftware berekent automatisch de constantie van de Sr-detector versus de externe constantiebron als de gebruiker dit vraagt.