

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardiogen-82 3,3–5,6 GBq radionuklidgenerator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Radionuklidgeneratoren innehåller strontium-82 (^{82}Sr) som modernukleid, som sönderfaller till dotternukleiden rubidium-82 (^{82}Rb).

Cardiogen-82 är en radionuklidgenerator av rubidium-82 (^{82}Rb) som innehåller strontium-82 (^{82}Sr) adsorberad på tennoxid i en kromatografikolonn. Via eluering erhålls en steril, icke-pyrogen injicerbar lösning av rubidium-82-(^{82}Rb)-klorid.

Generators aktivitet ligger mellan 3,3 och 5,6 GBq ^{82}Sr vid kalibreringstillfället. Aktiviteten hos rubidium (^{82}Rb)-kloridlösningen som erhålls från varje eluering beror på generators elueringskapacitet.

Specifikationer

På kalibreringsdatumet, när elueringen sker med en hastighet på 50 ml/minut, har eluatet följande specifikationer:

- $^{82}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- $^{83}\text{Rb} [\text{sic}] \leq 5 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- $^{85}\text{Sr} \leq 2 \times 10^{-4} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- för alla andra radiokontaminanter: $\leq 5 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$
- tenninnehållet ska vara mindre än 1 mikrog/ml

Vid varje användning, när elueringen sker med en hastighet på 50 ml/minut, ska varje generatoreluat innehålla högst $1 \times 10^{-5} \text{ MBq}$ strontium ^{82}Sr och högst $1 \times 10^{-4} \text{ MBq}$ strontium ^{85}Sr per megabecquerel av injicerbar lösning av rubidium-(^{82}Rb)-klorid.

Fysiska egenskaper

Rubidium ^{82}Rb sönderfaller till stabilt krypton (^{82}Kr) med en halveringstid på 75 sekunder

- genom positronemission, som leder till produktion av två fotoner från annihilationen på 511 keV,
- eller genom att fånga en elektron som genererar en gammastråle på 776,5 keV.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml lösning innehåller 9 mg natriumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Radionuklidgenerator.

För att via eluering framställa lösningar av rubidium-82-klorid för injektion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Generatoreluat (lösning av rubidium-82 (^{82}Rb)-klorid för injektion) används för avbildning av myokardiet, i vila eller vid farmakologisk belastning, med positronemissionstomografi (PET). Detta görs för att utvärdera regional myokardperfusion hos vuxna med misstänkt eller känd kranskärlssjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre

Den rekommenderade aktiviteten för vuxna är 1 100 till 2 220 MBq (denna aktivitet måste justeras efter patientens kroppstorlek samt den PET-utrustning och bildteknik som används). Aktiviteten måste administreras via intravenös infusion.

Nedsatt njurfunktion och leverfunktion

En försämrad lever- eller njurfunktion förväntas inte förändra clearance av rubidium ^{82}Rb -kloridlösning, eftersom ^{82}Rb sönderfaller till stabil ^{82}Kr -gas med en halveringstid på 75 sekunder och ^{82}Kr -gasen förs ut genom lungorna på naturlig väg.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cardiogen-82 för barn har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Intravenös administrering via infusion. Cardiogen-82 ska användas med ett lämpligt infusionssystem utformat specifikt för användning med Cardiogen-82-generatoren, t.ex. Cardiogen-82-infusionssystem modell 510 eller modell 1701.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och 12.

Information om förberedelse av patienten finns i avsnitt 4.4.

Detta radioaktiva läkemedel ska administreras med en hastighet på 50 ml/minut (modell 510 eller modell 1701) eller 20 ml/minut (endast modell 1701) genom en kateter som förs in i en stor perifer ven, med en total volym på högst 100 ml. Elueringshastigheten får aldrig överstiga 50 ml/minut eftersom detta kan leda till genomträngning av strontium ^{82}Sr .

Bildinhämtning

I allmänhet ska två enskilda doser administreras för att inhämta bilder både i vila och vid farmakologisk belastning.

För avbildning av myokardperfusion i *vila*:

- administrera en enkeldos rubidium-(^{82}Rb)-kloridlösning
- starta bildinhämtningen efter att infusionen har avslutats. Bildinhämtningen tar i allmänhet 5 minuter.

För avbildning av myokardperfusion vid *farmakologisk belastning*:

- undvik förekomst av restaktivitet från föregående infusion av rubidium-(^{82}Rb)-klorid genom att

vänta minst 10 minuter efter att föregående infusionsdos av rubidium-(⁸²Rb)-klorid har slutförts och starta det farmakologiska testet

- utför det farmakologiska testet i enlighet med den aktuella proceduren (med hjälp av en vasodilator som godkänts för detta ändamål)
- administrera en enkel dos rubidium-(⁸²Rb)-klorid tre minuter efter att det farmakologiska testet har inletts

Patienter med allvarlig hjärtsvikt

Hos patienter med kliniskt signifikant minskning av hjärtfunktionen (hjärtminutvolym, LVEF) kan det vara nödvändigt att öka intervallet mellan infusion och bildinhämtning. Sådana patienter ska övervakas kliniskt efter infusionen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling inledas vid behov. För att omedelbara åtgärder ska vara möjliga i nödsituationer måste nödvändiga läkemedel, personal och utrustning som endotrakealtub och ventilator finnas för omedelbar tillgång.

Individuellt nytta-riskförhållande

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning kunna försvaras av den troliga fördelen. Den aktivitet som administreras ska varje gång vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den nödvändiga diagnostiska informationen.

Patienter med hjärtsvikt

På grund av den övergående ökningen av blodvolymen under infusionen ska patienter med hjärtsvikt övervakas särskilt noga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ⁸²Rb-klorid för barn har ännu inte fastställts. Administreringen måste övervägas noggrant eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Förberedelse av patient

Patienten ska ha fastat i minst 6 timmar och vara väl hydrerad innan undersökningen påbörjas. Dessutom får patienten inte konsumera matprodukter som innehåller koffein och/eller andra xantinderivat (t.ex. kaffe, te, kakao, cola och andra sorters läsk, maté, guarana) i minst 12 timmar innan undersökningen. Intag av medicinska produkter som kan påverka resultaten av farmakologisk stressavbildning bör undvikas/stoppas minst en dag innan undersökningen börjar, baserat på den behandlande läkarens yttrande och undersökningens indikation (se avsnitt 4.5).

Efter PET-undersökningen

På grund av den mycket korta halveringstiden behöver inga särskilda försiktighetsåtgärder vidtas med avseende på radioaktivitet.

Specifika varningar

Rubidium-(⁸²Rb) kloridlösning för injektion är endast avsedd för intravenös administrering med ett lämpligt infusionssystem (se avsnitt 12) som exakt kan mäta och administrera doser av rubidium-(⁸²Rb)-klorid med en engångsdos som inte överstiger 2 220 MBq och en kumulativ dos på 4 440 MBq med en hastighet på 50 ml/min, med en maximal volym per infusion på 100 ml och en total volym som inte överstiger 200 ml.

Rubidium-(⁸²Rb)-kloridlösning innehåller natrium. Beroende på tidpunkt för injektionen kan natriuminnehållet som administreras i vissa fall vara högre än 1 mmol. Detta bör beaktas för patienter som har en strikt diet med låg natriumhalt.

Försiktighetsåtgärder avseende miljörisker finns i avsnitt 6.6

Rubidium-(⁸²Rb)-kloridlösning bidrar till en kumulativ exponering för joniserande strålning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier har utförts om möjliga interaktioner mellan rubidium-82 och andra läkemedel. Mängden ⁸²Rb per administration är minimal och det finns ingen förväntning att ⁸²Rb har någon effekt på andra läkemedel.

Läkemedel som hämmar aktiviteten av Na⁺/K⁺/ATPas-hjärtpumpar, som hjärtglukosider (t.ex. digoxin) och amiodaron och dronedaron kan minska hjärtats upptag av ⁸²Rb i allmänhet. Hjärtglukosider ska stoppas minst 48 timmar innan avbildning.

Eftersom de terminala plasmahalveringstiderna i medel är så långa för amiodaron, dronedaron och aktiva metaboliter (t.ex. DEA) skulle det sannolikt ha ett begränsat värde om behandlingen avslutades innan avbildning; dessutom ska amiodaron och dronedaron endast stoppas under noggrann medicinsk övervakning för eventuell förekomst av livshotande ventrikulära arytmier.

Om potentiella effekter av andra läkemedel på avbildningsprocessen:

- Betablockerare, kalciumantagonister och nitrat ska stoppas minst 48 timmar innan avbildning.
- Dipyridamol ska stoppas minst 24 timmar innan avbildning.
- Läkemedel som innehåller xantinderivat (t.ex. aminofyllin, teofyllin) ska stoppas minst 48 timmar innan avbildning.
- Intag av mat och dryck som innehåller koffein och/eller andra xantinderivat ska stoppas 12 timmar innan avbildning (se avsnitt 4.4).
- Uppehåll med protonpumpshämmare 36 timmar innan avbildning kan minska potentiell spridning från gastriskt upptag.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Graviditet måste uteslutas innan proceduren utförs.

När radiofarmaka ska administreras till en fertil kvinna är det viktigt att avgöra om hon är gravid eller inte. Alla kvinnor som har försenad menstruation ska antas vara gravida tills motsatsen bevisats.

Graviditet

Användning av detta läkemedel är kontraindicerat för gravida kvinnor (se avsnitt 4.3).

Inga djurstudier har utförts med rubidium-82 avseende reproduktion. Riskerna för fostret när ⁸²Rb används på gravida kvinnor är inte kända. Radioaktivitet har dock potential att orsaka genetiska

avvikelser, även om sådana inte har observerats på denna aktivitetsnivå.

Amning

Det är okänt om rubidium-82 utsöndras i bröstmjölks. På grund av den korta halveringstiden för rubidium ^{82}Rb (75 sekunder) är det osannolikt att läkemedlet utsöndras i bröstmjölks. Eftersom många aktiva substanser utsöndras i bröstmjölks bör dock försiktighet iaktas när rubidium- (^{82}Rb)-klorid administreras till ammande kvinnor. I allmänhet räcker det att kvinnan väntar en timme efter den sista den sista infusionen av $^{82}\text{RbCl}$ innan hon återupptar amningen och att all utpumpad mjölks kasseras.

Fertilitet

Inga studier har utförts avseende fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats.

Patientens kardiovaskulära status och eventuella oönskade effekter ska beaktas vid bedömning av denna förmåga.

4.8 Biverkningar

Inga biverkningar som är associerade med Cardiogen-82 har observerats under den kliniska studien.

Exponering för joniserande strålning är kopplat till cancerinduktion och utgör en potential för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 6 mSv när den maximala rekommenderade kumulativa radioaktiviteten på 4 440 MBq administreras förväntas en låg sannolikhet att dessa biverkningar inträffar.

Oavsiktlig exponering av patienten för joniserande strålning på grund av kontaminering med strontium kan förekomma hos patienter som får rubidium- (^{82}Rb)-klorid från Cardiogen-82-generatorn på kliniker där kvalitetskontrollen inte utförs korrekt. Strikt efterlevnad av anvisningarna om kvalitetskontroll krävs på klinikerna (se avsnitt 12).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

På grund av produktens natur och dess användning är en kliniskt signifikant överdosering av rubidium ^{82}Rb osannolik. För att undvika administrering av en stor mängd strontium ^{82}Sr och ^{85}Sr (genomträngning) ska bruksanvisningen följas strikt och den maximala elueringshastigheten får inte överstiga 50 ml/minut.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostisk radiofarmaka, annan diagnostisk radiofarmaka för det kardiovaskulära systemet, ATC-kod: V09GX04

Verkningsmekanism

Ingen farmakologisk aktivitet har observerats vid de dosnivåer som administreras för diagnostiska ändamål. Användningen av Cardiogen-82 vid medicinsk diagnostik baseras på biodistributionsegenskaperna hos ^{82}Rb .

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer och aktiviteter som rekommenderas för diagnostiska undersökningar verkar rubidium-82-klorid inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

I studier på människa noterades aktivitet i myokardium inom den första minuten efter perifer intravenös infusion av ^{82}Rb . När det finns områden i hjärtmuskeln med infarkt eller ischemi visas dessa som områden med fotonbrist inom 2–7 minuter efter infusion.

Hos patienter med nedsatt hjärtfunktion ($\text{LVEF} < 50 \%$) kan det ta längre tid för rubidium ^{82}Rb att komma till och tas upp av hjärtmuskeln och upptaget kan också försämrats (se avsnitt 4.4).

Eftersom blodflödet för ^{82}Rb till alla kroppsdelar under den första cirkulationen observeras även upptag av spårämnet i andra vävnader som njurar, lever, mjälte och lungor.

Klinisk effekt och säkerhet

I en beskrivande, prospektiv, blindad bildtolkningsstudie av vuxna patienter med känd eller misstänkt kranskärslsjukdom jämfördes PET-bilder av bristande myokardperfusion vid belastning och i vila, som erhöles med ammoniak N-13 ($n = 111$) eller rubidium- (^{82}Rb)-klorid ($n = 82$), med förändringar i stenoflödesreserv (SFR) fastställd med koronarangiografi. PET-perfusionsdefekter för sju områden i hjärtat (anterior, apikal, anteroseptal, posteroseptal, anterolateral, posterolateral och inferior vägg) mättes, i vila och under belastning, på en skala från 0 (normal) till 5 (allvarlig). Värden för stenoflödesreserv, definierat som förhållandet mellan flöde vid maximal koronar vasodilatation och flöde vid vila, varierade från 0 (total ocklusion) till 5 (normalt). PET-defekternas subjektiva allvarlighetsgrad ökade när nedsättningen av den koronara flödesreserven ökade. Det fanns en positiv korrelation mellan nedsättning av flödesreserv ($\text{SFR} < 3$) och en PET-defektpoäng på 2 eller mer.

En systematisk granskning av publicerad litteratur utfördes med hjälp av fördefinierade inklusions/exklusionskriterier. Granskningen identifierade 10 studier som utvärderade användningen av myokardskintigrafi (MPI) med ^{82}Rb PET för identifiering av kranskärslsjukdom som fastställdes med kateterangiografi. I dessa studier var patienten analysenheten, och tröskeln för kliniskt signifikant kranskärslsjukdom (CAD) var 50 % stenosis. Av dessa 10 studier inkluderades 9 i en känslighetsmetaanalys (en studie med 100 % känslighet exkluderades) och 7 inkluderades i en specificitetsmetaanalys (3 studier med 100 % specificitet exkluderades). Med hjälp av en slumpmässig effektmodell A [sic] erhöles övergripande uppskattningar av känslighet och specificitet, vilka var 92 % (95 % KI: 89 % till 95 %) respektive 81 % (95 % KI: 76 % till 86 %). Användning av metaanalys för att fastställa prestandaegenskaper är begränsad, särskilt på grund av möjlig publikationsbias (det är mer sannolikt att positiva resultat publiceras än att negativa resultat publiceras) som är svårt att upptäcka, särskilt när det endast finns ett begränsat antal små studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

^{82}Rb tas upp av hjärtceller via Na^+/K^+ -ATPas-pumpar. Det ökade upptaget av ^{82}Rb minskar när hjärtats blodflöde ökar. Hjärtats upptag av ^{82}Rb ses under den första minuten efter injektion av ^{82}Rb -klorid. Hjärtområden med ischemi eller infarkt kan visualiseras som fotografiskt defekta områden på bilden av hjärtat. Upptag kan fördröjas hos patienter med en kliniskt signifikant försämring av hjärtfunktionen.

Upptag av ^{82}Rb observeras också i njurarna, levern, mjälten och lungorna.

Efter intravenös administrering sker blodclearance av ^{82}Rb snabbt på grund av den höga diffusionstakten från kapillärerna i myokardium till den interstitiella vätskan; extraktionsfraktionen för ^{82}Rb är 65 %.

Eliminering

^{82}Rb har en fysisk halveringstid på 75 sekunder och omvandlas mycket snabbt genom radioaktivt sönderfall till en spårmängd stabil ^{82}Kr -gas, som förs ut naturligt via lungorna. Utsöndring via lever och njurar förväntas inte spela någon avgörande roll vid elimineringen av ^{82}Rb , även om en del av ^{82}Rb -dosen kan utsöndras i urinen innan det radioaktiva sönderfallet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En enskild intravenös injektion av rubidium-(^{82}Rb)-kloridprover vid den maximala dosen (20 ml/kg vid en hastighet på 0,1 ml/5 sekunder) ledde inte till toxicitet hos möss.

Toxicitet observerades inte heller vid upprepad administrering av 10 ml/kg/dag under 14 dagar hos möss och upprepad administrering av 3,0 ml/kg/dag under 14 dagar hos hundar.

Rubidium-(^{82}Rb)-klorid är inte avsedd för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Inga mutagenicitetsstudier och långsiktiga cancerogenitetsstudier har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösning för eluering: natriumklorid 9 mg/ml
Kolonnmatrix: hydratiserad tennoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

6.3 Hållbarhet

Generator: 42 dagar efter kalibreringsdatumet

Kalibreringsdatum och utgångsdatum anges på generatorns märkning.

Rubidium 82-(^{82}Rb)-klorideluat: använd omedelbart efter eluering på grund av den mycket korta halveringstiden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Generator: Förvaras vid högst 25 °C.

Eluat: Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter eluering finns i avsnitt 6.3.

Generatoren får inte användas om någon av dess utgångsgränser har uppnåtts:

- användning 42 dagar efter kalibreringsdatumet
- en total elueringsvolym på 17 L har passerat genom kolumnen sedan generatoren användes första gången

- ^{82}Sr -nivån överstiger 1×10^{-5} MBq/MBq ^{82}Rb efter eluering
- ^{85}Sr -nivån överstiger 1×10^{-4} MBq/MBq ^{82}Rb efter eluering

På grund av den korta halveringstiden för ^{82}Rb försvinner nästan all radioaktivitet i eluatet inom 15 minuter efter att elueringen avslutas.

Förvaring av radioaktivt läkemedel ska ske i enlighet med gällande bestämmelser om radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller en generator som levereras i en typ A-transportbehållare. Den är inrymd i en plastbehållare med blyskydd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i en för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller tillstånd från behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som tillfredställande uppfyller kraven för både strålsäkerhet och för farmakologisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Om behållarens integritet äventyras under beredningen av produkten ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörerna. Lämplig avskärmning är obligatorisk.

Administrering av radioaktivt läkemedel skapar risker för andra personer från extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar etc. Strålskyddsåtgärder ska vidtas enligt nationella föreskrifter.

Inför administrering ska produkten, om lösningen och behållaren tillåter det, inspekteras visuellt med avseende på partiklar och tecken på missfärgning. Generatoreluatet får inte administreras vid misstanke om främmande material i lösningen.

Rubidium ^{82}Rb -aktiviteten i eluatet ska mätas i början av varje dag som generatoren används, tillsammans med nivåerna av strontium ^{82}Sr och ^{85}Sr från sönderfall av ^{82}Rb (genomträngningstestet). Eelueringen utförs på exakt samma sätt oavsett om det är för teständamål eller för att administrera till patienter (se avsnitt 12).

Kassering

Sjukhuspersonalen ska bekräfta mängden radioaktivitet i generatoren innan den kasseras. Generatoren får inte kasseras som vanligt avfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BRACCO IMAGING SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milano
ITALIEN
FR/H/0792/001/R/001

Sweden SmPC 26Apr24

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63730

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-03-09/2024-04-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-08

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

De data som anges i tabell 1 kommer från ICRP (International Commission on Radiological Protection) publikation 128.

Tabell 1: Absorberade stråldoser för rubidium 82-(⁸²Rb)-klorid

Organ	Dos som absorberas per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-3}$	$5,1 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-2}$
Skelettytor	$4,2 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-4}$	$8,5 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-3}$
Hjärna	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,4 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$
Bröst	$1,9 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-2}$
Gallblåsa	$7,2 \times 10^{-4}$	$8,5 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$5,7 \times 10^{-3}$
Mag-tarmkanal					
Mage	$8,3 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^{-3}$	$5,4 \times 10^{-3}$
Tunntarm	$2,0 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-3}$	$7,7 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Kolon	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$7,8 \times 10^{-3}$
Colon ascendens	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	$4,1 \times 10^{-3}$	$7,9 \times 10^{-3}$
Colon descendens	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-3}$	$7,6 \times 10^{-3}$
Hjärta	$4,0 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-3}$	$8,2 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$
Njurar	$9,3 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-2}$	$1,6 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-2}$
Lever	$9,8 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$5,8 \times 10^{-3}$
Lungor	$2,6 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$	$5,5 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-2}$
Muskler	$2,3 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$7,2 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-3}$
Matstrupe	$1,5 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$8,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Äggstockar	$5,0 \times 10^{-4}$	$4,9 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-3}$
Bukspottkörtel	$2,6 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$7,6 \times 10^{-3}$	$9,7 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-2}$
Röd benmärg	$3,8 \times 10^{-4}$	$4,6 \times 10^{-4}$	$7,8 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Hud	$1,8 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$6,1 \times 10^{-4}$	$1,2 \times 10^{-3}$
Mjälte	$1,8 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Testiklar	$2,6 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-3}$
Tymus	$1,5 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	$8,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$
Sköldkörtel	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,8 \times 10^{-4}$	$6,2 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,9 \times 10^{-3}$
Urinblåsevägg	$1,8 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,8 \times 10^{-3}$	$3,8 \times 10^{-3}$
Livmoder	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$	$2,3 \times 10^{-2}$	$4,1 \times 10^{-2}$
Annan vävnad	$3,1 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$9,3 \times 10^{-4}$	$2,1 \times 10^{-3}$	$4,7 \times 10^{-3}$
Effektiv dos per administrerad aktivitet (mSv/MBq)	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$4,9 \times 10^{-3}$	$8,5 \times 10^{-3}$

För rubidium-82 (^{82}Rb) ger administrering av en maximal aktivitet på 2 220 MBq en effektiv dos på 2,44 mSv.

För denna aktivitet på 2 200 MBq levereras följande typiska stråldoser till de kritiska organen nedan: njurar: 20,65 mGy, hjärta: 8,88 mGy, lungor: 5,77 mGy och bukspottskörtel: 5,77 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

12.1 Operatörsutbildning

Användaren måste ha genomgått utbildning från distributören av generatoren och måste ges särskild dokumentation. När produkten introduceras för första gången på en nukleärmedicinsk mottagning måste all personal genomgå utbildning under överinseende av innehavaren av godkännande för försäljning.

Cardiogen-82 (^{82}Rb -generator) får endast användas med ett lämpligt infusionssystem utformat specifikt för användning med Cardiogen-82-generatoren, t.ex. Cardiogen-82-infusionssystem modell 510 eller modell 1701.

12.2 Driftsprincip:

En sprutpump används för att föra en steril lösning med natriumklorid 9 mg/ml genom generatoren.

För generatoreluering får endast lösning med natriumklorid 9 mg/ml som uppfyller farmakopéns kvalitetsstandarder och är fri från orenheter eller tillsatser användas. Det är strängt förbjudet att använda andra lösningar (i synnerhet sådana som innehåller kalcium, även i spårmängder eller tillsatser), eftersom detta kan leda till betydande genomträngning av modernukleiden ^{82}Sr , vilket potentiellt kan ge konsekvenser för patienten.

Eluat som erhålls från generatoren innehåller rubidium-82. Om eluataktiviteten, som mäts av en positrondetektor, når en tillräcklig nivå leder ventilen eluatet mot patientens infusionsslang. Önskad aktivitetsnivå och den därmed infunderade dosen fördefinieras elektroniskt.

12.3 Radionuklidisk renhet och kvalitetskontroll: mätning av koncentrationer av ^{82}Rb , ^{82}Sr och ^{85}Sr

I början av varje dag som generatoren ska användas är det viktigt att eluatets radionuklidiska renhet testas enligt följande, innan produkten administreras till den första patienten:

De första 50 ml av eluatet ska kasseras (detta sker automatiskt i infusionssystemet modell 1701) enligt gällande föreskrifter. Efter regenerering av kolonnen (10 minuter) ska kvalitetskontrolltest (rubidium ^{82}Rb -aktivitet och nivåer av ^{82}Sr och ^{85}Sr i eluat) utföras noggrant och med strikt efterlevnad av anvisningarna nedan. Testresultaten ska sparas.

Information om eluering med Cardiogen-82-generatoren följer nedan:

- vattentäta handskar och effektivt skydd ska användas vid hantering av rubidium- (^{82}Rb)-kloridlösning
- aseptiska tekniker ska användas under förberedelserna och elueringsprocessen
- pausa minst 10 minuter mellan varje eluering för att låta ^{82}Rb regenereras
- eluera endast med en injicerbar lösning av natriumklorid 9 mg/ml som uppfyller farmakopéns kvalitetsstandarder och är fri från föroreningar och tillsatser
- spårbarhet rörande infusionsvolym och aktivitet ska säkerställas under hela proceduren

12.4 Gränser

Generatoren får inte användas om någon av dess utgångsgränser har uppnåtts:

- användning 42 dagar efter kalibreringsdatumet
- en total elueringsvolym på 17 l har redan passerat genom kolumnen sedan generatoren användes första gången
- ^{82}Sr -nivån överstiger $1 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$ efter eluering
- ^{85}Sr -nivån överstiger $1 \times 10^{-4} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$ efter eluering

12.5 Ytterligare tester

Varje gång elueringslösningen natriumklorid 9 mg/ml byts ut (anslutning av en ny flaska) ska ett nytt kvalitetstest utföras på eluatet.

Ett ytterligare kvalitetskontrolltest måste även genomföras om någon av följande varningsgränser uppnås:

- en total elueringsvolym på 14 l har passerat genom kolumnen sedan generatoren användes första gången
- ^{82}Sr -nivån överstiger $2 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$ efter eluering
- ^{85}Sr -nivån överstiger $2 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$ efter eluering

Dessa ytterligare kvalitetskontroller ska också utföras vid tidpunkter som avgörs av dagens elueringsvolym. Tester ska utföras var 750 ml.

- Om kliniken till exempel har eluterat mindre än 750 ml från generatoren under dagen utförs inget ytterligare test den dagen
- Om samma klinik eluerar 1 500 ml från generatoren nästa dag måste 3 tester utföras den dagen:
 - 1) det rutintest som krävs före användning på den första patienten
 - 2) ett test efter att 750 ml har eluterats
 - 3) ett test efter att 1 500 ml har eluterats

Så snart en varningsgräns har uppnåtts och under generatorns hela livslängd ska ytterligare kvalitetstester utföras efter att 750 ml har eluterats, i enlighet med de procedurer som beskrivs nedan.

12.6 Procedur och beräkningsmetoder

Cardiogen-82 ska användas med ett lämpligt infusionssystem utformat specifikt för användning med Cardiogen-82-generatoren, t.ex. Cardiogen-82-infusionssystem modell 510 eller modell 1701.

- Om Cardiogen-82-infusionssystem modell 510 används, se Protokoll för eluattest i avsnitt 12.6.1.
- Om Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 används, se Protokoll för eluattest i avsnitt 12.6.2.

Följ anvisningarna i användarhandboken till Cardiogen-82-infusionssystem modell 510 eller modell 1701 för iordningsställande och intravenös infusion av dos(er) av rubidium ^{82}Rb -klorid för injektion.

12.6.1 Protokoll för eluattest för Cardiogen-82-infusionssystem modell 510

Nivåerna av rubidium ^{82}Rb , ^{82}Sr och ^{85}Sr fastställs med en doskalibrator av typen joniseringskammare.

Procedurer 1 till 11 nedan ska utföras.

Innehållet av rubidium-(^{82}Rb)-klorid i den injicerbara lösningen fastställs enligt följande:

1. Ställ in en doskalibrator för ^{82}Rb enligt tillverkarens rekommendationer eller använd inställningen för Co-60 och dividera avläsningen som erhålls med 0,548. Avläs det värde som anges av instrumentet i MBq (megabecquerel).
2. Eluera generatoren aseptiskt med 50 ml natriumkloridlösning för injektion (farmakopékvalitet, utan tillsatser eller orenheter) och kassera eluatet (första elueringen).
3. Pausa minst 10 minuter mellan varje eluering för att låta ^{82}Rb regenereras och eluera sedan generatoren aseptiskt med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml lösning för injektion (farmakopékvalitet, utan tillsatser eller orenheter) med en hastighet på 50 ml/minut. Samla upp eluatet i en glasflaska med propp (behållare av plast får inte användas). Observera den exakta tiden (tt:mm:ss) då elueringen avslutas .
4. Använd doskalibratoren och fastställ aktiviteten hos ^{82}Rb ($A_{\text{Rb}}(t)$) samt notera tiden (t) för avläsningen. Korrigera avläsningen till tiden då elueringen avslutas med hjälp av den relevanta fraktion som återstår för ^{82}Rb (se tabell 1).

$$A_{\text{Rb}}(\text{vid elueringens slut}) = A_{\text{Rb}}(t)/\text{återstående fraktion}$$

Exempel: om avläsningen utförs 2,5 minuter efter elueringens slut, utförs korrigeringen för sönderfall genom att avläsningen från doskalibratoren divideras med 0,25.

Gör på följande sätt för att mäta **koncentrationen av** ^{82}Sr i eluatet:

5. Använd det prov som erhållits för att fastställa ^{82}Rb -aktivitet. Låt provet stå i minst en timme så att ^{82}Rb kan sönderfalla helt.
6. Mät provets aktivitet med en doskalibrator vid den inställning som rekommenderas av tillverkaren för ^{82}Rb och/eller ^{82}Sr . Alternativ metod: använd inställningen för Co-60 och dividera den erhållna avläsningen med 0,548. Avläs det värde som anges av instrumentet i MBq (megabecquerel).
7. Avläs kvoten för $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ på kalibreringsdatumet som anges på generatorns märkning. Använd tabell 2 för att avläsa korrigeringsfaktorn för kvoten mellan $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ på användningsdagen efter kalibrering.

Beräkna kvoten R med följande formel:

$$R = \frac{^{85}\text{Sr}}{^{82}\text{Sr}} \text{ på kalibreringsdatumet} \times \text{korrigeringsfaktorn på mätdatumet}$$

8. Använd en korrigeringsfaktor (F) på 0,478 för att kompensera för ^{85}Sr :s bidrag till det uppmätta värdet.

9. Beräkna mängden ^{82}Sr i provet med följande ekvation:

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

Exempel:

$$\text{Doskalibreringsavläsning (MBq)} = 2,96 \times 10^{-2}$$

$$\text{Kvot } ^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr} \text{ på kalibreringsdagen: } 1,0172$$

$$\text{Användningsdag efter kalibreringsdag: } 22$$

$$\text{Korrigeringsfaktor vid 22 dagar enligt tabell 2: } 1,46$$

Cardiogen-82 Radionuclide generator

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

$$\text{Korrigeringsfaktor (F)} = 0,478$$

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

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

10. Fastställ innehållet av ^{82}Sr genom att dividera MBq ^{82}Sr med MBq ^{82}Rb i slutet av elueringen.

Exempel:

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

$$1\,850 \text{ MBq } ^{82}\text{Rb vid elueringens slut}$$

$$(1,734 \times 10^{-2} \text{ MBq } ^{82}\text{Sr}) / (1\,850 \text{ MBq } ^{82}\text{Rb}) = 9,4 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$$

I det här exemplet är innehållet av ^{82}Sr över varningsgränsen på $2 \times 10^{-6} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$. Följaktligen ska ytterligare ett genomträngningstest utföras.

11. Fastställ innehållet av ^{85}Sr genom att multiplicera resultatet som erhålls i steg 10 med kvoten (R) $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$.

Exempel:

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

I det här exemplet är innehållet av ^{85}Sr lägre än varningsgränsen på $2 \times 10^{-5} \text{ MBq/MBq } ^{82}\text{Rb}$.

Tabell 2: Kvot $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$

Dagar	Korrektionsfaktor	Dagar	Korrektionsfaktor
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		

* kalibreringsdagen

Strålningsemission

Halvvärdesskiktet är 0,7 cm bly (Pb). Tabell 3 visar ett intervall av värden för den relativa dämpningen av den strålning som radionukliderna avger, som är ett resultat av att de placeras mellan bly i olika tjocklekar. Om en blytjocklek på 7,0 cm används dämpas den strålning som avges med en faktor på cirka 1 000.

Tabell 3: Strålningsdämpning genom blyavskärmning

Skärmtjocklek (Pb, i cm)	Dämpningsfaktor
0,7	0,5
2,3	10^{-1}
4,7	10^{-2}
7,0	10^{-3}
9,3	10^{-4}

Strontium-82, med en halveringstid på 25 dagar (600 timmar), sönderfaller till rubidium-82 ^{82}Rb . För att korrigera för fysiskt sönderfall av strontium ^{82}Sr visar tabell 4 de fraktioner som finns kvar vid valda intervall efter kalibreringstiden.

Tabell 4: Tabell över radioaktivt sönderfall:

Dagar	Återstående fraktion	Dagar	Återstående fraktion	Dagar	Återstående fraktion
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		

* Kalibreringsdatum

För att korrigera för fysiskt sönderfall av rubidium ^{82}Rb visar tabell 5 fraktionen av injicerbar rubidium ^{82}Rb -kloridlösning som kvarstår i 15 sekunders intervall upp till 300 sekunder efter kalibreringstidpunkten.

Tabell 5: Tabell över radioaktivt sönderfall:

Sekunder	Återstående fraktion	Sekunder	Återstående fraktion
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		

*Tid som förflutit sedan elueringen.

12.6.2 Protokoll för eluattest för Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701

Innehållet av **rubidium-(^{82}Rb)-klorid** i den injicerbara lösningen fastställs enligt följande:

1. Ställ in en doskalibrator för ^{82}Rb enligt tillverkarens rekommendationer. Avläs det värde som anges av instrumentet i MBq (megabecquerel).
2. Följ promptarna i det grafiska användargränssnittet (GUI) för Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 och eluera generatoren med natriumklorid för infusion 9 mg/ml (0,9 % v/v) utan tillsatser med en hastighet på 50 ml/minut. Samla upp eluatet i en injektionsflaska med propp som tillhandahålls specifikt för användning med Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 (alternativa injektionsflaskor, av glas eller plast, är inte lämpliga). Observera den exakta tiden då elueringen avslutas.
3. Använd den externa doskalibratoren till att analysera eluatet vid exakt 2:30, 3:45 eller 5:00 minuter efter avslutad eluering.
4. Följ promptarna i GUI för Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 och mata in doskalibrators ^{82}Rb -värde och tiden sedan elueringen avslutades.
5. Infusionssystemets programvara beräknar automatiskt kalibreringskvoten.
 - Om kvoten ligger inom +/- 2 % (0,98 till 1,02), tillåter infusionssystemet att den kalibreringsfaktor som användes för elueringen används.
 - Om kvoten inte ligger inom +/- 2 % (0,98 till 1,02), kräver systemet ytterligare en kalibreringseluering (steg 1 till och med 4).
6. Upprepa steg 1 till och med 4 för en flödes hastighet på 20 ml/min.

Utför ytterligare kalibrering av systemet var 14:e dag.

Gör på följande sätt för att mäta **koncentrationen av ^{82}Sr** i eluatet:

Varje dag, innan injektionen av rubidium (^{82}Rb)-klorid administreras, ska följande test utföras, inklusive det obligatoriska eluattestet:

1. Placera den injektionsflaska med propp som tillhandahålls specifikt för användning med Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 (alternativa injektionsflaskor, av glas eller plast, är inte lämpliga) i Sr-detektorbrunnen på Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701 och följ promptarna i infusionssystemets GUI för att starta arbetsflödet för daglig kvalitetskontroll.
2. Infusionssystemet utför automatiskt bakgrundsavläsningen för Sr-detektorn.
3. Infusionssystemet utför automatiskt generatorns kolonntvätt.
4. Test av strontiumnivå och doskonstans:
 - a. Infusionssystemet eluerar generatorn med 50 ml 9 mg/ml natriumklorid för injektion USP utan tillsatser med en hastighet på 50 ml/min till injektionsflaskan med propp (som tillhandahålls specifikt för användning med Cardiogen-82-infusionssystem modell 1701).
 - b. Sr-detektorn mäter ^{82}Rb och strontium i eluatet på 50 ml.
 - c. Infusionssystemets programvara beräknar automatiskt nivåerna av ^{82}Sr och ^{85}Sr på dagen (efter kalibrering) för mätningen med användning av $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -kvoten på den kalibreringsdag som anges på generatorns märkning och med användning av hela exponentiella sönderfallsberäkningen för var och en med hänsyn till generatorns ålder.
 - d. Infusionssystemets programvara använder mätningarna av ^{82}Rb och strontium till att automatiskt beräkna $\text{MBq } ^{82}\text{Sr}/\text{MBq } ^{82}\text{Rb}$ och $\text{MBq } ^{85}\text{Sr}/\text{MBq } ^{82}\text{Rb}$. GUI anger automatiskt om resultaten överskrider varnings- eller utgångsgränser.
 - e. Infusionssystemets programvara beräknar automatiskt doskonstans.
5. Konstanskontroll av Sr-detektorn: Infusionssystemets GUI uppmanar användaren att utföra konstanskontroll av Sr-detektorn.
 - a. Placera den externa konstanskällan i detektorbrunnen i infusionssystemet.

Infusionssystemets programvara beräknar automatiskt konstansen hos Sr-detektorn kontra den externa konstanskällan när den instrueras att göra det.