

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubicard, 3,7 GBq radionuclide generator

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De radionuclidegenerator bevat strontiumchloride (Sr82) als moedernuclide dat vervalt tot het dochternuclide rubidiumchloride (Rb82). Het strontium (Sr82) dat gebruikt wordt voor de rubidiumgenerator heeft een hoge specifieke activiteit.

De Rubicard, 3,7 GBq radionuclide generator genereert een oplossing van rubidium (Rb82) chloride. Deze oplossing wordt geëluëerd uit twee kolommen met zeer zuiver alfa tinzuur, waarop het moedernuclide strontium (Sr82) chloride is geadsorbeerd. De generator bevindt zich in een met lood afgeschermd omhuizing. Op het kalibratietijdstip bevat de generator 3,7GBq Sr82. Het Sr82 op de kolom is in evenwicht met het gevormde dochterisotoop Rb82. De radioactieve hoeveelheid rubidiumchloride (Rb82) die verkregen wordt bij het elueren van de generator hangt af van het elutievolume, de leeftijd van de kolommen en de activiteit van de op de kolommen geadsorbeerde Sr82. De generatorkolommen zijn gekoppeld aan een flacon met een steriele fosfaatgebufferde natriumchloride oplossing (pH=7,4) en aan een infuussysteem dat geschikt is voor onmiddellijke intraveneuze toediening van de geëluëerde rubidium (Rb82) oplossing aan de patient.

De fysische eigenschappen van zowel moeder-en dochternuclide zijn samengevat in Tabel 1. Tabel 2 geeft de activiteit in de generator en na elutie weer bij het begin en aan het einde van de levensduur.

Tabel 1: Fysische eigenschappen van strontium-82 (Sr82) en rubidium-82 (Rb82)

	Sr82	Rb82	
Halfwaardetijd	25,35 dagen	75,45 seconden	
Type verval	Electronenvangst	Positronemissie	
Röntgenstralen	13,336 keV (16,9%) 13,395 keV (32,7%) 14,952 keV (2,39%) 14,961 keV (4,63%) 15,185 keV (0,73%)	12,598 keV (0,77%) 12,651 keV (1,49%) 14,104 keV (0,107%) 14,111 keV (0,207%)	
Gamma		511 keV (190,9%) 698,37 keV (0,149%) 776,52 keV (15,8%) 1395,14 keV (0,529%)	
Bèta+		Energie	Max. energie
		527,7 keV	1206 keV (0,319%)
		843,2 keV	1903 keV (0,121%)
		1167,6 keV	2601 keV (13,13%)
		1534,6 keV	3378 keV (81,76%)

Gegevens afgeleid van nudat (www.nndc.bnl.gov)

Tabel 2: Sr82 activiteit in de generator en Rb82 activiteit in het generatorreluaat

Sterkte	Sr-82-activiteit in de generator bij het begin van de levensduur	Sr-82-activiteit in de generator aan het einde van de levensduur	Geëluëerde Rb-82 activiteit bij het begin van de levensduur	Geëluëerde Rb-82 activiteit aan het einde van de levensduur
3,7 GBq	3,7 GBq ± 10%	2,0 GBq ± 10%	750 - 1750 MBq	750 - 1750 MBq

Hulpstof met bekend effect: Elke ml rubidiumchloride (Rb82) oplossing bevat 4,1 mg natrium. Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclide generator.

Door elutie wordt een rubidiumchloride (Rb82) oplossing verkregen die onmiddellijk intraveneus wordt toegediend.

Deze oplossing is helder en kleurloos, heeft een pH waarde van 7,4 en een osmolariteit van 312 -344 mOsmol/L

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Rubidiumchloride (Rb82) is geïndiceerd als diagnosticum bij positronemissietomografie (PET) voor de beoordeling van de regionale myocardperfusie in rust- en in stresstoestand bij volwassenen met bekende of vermoede afwijkingen van de kransslagaderen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

PET myocardperfusiescintigrafie mag uitsluitend door hierin geschoolde artsen uitgevoerd worden.

Dosering

Volwassenen

Afhankelijk van de lokale omstandigheden (type PET/CT-scanner en al dan niet toepassen van kwantificering van de myocardiale doorbloeding) wordt de uitgangsdosis van de rubidiumchloride (Rb82) oplossing vastgesteld in samenspraak met de lokale klinisch fysicus. De klinisch fysicus beoordeelt de statistische kwaliteit van beelden en flow metingen, conform recente richtlijnen. Voor de keuze van de dosis wordt in eerste instantie uitgegaan van 1100 MBq voor zowel de test in rust als de test onder stress omstandigheden. Deze initiële dosis is gekozen om een groot scala van PET/CT scanners te kunnen bedienen en een goede balans te bereiken tussen beeldkwaliteit en stralingsbelasting. In overleg met de lokale klinisch fysicus kan deze dosis binnen de grenzen van 750 tot 1750 MBq worden aangepast om toediening van te hoge of te lage doses te voorkomen.

Oudere patiënten

De dosis hoeft niet te worden aangepast op grond van leeftijd.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

De werkzaamheid en veiligheid van rubidium chloride (Rb82) bij patiënten met nier- of leveraandoeningen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met overgewicht

De dosis wordt niet gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht. Bij patiënten met een BMI > 40 kan worden overwogen de dosis met 20% te verhogen. Daarbij dient de arts het voordeel voor de beeldkwaliteit van een hogere dosis af te wegen tegen het nadeel van een groter toegediend volume. De toe te dienen dosis bepaalt immers automatisch het toegediende volume. Een toegediend volume van 45 ml dient niet te worden overschreden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rb82 bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik bij deze patiënten wordt ontraden.

Wijze van toediening

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Toediening

Voor intraveneus gebruik.

Het volume van de toe te dienen hoeveelheid rubidiumchloride (Rb82) oplossing bedraagt 15-45 ml en is afhankelijk van de dosering en de conditie van de generatorkolommen. De Rubicard generator past het toegediende volume automatisch aan aan de gekozen dosis.

Tijdens elutie van de rubidiumchloride (Rb82) oplossing wordt de activiteit vastgesteld met een doorstroomdosiskalibrator. Het eluaat wordt onmiddellijk intraveneus toegediend aan de patiënt met een aan de generator gekoppeld geschikt infuustoedieningssysteem. Details van het toe te passen infuustoedieningssysteem zijn beschreven in de gebruikershandleiding van de generator. Het infuustoedieningssysteem moet bij elke patiënt worden vernieuwd. In totaal wordt tweemaal een dosis toegediend, één voor de test in rusttoestand en één voor de test onder stressomstandigheden. De beeldacquisitie start vrijwel onmiddellijk na de toediening en neemt normaliter ongeveer 5 minuten in beslag. De tweede test mag pas 10 minuten na de eerste toediening worden uitgevoerd.

Het meten van de doorbraak van Sr82 moet dagelijks plaatsvinden, voordat de generator wordt gebruikt om de kwaliteit van de rubidium (Rb82) chloride vast te stellen, voordat het aan de patiënt wordt toegediend (zie rubriek 12).

Acquisitie van de beelden

Na de infusie start de acquisitie van de beelden:

na 70 -90 seconden bij een LVEF > 50 %

na 90 -100 seconden bij een LVEF ≥ 30 - $\leq 50\%$ of

na 110 -130 seconden bij een LVEF < 30 %.

Bij toepassing van zg. 'list-mode'acquisitie start de acquisitie meteen na aankomst van de Rb-82 -activiteit in de patiënt.

De acquisitie duurt normaliter ongeveer 5 minuten. Het verdient aanbeveling om de richtlijnen van de ASNC/SNMMI te raadplegen om meer specifieke informatie over de verschillende mogelijke acquisitiemodaliteiten te verkrijgen.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele baten/risico bepaling

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling vanuit een oogpunt van waarschijnlijk klinisch voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegediende radioactiviteit moet zodanig zijn dat de stralingsdosis als gevolg daarvan zo laag mogelijk wordt gehouden, rekening houdend met het beoogde diagnostisch resultaat.

Persoonlijke bescherming

De rubidiumchloride (Rb82) oplossing dient onder voldoende afscherming te worden toegediend om patiënten en ziekenhuismedewerkers zoveel mogelijk te beschermen. Bijzondere aandacht moet besteed worden aan de persoonlijke bescherming tegen de effecten van β^+ straling en annihilatiefotonen door het toepassen van adequate afscherming bij het injecteren van de injectievloeistof. Om de stralingsbelasting van ziekenhuismedewerkers zoveel mogelijk te beperken wordt de generator op afstand bediend vanuit de PET controlekamer.

Metten van de doorbraak van Sr82

Ongewenste blootstelling aan straling kan plaatsvinden, wanneer Sr82 of Sr-85 concentraties in de rubidiumchloride (Rb82) oplossing bepaalde limieten overschrijden. Om die reden mag rubidiumchloride (Rb82) oplossing nooit worden toegediend, als de contaminatie met Sr82 hoger is dan 22.000 Bq per 1100 MBq Rb82 of de contaminatie met Sr85 hoger is dan 220.000 Bq per 1100 MBq Rb-82. Om dit risico te minimaliseren moet elke dag, dat de generator wordt gebruikt, het eerste eluaat gecontroleerd worden op contaminatie met Sr82 of Sr85 (zie rubriek 12).

Als de contaminatie met Sr82 hoger is dan 6.600 Bq per 1100 MBq Rb-82 of de contaminatie met Sr85 hoger is dan 66.000 Bq per 1100 MBq Rb-82, dan moet de Sr-contaminatie opnieuw bepaald worden na uitvoering van 4 patiëntonderzoeken, dus voordat het onderzoek van de vijfde patiënt van die dag begint.

Cardiovasculaire risico's

De onderzoeken met rubidiumchloride (Rb82) mogen uitsluitend uitgevoerd worden in een ziekenhuisomgeving in aanwezigheid van reanimatieapparatuur en hiervoor opgeleid personeel. Het induceren van cardiovasculaire inspanning, zoals vereist voor de Rb82 stresstest door toediening van adenosine of regadenoson kan aanleiding geven tot ernstige neveneffecten als hartinfarct, hypotensie, bronchoconstrictie en cerebrovasculaire accidenten.

Patiënten met een geschiedenis van hartfalen moeten na toediening van rubidiumchloride (Rb82) oplossing enkele uren in observatie gehouden worden vanwege het risico op overvulling van de circulatie. Het totale volume van de toegediende rubidiumchloride (Rb82) oplossing kan oplopen tot ongeveer 90 ml met maximaal ongeveer 0,7 gram natriumchloride (300 mg natrium).

Cumulatieve stralingsbelasting

Bij herhaling van het diagnostisch onderzoek met rubidiumchloride (Rb82) oplossing (= >10 keer) kan mogelijk de maximaal toelaatbare stralingsbelasting als gevolg van de toediening van Sr82 en/of Sr85 worden overschreden. Het wordt daarom aanbevolen om de Rb-82 onderzoeken op patiëntniveau te registreren en deze registers minstens 10 jaar te bewaren.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet minstens 4 uur nuchter zijn. Voor het diagnostisch onderzoek moet het innemen van geneesmiddelen, die de uitslag van de stresstest kunnen beïnvloeden, op basis van de beoordeling van de nucleair geneeskundige en afhankelijk van de indicatie van het onderzoek een dag voor het onderzoek worden gestopt. Daarnaast mag de patiënt 12 uur voor het onderzoek plaatsvindt geen geneesmiddelen of voedingsmiddelen gebruiken, die xanthinderivaten bevatten (zoals koffie, thee, chocolade en bananen).

Interpretatie van de PET-beelden met rubidium(Rb82) chloride

De kwaliteit van de PET-beelden met Rb-82 chloride dient eerst door een ter zake ervaren medewerker te worden beoordeeld en zo nodig/mogelijk te worden verbeterd. Van groot belang is, dat er een goede match is tussen de PET beelden en de CT beelden. Dit om een juiste verzwakkingscorrectie te bereiken, wat van groot belang is bij het kwantificeren van de myocardiale doorbloeding. De vorm van doorbloedingscurven door de linker ventrikel moet worden beoordeeld om de betrouwbaarheid van doorbloedingsmetingen te kunnen inschatten. De curve dient geen onregelmatigheden te vertonen.

Gedurende Rb-82 PET MPI wordt er ook een ECG opgenomen en wordt de bloeddruk gemeten. De interpretatie van het ECG dient te worden betrokken in het verslag van het Rb-82 PET onderzoek. Verloop van hartfrequentie en bloeddruk tijdens het onderzoek moeten worden vermeld. De toegediende dosis van Rb-82 dient te worden genoemd evenals de dosis en de aard van de farmacologische stressor.

De beelden bestaan uit series van doorsneden langs drie assen: de korte as, de verticale lange as en de horizontale lange as. Er zijn overeenkomstige beelden in rust en tijdens farmacologische stress, die moeten worden vergeleken. De kleuren van de beelden geven het activiteitsniveau aan. Activiteitsdefecten tijdens stress in een gebied met normale activiteit in rust wijzen op ischemie. Overeenkomstige activiteitsdefecten in rust en tijdens stress kunnen wijzen op een infarct. Houd echter ook rekening met verzwakkingsartefacten met name in de voorwand (mamma schaduw) en de onderwand (diafragma). Een goede verzwakkingscorrectie beperkt deze problemen. Ook beoordeling van de regionale wandbeweging kan helpen bij het onderscheid tussen infarct en verzwakkingsartefact. Activiteit van Rb-82 in de maag kan storend zijn bij de interpretatie van de beelden.

De localisatie (voorwand, septum, onderwand, zijwand), de ernst (vijf-punten schaal) en de omvang (aantal segmenten) van activiteitsdefecten moeten worden gerapporteerd. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van het 17-segment model van de American Heart Association.

Tijdens het onderzoek worden de ejectionfracies voor de linker ventrikel bepaald tijdens stress en in rust. Deze dienen te worden gerapporteerd. Een verminderde ejectionfractie tijdens stress in vergelijking met in rust kan een aanwijzing zijn voor 3-vats coronarialijden. Een ejectionfractie van 50% of meer geldt als normaal. Grote perfusiedefecten, activiteit buiten het myocard (maag) en linker ventrikel hypertrofie kunnen minder betrouwbare resultaten opleveren. Regionale wandbewegingen en wandverdikking moeten worden beoordeeld en gerapporteerd.

Wanneer beschikbaar en beoordeeld als betrouwbaar dienen de resultaten van de kwantitatieve doorbloedingsmetingen in rust en tijdens stress en de coronaire flow reserve (flow stress/flow rust) voor de verschillende myocard zones te worden vermeld. Normaalwaarden voor de flow in rust zijn circa

0,5-1,3 ml/min/gram. Normaalwaarden voor de flow reserve zijn 1,9 en hoger. Er bestaan echter verschillen in normaalwaarden tussen mannen en vrouwen en tussen verschillende populaties. Daarom moet de gebruiker uitgaan van eigen normaalwaarden.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen of zwangere vrouwen dient vermeden te worden gedurende de eerste 30 minuten na de laatste toediening.

Natriumbelasting

Tijdens de toediening van rubidiumchloride (Rb 82) wordt bij de uitvoering van een rust- en stressonderzoek ook maximaal 300 mg natrium toegediend. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen studies verricht over de mogelijke interactie tussen de rubidiumchloride (Rb82) oplossing en andere geneesmiddelen.

Invloed van rubidiumchloride (Rb82) op andere geneesmiddelen

De hoeveelheid rubidiumchloride (Rb82) per toediening bedraagt slechts ongeveer 20 picogram. Gezien deze geringe hoeveelheid zijn effecten op andere geneesmiddelen niet te verwachten.

Invloed van andere geneesmiddelen op rubidiumchloride (Rb82)

Er zijn geen studies verricht over de mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op de rubidiumchloride (Rb82) oplossing.

Invloed van andere geneesmiddelen op het onderzoek

β-blokkers, calcium antagonisten en nitraten moeten 48 uur voor het onderzoek worden gestaakt.

Dipyridamol moet uiterlijk 72 uur voor het onderzoek worden gestaakt.

Xanthinederivaten moeten uiterlijk 48 uur voor het onderzoek worden gestaakt.

Caffeïne inname moet uiterlijk 12 uur voor het onderzoek worden gestaakt (zie ook rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het noodzakelijk is om een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een vrouw in vruchtbare leeftijd, moet bij deze vrouw worden gecontroleerd of ze niet zwanger is. Elke vrouw die overtijd is, moet als zwanger worden beschouwd tot het tegendeel is aangetoond. Bij twijfel is het belangrijk de blootstelling aan straling te beperken tot het minimum, dat nodig is voor het verkrijgen van de gewenste klinische informatie. Alternatieve technieken die geen gebruik maken van ioniserende straling, moeten worden overwogen.

Zwangerschap

Indien er procedures met radionucliden bij zwangere vrouwen worden uitgevoerd, wordt automatisch ook de foetus aan stralingsdoses blootgesteld.

Rubidiumchloride (Rb82) oplossing dient niet te worden toegediend tijdens de zwangerschap, behalve wanneer hiervoor een duidelijke noodzaak aanwezig is en het voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rubidiumchloride (Rb82) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de korte radioactieve halfwaardetijd van rubidium (Rb82) van 75 seconden is het onwaarschijnlijk dat het geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk tijdens de borstvoeding. Desalniettemin wordt aangeraden om voorzichtig te zijn wanneer rubidiumchloride (Rb82) oplossing wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Het advies is om de borstvoeding niet eerder dan 1 uur na toediening van rubidiumchloride (Rb82) oplossing te hervatten.

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

Dit geneesmiddel heeft geen of te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te

bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Tot op heden zijn er geen bijwerkingen waargenomen na toediening van rubidiumchloride (Rb82) oplossing.

Aangezien de hoeveelheid toegediende stof zeer laag is, vormt de blootstelling aan straling het belangrijkste risico. Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en erfelijke afwijkingen. Na toediening van de normale gebruikelijke dosis (1100 MBq) van rubidiumchloride (Rb82) oplossing is de effectieve dosis per toediening ongeveer 2 mSv. De kans op het optreden van bovengenoemde effecten is derhalve klein.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederland Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Een overdosis in farmacologische zin is onwaarschijnlijk bij de voor diagnostische doeleinden gebruikte doseringen.

De kans op een radioactieve overdosis is minimaal door het gebruik van een dosiscalibrator in de vloeistofstroom van de generator. De dosiscalibrator meet in-line de passerende radioactiviteit. Het personeel, dat zich met de uitvoering van de test bezighoudt, moet bij verdenking op onjuist functioneren van de generator de toediening van rubidiumchloride (Rb82) oplossing stoppen, als die duidelijk langer duurt dan 1 minuut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het rubidium (Rb82)-ion heeft eenzelfde biochemisch gedrag als het kalium-ion en wordt snel vanuit het bloed opgenomen in de hartspier. Het rubidium ion wordt tegen een concentratiegradiënt in de myocardcellen ingepompt door middel van de natrium-kalium adenosine trifosfatase membraan pomp. Deze membraanpomp is uitsluitend actief in levende cellen. De radioactiviteit van rubidium (Rb82) hoopt zich op in levende myocardcellen, doch niet in necrotisch of geïnfarcteed weefsel.

Farmacodynamische effecten

Bij de voor diagnostisch onderzoek toegepaste chemische concentraties lijkt rubidiumchloride (Rb82) geen farmacodynamische activiteit te bezitten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Rubidium-82 (Rb82) wordt door middel van actief transport via Na-K ATPase opgenomen in het myocardium. Binnen 1 minuut na perifere intraveneuze toediening is myocardiale opname van rubidium (Rb82) zichtbaar. Myocardiale gebieden met ischemie of infarct kunnen binnen 2-7 minuten na toediening worden gevisualiseerd als fotondeficiënte locaties binnen het myocardiale beeld. In patiënten met verminderde hartfunctie kan de zichtbaarheid van rubidium (Rb) in het myocard vertraagd zijn. Naast opname in het myocard is rubidium (Rb82) na toediening ook zichtbaar in vaatrijke organen als de nieren, de milt en de longen.

Eliminatie

De fysische halfwaardetijd van Rb-82 is 75 seconden, dit is de belangrijkste eliminatieroute van rubidium (Rb82). Rubidium (Rb82) vervalt onder positronemissie tot fysisch stabiel krypton (Kr82) gas, dat passief wordt

uitgescheiden door de longen. Een deel van de rubidium (Rb82)-dosis kan voor verval ook via de nieren in de urine worden uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van rubidiumchloride (Rb82) oplossing in de pediatrie voor de evaluatie van de myocardiale perfusie met behulp van positronemissietomografie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor wat betreft rubidium (Rb82) zijn er geen studies verricht naar chronische toxiciteit, mutagene effecten, reproductietoxiciteit of carcinogene effecten vanwege de geringe hoeveelheid van het diagnosticum die wordt toegediend bij de klinische toepassing van de stof. Hierbij wordt doorgaans per intraveneuze injectie ongeveer 20 picogram rubidium(Rb82) toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kolommatrix: alfa-tinzuur

Eluens: natriumchloride, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De elutie van generator mag alleen uitgevoerd worden met een fosfaatgebufferde natriumchloride-oplossing pH=7,4.

Omdat er geen onderzoek naar onverenigbaarheden is uitgevoerd, mogen aan de rubidiumchloride (Rb82) oplossing geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd.

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 5 weken na kalibratie/ productie.

Na 4 (maximaal 5) weken klinisch gebruik moet de generator herbeladen worden met strontium (Sr82) chloride en een kwaliteitscontrole passeren, voordat de generator opnieuw gedurende 4 (maximaal 5) weken kan worden gebruikt (zie hoofdstuk 12: Instructies voor de bereiding van radioactieve geneesmiddelen). De generator mag maximaal 2 maal herbeladen worden. De tweede en derde gebruikstermijn gaat in op de dag na herbeladen. De maximale houdbaarheidstermijn van de generator bedraagt 13 weken na de eerste belading.

De generator moet wekelijks gedesinfecteerd worden.

De geëluëerde oplossing dient direct te worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De generatorwagen moet opgeslagen worden bij een temperatuur beneden 25 °C. De generatorwagen mag niet in de koelkast of vriezer bewaard worden.

Dit product moet worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften met betrekking tot radioactieve producten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Rubicard 3,7 GBq radionuclide generatorwagen bevat een tweetal α -tinzuurhoudende kolommen die beladen zijn met strontiumchloride (Sr82). Deze kolommen zijn met twee reservokolommen geplaatst in een loodhoudende afschermingskamer van de generatorwagen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiertoe aangepaste klinische omgeving. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en de verwijdering ervan vallen onder de voorschriften en/of de vergunningen van de officieel bevoegde instanties.

Radiofarmaca moeten op een zodanige wijze door de gebruiker worden bereid, dat zowel aan de eisen van de stralingsveiligheid als aan de eisen omtrent de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Zo moeten de lokale voorschriften op het gebied van stralingsveiligheid, zoals het dragen van handschoenen, afschermingsmaatregelen etc., in acht worden genomen. Verder moeten er geschikte aseptische voorzorgsmaatregelen getroffen worden.

De toediening van radiofarmaca vormt een risico voor andere personen vanwege externe straling of contaminatie door gemorste urine, braaksel, etc.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Rubigen BV
Henri Dunantstraat 1
5223 GZ 's Hertogenbosch
Tel: 06-53559896
Fax: 073-5532696

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121869

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 13 maart 2022

11. DOSIMETRIE

De volgende dosimetrische gegevens van rubidium Rb-82 zijn ontleend aan twee recent gepubliceerde studies van Senthamizhchelvan. Na toediening van de maximale dosis van 1750 MBq bedraagt de effectieve dosis voor een volwassene zowel bij een onderzoek in de rusttoestand als bij een onderzoek onder stressomstandigheden volgens bovenstaande gegevens ongeveer 2,2 mSv.

Tabel 3: Dosimetrische gegevens van rubidium Rb-82

Orgaan	Geabsorbeerde dosis			
	in rust ¹		bij inspanning ²	
	per eenheid toegediende activiteit	per toediening	per eenheid toegediende activiteit	per toediening
	µGy/ MBq	mGy/1750 MBq	µGy/ MBq	mGy/1750 MBq
Bijnieren	2,09	3,66	1,99	3,48
Hersenen	0,17	0,298	0,15	0,263
Borsten	0,23	0,403	0,208	0,364

Orgaan	Geabsorbeerde dosis			
	in rust ¹		bij inspanning ²	
	per eenheid toegediende activiteit	per toediening	per eenheid toegediende activiteit	per toediening
	$\mu\text{Gy}/\text{MBq}$	$\text{mGy}/1750\text{ MBq}$	$\mu\text{Gy}/\text{MBq}$	$\text{mGy}/1750\text{ MBq}$
Galblaas	0,83	1,45	0,878	1,537
Onderste deel van de dikke darm	0,69	1,21	0,843	1,475
Dunne darm	1,29	2,26	1,28	2,24
Maagwand	2,20	3,85	2,20	3,85
Bovenste deel van de dikke darm	1,39	2,43	1,82	3,19
Hartwand	3,86	6,76	5,05	8,84
Nieren	5,81	10,2	5,02	8,79
Lever	1,09	1,91	1,18	2,07
Longen	2,96	5,18	2,82	4,94
Spieren	0,35	0,61	0,348	0,609
Ovaria	0,37	0,648	0,394	0,690
Pancreas	2,36	4,13	2,43	4,25
Rood beenmerg	0,31	0,543	0,332	0,581
Osteogene cellen	0,50	0,875	0,511	0,894
Huid	0,31	0,543	0,307	0,537
Milt	1,91	3,34	1,66	2,91
Testes	0,18	0,315	0,259	0,315
Thymus	0,40	0,700	0,407	0,712
Schildklier	1,79	3,13	1,51	2,64
Blaaswand	0,43	0,753	0,444	0,777
Uterus	0,99	1,73	1,02	1,79
Gehele lichaam	0,5	0,875	0,481	0,841
	$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$	$\text{mSv}/1750\text{ MBq}$	$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$	$\text{mSv}/1750\text{ MBq}$
Effectieve dosis	1,26	2,21	1,28	2,24

¹ Gegevens uit: Senthamizhelvan S, Bravo PE, Esaias C, Lodge MA, Merrill J, Hobbs RF et al. Human Biodistribution and radiation Dosimetry of 82Rb. J Nucl Med. 2010; 51: 1592-1599.

² Gegevens uit: Senthamizhelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. J Nucl Med. 2011; 52: 485-491.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Algemene opmerkingen

Radiofarmaca mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiertoe aangepaste klinische omgeving. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en de verwijdering ervan vallen onder de voorschriften en/of de vergunningen van de officieel bevoegde instanties.

Radiofarmaca moeten op een zodanige wijze door de gebruiker worden bereid, dat zowel aan de eisen van de stralingsveiligheid als aan de eisen omtrent de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan.

Personen mogen de Rubicard generator pas gebruiken nadat zij met goed gevolg een door de fabrikant gegeven trainings- en kwalificatietraject hebben doorlopen.

De werking van de generator inclusief productie van het rubidium-82 eluaat, kwaliteitscontroles, onderhoud, desinfectie, en afvoer zijn uitvoerig beschreven in de bij het generatorsysteem behorende gebruikershandleiding. Deze paragraaf bevat een samenvatting van de belangrijkste onderwerpen uit dit document. Gebruikers wordt dringend geadviseerd de gebruikershandleiding steeds voor gebruik goed door te nemen.

De elutie van de generator moet worden uitgevoerd in voorzieningen die voldoen aan de nationale regelgeving die de gebruiksveiligheid van radioactieve producten en de goede manieren van productie (GMP) van geneesmiddelen waarborgen.

Beschrijving van de Rubicard generator

Onderdelen

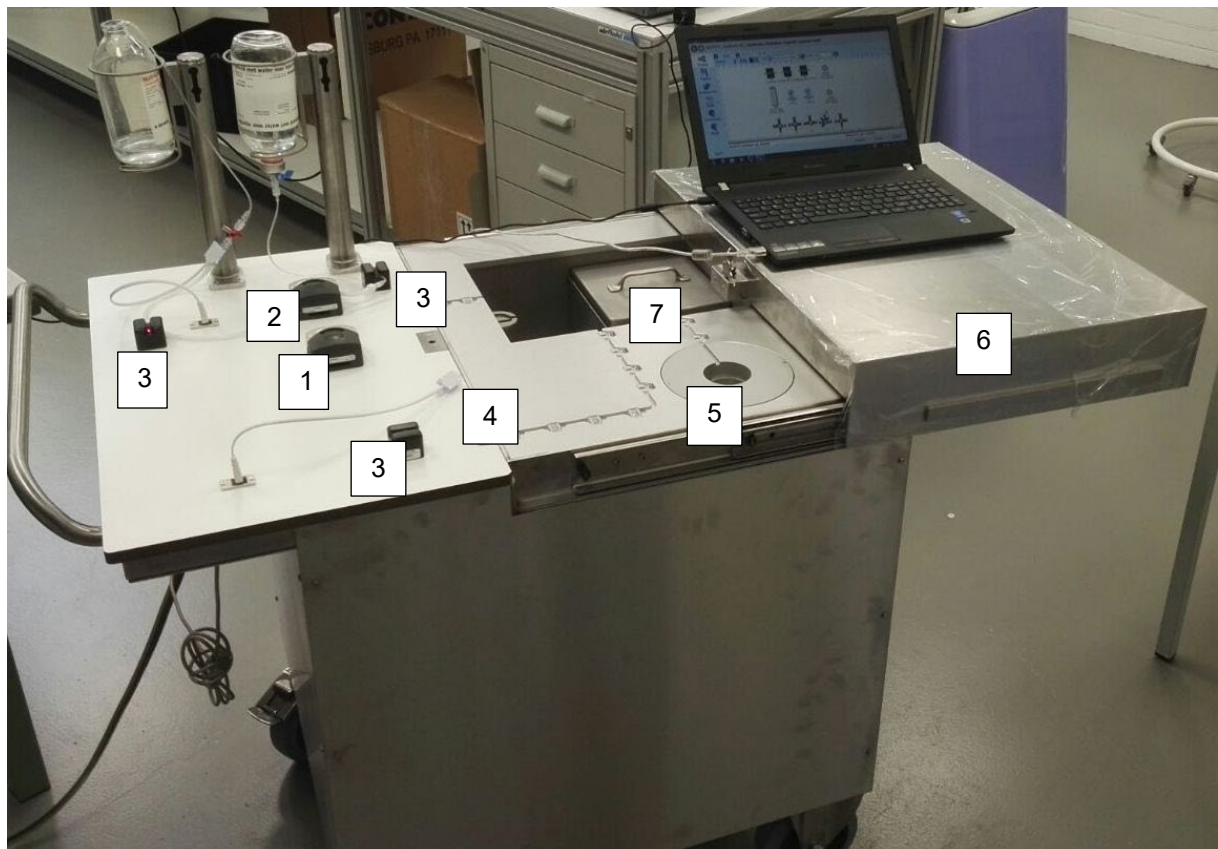
De generatoronderdelen zijn geplaatst op of in een mobiele wagen van circa 104 cm lang, 68 cm breed en 118 cm hoog. De generatorwagen is een mobiel platform van roestvrij staal dat is voorzien van een HPL (= High Pressure Laminate) werkblad en een stralingsafschermd ruimte voor de generatorkolommen. Naast deze ruimte is een dosiskalibrator in de wagen gemonteerd. Op de wagen bevinden zich twee flessen- of zakhouders voor plaatsing van flessen of zakken met oplossingen die nodig zijn voor elutie of desinfectie van de generator. Met een peristaltische slangenpomp wordt de elutie-oplossing geleid via een serie van transportleidingen door de generatorkolommen en uiteindelijk naar de patiënt, wanneer die is gekoppeld aan het generatorsysteem. Het leidingsysteem van de generatorwagen bevat twee luchtbel detectoren, een druksensor en twee 0,22 µm steriliserende filters. Met verschillende handmatig gecontroleerde en computergestuurde kleppen kan de vloeistofstroom beheerst worden. De dosiskalibrator ligt in de vloeistofstroom en meet de radioactiviteit van het passerende eluaat.

Een tweede peristaltische pomp voor de optionele toediening van adenosine maakt ook deel uit van de generatorwagen. Het leidingsysteem dat aan deze pomp is gekoppeld, is uitgerust met een luchtbel detector en een druksensor. Adenosine is een veel toegepast geneesmiddel om het hart in te spannen tijdens de hartperfusietest.

Een computersysteem maakt deel uit van de generatorwagen. Computerprogramma's sturen een control box aan voor de beheersing van het elutieproces en de procedures voor kwaliteitscontrole, desinfectie, kolombelading en patiënttoediening van het rubidium-82 eluaat.

Overzicht belangrijkste componenten van de generatorwagen

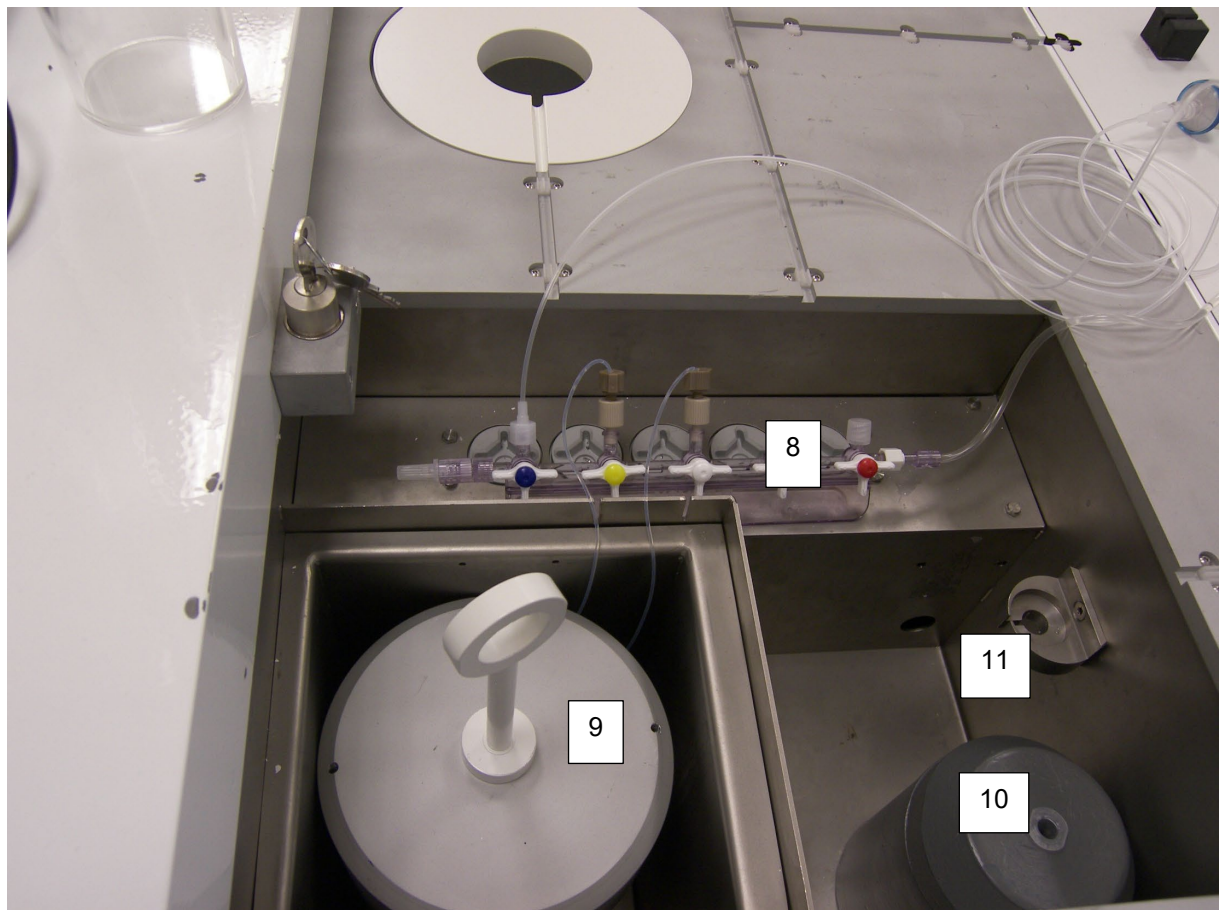
In onderstaande figuren 1 en 2 en in Tabel 3 is een overzicht gegeven van de belangrijkste componenten van de generatorwagen.



Figuur 1: Bovenaanzicht generatorwagen (voor genummerde onderdelen, zie tabel 4)

Tabel 4: Overzicht belangrijkste onderdelen van de generatorwagen

	Beschrijving	
1	Slangenpomp Rb-82	Computergestuurde slangenpomp voor productie en toediening van het Rb-82 eluaat
2	Slangenpomp adenosine	Computergestuurde slangenpomp voor optionele toediening van adenosine
3	Luchtbeldetector	Drie luchtbeldetectoren: één aan de ingang van de generator, één aan de uitgang van de generator en één in de adenosinelijn
4	Druksensor	Twee druksensoren: één na de slangenpomp voor Rb-82 bij de ingang van de generator en één in de adenosinelijn
5	Dosiskalibrator	Doorstroom-dosiscalibrator voor bepaling van de toegediende dosis tijdens toediening
6	Deksel	Schuifdeksel dat bij gebruik gesloten dient te zijn
7	Kolomcontainer	kolomcontainer voor de containers met de primaire en de secundaire kolommen en de kraantjes waarmee de secundaire kolom kan worden gekozen
8	Vijf-kranen blok	Vijf computergestuurde kranen voor de sturing van de vloeistofstroom door de generator
9	Container primaire kolom	Container voor de primaire kolom met een wanddikte van 4 cm lood
10	Beladingspot	Container voor de flacon met Sr-82 chloride-oplossing.
11	Houder ingangsfILTER	Houder 0,22 µm ingangsfILTER



Figuur 2: Binnenkant generatorwagen (voor genummerde onderdelen zie tabel 4)

Werkingsprincipe van de generator

De rubidium-82 generator bestaat uit kolommen gevuld met gehydrateerd tinoxide, waaraan geadsorbeerd 3700 MBq (op het tijdstip van kalibratie) strontiumchloride Sr-82. De generatorkolommen zijn geplaatst in een loden container met een wanddikte van 4 cm lood. Deze container is geplaatst in een afgeschermd compartiment van de generatorwagen, waardoor de totale loodafscherming van de kolommen 10 cm bedraagt.

Tijdens de elutie wordt een fosfaatgebufferde natriumchlorideoplossing pH=7,4 door de generatorkolommen gepompt. Het op de kolom aanwezige rubidiumchloride (Rb-82) lost op in de vloeistofstroom, terwijl het strontiumchloride (Sr-82) op de kolom achterblijft. De werking van de rubidium-82 generator inclusief pomp en dosiskalibrator wordt door een computer gestuurd. In de computer kan een gewenste dosis rubidium-82 worden ingegeven (750-1750 MBq), die dan met behulp van de in-line dosiskalibrator met een nauwkeurigheid van beter dan 10% kan worden toegediend. De pompsnelheid wordt constant gehouden op 35 ml/min. Dagelijks moet het debiet van de peristaltische pomp gekalibreerd worden. De dosis die wordt aangegeven door de dosiskalibrator is niet de dosis die de patiënt ontvangt. Dit hangt samen met de vertraging tussen de dosiskalibrator en de patiënt. Bij gebruik van de in de gebruikershandleiding aanbevolen infusieslangen moet een correctiefactor voor de vertraging worden aangehouden van 0,9416. Met deze factor dient de opgegeven meetwaarde van de dosiskalibrator te worden vermenigvuldigd om de werkelijke patiëntendosis te verkrijgen. Dit gebeurt automatisch door het computerprogramma. Jaarlijks wordt door de fabrikant de dosiskalibrator gekalibreerd. Ook de daarmee samenhangende kalibratiefactoren worden automatisch betrokken bij de berekening van de patiëntendosis.

Het volume van het toegediende eluaat bedraagt maximaal 45 ml per onderzoek. Bij een na elkaar uitgevoerd rust- en stressonderzoek wordt dus per patiënt maximaal 90 ml toegediend.

Bij gebruik van rubidium-82 moet een PET-scanner of PET/CT-scanner worden toegepast voor de beeldvorming.

Wekelijkse desinfectie van de generator

De generator moet wekelijks gedesinfecteerd worden met een 0,5% vrij chloorhoudende steriele natriumhypochlorietoplossing.

Herbelading van de generator

Na 4 (maximaal 5) weken klinisch gebruik moet de generator herbeladen worden met strontium (Sr82) chloride en een kwaliteitscontrole passeren, voordat de generator opnieuw gedurende 4 (maximaal 5) weken kan worden toegepast. De generator mag maximaal 2 maal herbeladen worden. De totale maximale houdbaarheidstermijn van de generator bedraagt 13 weken na eerste belading.

Het herbeladen van de generator mag uitsluitend worden uitgevoerd door de fabrikant van de generator.

Verantwoordelijkheden fabrikant en gebruiker:

De fabrikant is verantwoordelijk voor het volgende:

1. De assemblage van de generatorset
2. Het beladen en herbeladen van de generatorkolommen met Sr-82 chloride oplossing
3. Het uitvoeren van de desinfectie na belading en herbelading met Sr-82 chloride oplossing
4. Het vrijgeven van het generatorsysteem na het uitvoeren van de kwaliteitscontroles op het eerste eluaat na belading en herbelading .

De gebruiker is verantwoordelijk voor:

1. Het uitvoeren van de dagelijkse (kwaliteits)controles
2. Het uitvoeren van de wekelijkse kwaliteitscontroles
3. Het uitvoeren van een wekelijkse desinfectie van het generatorsysteem
4. De toediening van de Rb-82 chloride oplossing aan de patiënt

Uitvoering van de taken van de gebruiker

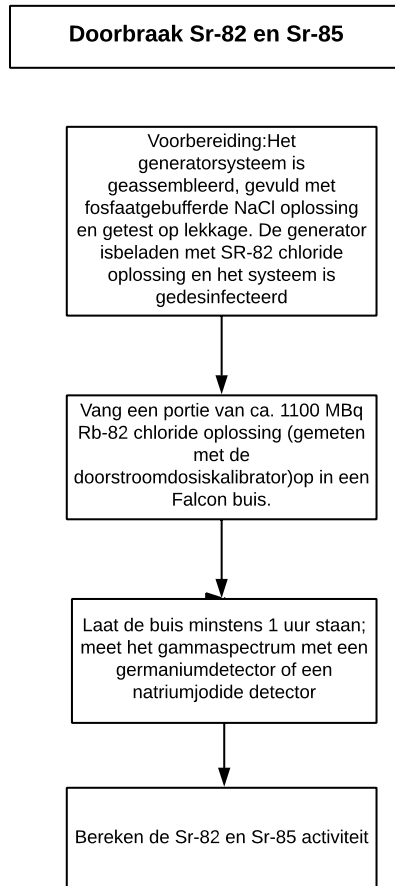
Hieronder volgt een algemene beschrijving van de taken van de gebruiker. Een gedetailleerde instructie is te vinden in de bij de Rubicard generator behorende gebruikershandleiding.

1. **Dagelijkse (kwaliteits)controles**

Bepaling pompkalibratiefactor

Pomp 30 ml fosfaatgebufferde 0,9%NaCl oplossing door de generatorkolom en verzamel dit in een getarreerde monsterflacon. Weeg de flacon en bepaal het gewicht van de opgevangen oplossing. De kalibratiefactor wordt verkregen door dit gewicht te delen door 30.

Bepaling Sr-82/ Sr-85 doorbraak



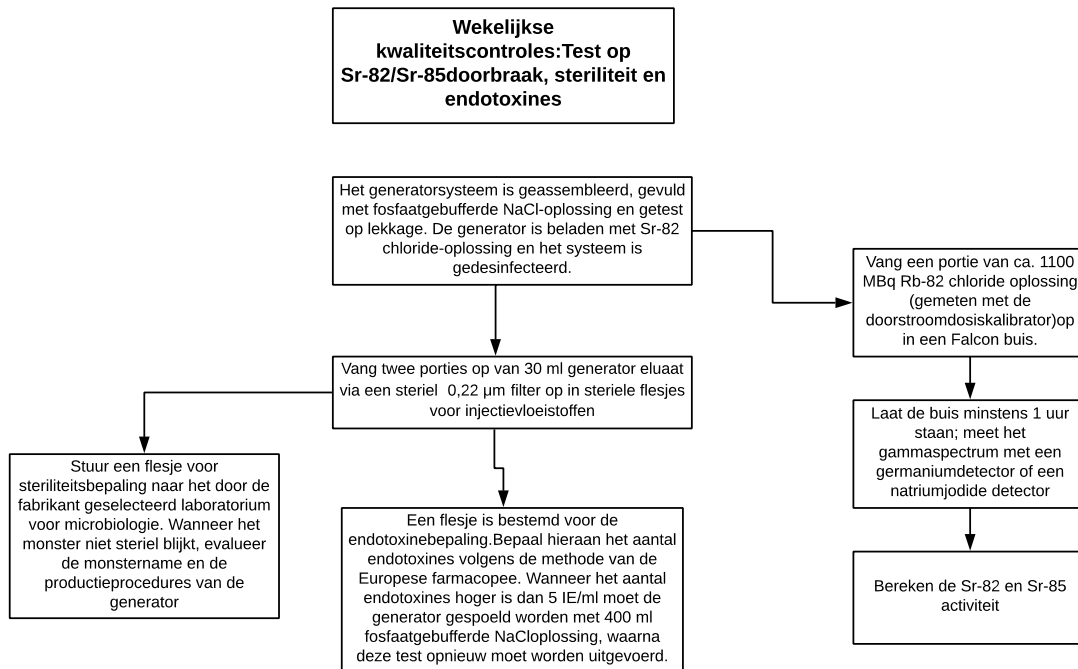
De limietwaarden voor Sr82 en Sr85 zijn:

Sr82: max. 20 Bq/Mbq Rb82

Sr85: max.200 Bq/Mbq Rb82

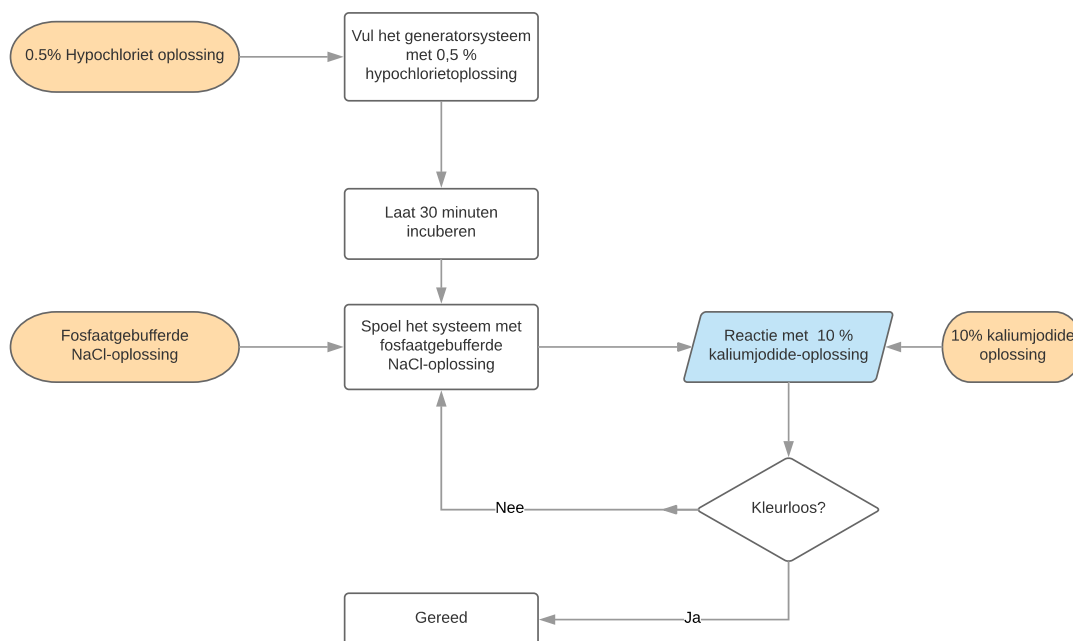
Wanneer de verontreiniging met strontium Sr82 of strontium Sr85 meer is dan 30% van de limietwaarde (= 6, resp. 60 Bq/MBq Rb82), mag de generator voor vier patiëntenonderzoeken worden gebruikt alvorens de strontium doorbraak opnieuw moet worden bepaald. Wanneer het resultaat dan lager is dan de limiet, mag de generator die dag voor de resterende patiënten van die dag worden gebruikt. Bij overschrijding van de limiet mag het eluaat niet gebruikt worden.

2. Wekelijkse kwaliteitscontroles



3. Wekelijkse desinfectie van het generatorsysteem

Desinfectie van het generatorsysteem ▶



4. Toediening van Rb-82 chloride oplossing aan de patiënt

