

PRODUKTRESUMÉ

- ▼ Detta läkemedel är föremål för ytterligare övervakning. Detta kommer att möjliggöra snabb identifiering av ny säkerhetsinformation. Sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar. Se avsnitt 4.8 för hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDELTS NAMN

RUBY-FILL 3,7 GBq radionuklidgenerator

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En rubidium ($^{82}\text{RbCl}$)-kloridinjektion skapas med en ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$)-generator. Rubidium (^{82}Rb)-generatoren består av 3,7 GBq strontium (^{82}Sr) (utan tillagd bärare) adsorberat på en alfa-tennsyrekolonn i en strålskyddande behållare. Halveringstiden för ^{82}Sr är 25,5 dagar genom elektroninfångning som producerar dotterisotopen ^{82}Rb . När generatoren elueras med en injicerbar natriumkloridlösning med 9 mg/ml (0,9 %) tillhandahåller den en steril, icke-pyrogen injicerbar lösning av rubidium ($^{82}\text{RbCl}$)-klorid. ^{82}Rb sönderfaller genom positronemission (95,5 %) och orbital elektroninfångning (4,5 %), vilket ger en huvudstrålning om två 511 keV annihilerationsfotoner (191 %) som kan användas för detektering och bildframtagning och en 776,5 keV foton (14,9 %). ^{82}Rb sönderfaller med en fysisk halveringstid om 75,5 sekunder (1,26 minuter) till stabilt ^{82}Kr .

^{82}Rb -aktiviteten som erhålls i en given eluering beror på elueringens volym, elueringens hastighet och den ^{82}Sr -aktivitet som adsorberats på generatorkolonnen. Den eluerade injicerbara lösningen av rubidium (^{82}Rb)-klorid följer specifikationerna i den amerikanska farmakopén (U.S Pharmacopoeia) inklusive dem för radionuklidrenhet (på kalibreringsdatumet: $^{82}\text{Sr} \leq 0,02 \text{ kBq/MBq av } ^{82}\text{Rb}$, $^{83}\text{Rb} \leq 0,05 \text{ kBq/MBq av } ^{82}\text{Rb}$, $^{85}\text{Sr} \leq 0,2 \text{ kBq/MBq av } ^{82}\text{Rb}$, övriga gammastrålande föroreningar $\leq 0,005 \text{ kBq/MBq av } ^{82}\text{Rb}$) och kemisk renhet (haltbestämning av tenn $\leq 1 \text{ mikrogram per ml eluat}$).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Radionuklidgenerator.

Rubidium ($^{82}\text{RbCl}$) kloridinjektionen som erhålls genom eluering av generatoren är en klar, färglös, steril, icke-pyrogen vattenlösning.

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 med positronemissionstomografi (PET). Används för att utvärdera regional myokardperfusion hos vuxna med känd eller misstänkt kranskärslsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Typiska administrerade doser av $^{82}\text{RbCl}$ varierar mellan 370 och 2220 MBq [10–60 mCi] och bör individualiseras beroende på patientens egenskaper, bildutrustning, typ av bildtagning etc.

För PET-bilder i 3D-läge är den rekommenderade aktiviteten som ska injiceras 10 MBq/kg (med en minimal dos på 740 MBq och en maximal dos på 1480 MBq). Om viktbaserad dosering inte är möjlig kan en fast dos mellan 740 MBq och 1110 MBq användas.

Lägsta möjliga dos som ger adekvat visualisering av hjärtat bör användas för att minimera strålningsexponering.

Särskilda populationer:

Äldre population

Den typiska rekommenderade administrerade aktivitetsintervallet måste följas.

Njur- och leverinsufficiens

Inga justeringar krävs för njur- och leverinsufficiens.

Pediatrisk population

Produkten rekommenderas inte till barn.

Det finns inga aktuella data i litteraturen som stöder användningen av $^{82}\text{RbCl}$ i den pediatrika populationen.

Administreringssätt

För intravenöst bruk.

Vanligen krävs injektion både under vila och belastning, i valfri ordning. Tack vare den mycket korta halveringstiden för ^{82}Rb kan det andra testet göras inom 10 minuter efter det initiala testet. I vissa laboratorier görs ett belastningstest först, och om inga perfusionsdefekter ses kan läkaren besluta att hoppa över testet i vila eftersom ischemi eller onormal perfusion vid belastning har eliminerats. Detta bestäms av ansvarig läkare utifrån dennas expertomdöme och beslut om bästa patientvård.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eluatet, den injicerbara lösningen av rubidium ($^{82}\text{RbCl}$)-klorid, ska administreras intravenöst och direkt från elueringssystemet till patienten (se avsnitt 6.6 och 12). Endast icke-pyrogen, steril, tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning med 9 mg/ml (0,9 %) ska användas för att eluera generatorn (se avsnitt 4.3 och 4.4). Natriumkloridlösningens bekräftelseetikett ska fyllas i, kontrastsigneras/verifieras av en granskare och appliceras på påsen med den tillsatsfria injicerbara natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) före användning.

Anvisningar om beredning och eluering av generatorn finns i avsnitt 12.

Information om patientförberedelser finns i avsnitt 4.4.

Bildinhämtning

Efter infusionen inleds bildinhämtningen vanligen:

- vid 70 till 90 sekunder (om LVEF > 50 %) eller
- vid 90 till 130 sekunder om LVEF < 50 %.

Bildinhämtningen pågår vanligen 3 till 8 minuter. Faktiska bildparametrar måste definieras av ansvarig läkare utifrån specifika patientkrav och/eller behov.

Om en inhämtning vid vila görs först kan en infusion med farmakologisk belastningsagent vanligen administreras inom 10 minuter efter bildinhämtningen i vila.

4.3 Kontraindikationer

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

Eluatet får inte användas om generatorns specificerade eluatgräns för strontium har överskridits (se avsnitt 4.4).

RUBY-FILL är kontraindicerat för användning med andra lösningar än tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell nytta/riskbedömning

Strålningsexponeringen måste kunna motiveras genom den troliga nyttan för varje patient. Aktiviteten som administreras ska alltid vara så låg som rimligtvis är möjlig för att erhålla den nödvändiga diagnostikinformationen. Den totala strålningsexponeringen för $^{82}\text{RbCl}$ -undersökningar är 1–2 mSv, vilket är mindre än den årliga bakgrundsstrålningen och < 10 % av en Tl-201- eller < 20 % av Tc-99m Myokardskintigrafi (MPI)-studier.

Njur- och leverinsufficiens

Nytta-riskförhållandet måste alltid övervägas noga hos patienter med samsjuklighet. På grund av den mycket korta halveringstiden och signifikanta säkerhetsmarginalen för rubidium-82 kan undersökning ske trots lever- eller njurinsufficiens om detta är kliniskt indikerat.

Pediatrisk population

Information om användning på barn finns i avsnitt 4.2 eller 5.1.

Förberedelse av patient

Tunga måltider bör undvikas 4 timmar före ett belastningstest. Eftersom farmakologisk belastning är en del av stresstestet av myokardperfusion med rubidium (^{82}Rb)-klorid, ska läkemedel som kan interferera med responsen i ett belastningstest (antiangiogena läkemedel, teofylliner) utvärderas för modifiering av läkarna, och patienten bör avstå från koffeinhaltiga livsmedel och läkemedel samt drycker i minst 12 timmar före testet. Bristande respons vid farmakologisk belastning kan bero på långverkande effekter av koffein eller långsammare koffeinnedbrytning i serum, vilket ses hos vissa individer.

Tolkning av rubidium ($^{82}\text{RbCl}$)-kloridbilder

Bedömning och tolkning av $^{82}\text{RbCl}$ -bilder får endast utföras av läkare som tack vare utbildning och erfarenhet av nuklearmedicin, nuklearkardiologi eller annan certifierad medicinsk specialitet kan utvärdera bilderna i sin helhet i kombination med patientens skick och kliniska historik.

Efter proceduren

Närkontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas i ~10–20 minuter efter proceduren och administrationen av $^{82}\text{RbCl}$.

Specifika varningar

Vid myokardavbildning med skintigrafi under belastning ska allmänna kontraindikationer och försiktighetsåtgärder som rör framkallning av farmakologisk belastning beaktas.

På grund av risken för irritation, inflammation eller skada i vävnader ska extravasation av injicerad

radioaktiv produkt undvikas.

Överdriven strålningsexponering vid underlåtelse att följa procedurer för kvalitetskontrolltester

Överdriven strålningsexponering uppstår när nivåerna av ^{82}Sr och ^{85}Sr i den injicerbara lösningen av rubidium (^{82}Rb)-klorid överskrider generatorns specificerade gränser för eluatet. För att minimera risken för oavsiktlig strålningsexponering av patienter krävs sträng efterlevnad av ett dagligt testprotokoll för eluatet. Sluta använda rubidium (^{82}Rb)-generatoren när utgångsgränserna nås (se avsnitt 6.3 och 12). En förteckning över de dagliga kvalitetskontrolltesternas resultat måste arkiveras.

Risk för hög strålningsexponering vid användning av felaktig eluent

Använd endast tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för att eluera generatoren. Tillsatser som finns i andra lösningar (särskilt kalciumjoner) kan exponera patienter för höga strålningsnivåer genom att orsaka utsöndring av stora mängder ^{82}Sr och ^{85}Sr i eluatet oavsett generatorns ålder eller tidigare bruk.

Avbryt omedelbart infusionen av patienten och sluta använda den berörda RUBY-FILL generatoren om fel eluent har använts. Utvärdera den strålningsdos patienten absorberat och övervaka strålningens effekter på kritiska organ, såsom benmärgen.

När lösningar innehållande kalciumjoner används för att eluera generatoren kan höga nivåer radioaktivitet finnas i eluatet, även vid efterföljande användning av tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

^{82}Sr - och ^{85}Sr -föroreningar kan ge upphov till bensekvestrering och efterföljande ackumulering i benvävnaden på grund av deras långa halveringstider (26 dagar för ^{82}Sr och 65 dagar för ^{85}Sr). De långsiktiga säkerhetskONSEKVENSerna av exponering för ^{82}Sr och ^{85}Sr är okända och eluatet får därför inte användas om den specifika generatorns eluatgränser har överskridits (se avsnitt 4.3).

^{82}Rb sönderfaller och försvinner inom 10 minuter, men ^{82}Sr och ^{85}Sr har längre halveringstider. Även om dessa radioaktiva isotoper endast finns i säkra, obetydliga mängder kan de utlösa den oerhört känsliga strålningsdetekteringsutrustningen vid gränspassager och säkerhetskontroller på flygplatser upp till flera veckor efter proceduren. Vi rekommenderar att läkaren utfärdar ett intyg över patientens nyligen utförda procedur till patienter som ska resa inom kort efter proceduren.

Beroende på tidpunkten då injektionen administreras kan natriummängden som ges till patienten i vissa fall överskrida 1 mmol. Detta ytterligare natrium är obetydligt, men bör beaktas för patienter på lågnatriumkost.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljöfara finns i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människor. Rubidium är allmänt förekommande i miljön och livsmedel.

Under förberedande undersökning av patienter med flera patologier utöver kranskärslssjukdom bör det faktum att rubidium är fysiologiskt likt kalium beaktas. I den mån som kaliumtransporten påverkas av dessa patologier finns en risk att rubidiumupptaget påverkas på liknande sätt.

Läkemedel som påverkar myokardiella funktioner och/eller blodflöde kan orsaka falska negativa resultat vid diagnosen av kranskärslssjukdom. I synnerhet betablockerare och kalciumantagonister sänker syreförbrukningen och påverkar därmed även perfusionen, och betablockerare hämmar ökningen av puls och blodtryck under belastning. Av denna anledning ska sjukdomar och medföljande läkemedelsbehandling beaktas vid tolkningen av resultatet av myokardperfusionsavläsningar.

Rekommendationerna för tillämpliga riktlinjer för ergometriska eller farmakologiska belastningstester ska följas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Vid administrering av radiofarmaka till en fertil kvinna är det viktigt att fastställa huruvida hon är gravid eller inte. Varje kvinna som har missat en menstruation ska antas vara gravid tills motsatsen bevisats. Om det råder osäkerhet kring huruvida hon är gravid (om kvinnan har missat en menstruation, om menstruationen är mycket oregelbunden osv.) ska alternativa tekniker där joniserande strålning inte används (om sådana finns) erbjudas till patienten.

Graviditet

Radionuklidprocedurer som utförs på gravida kvinnor innebär att även fostret utsätts för strålning. Endast livsviktiga utredningar ska därför utföras under graviditet, då den troliga nyttan vida överstiger risken för modern och barnet.

Amning

Innan radiofarmaka administreras till en ammande kvinna bör man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionuklider tills kvinnan har slutat ammat samt vilken radiofarmaka som lämpar sig bäst med tanke på utsöndringen av aktivitet i bröstmjölken. Om administrering bedöms nödvändig ska amningen avbrytas i en halv timme efter injektionen med rubidium (^{82}Rb)-klorid och utpumpad mjölk kastas.

Närkontakt med spädbarn ska begränsas under den första halvtimmen efter injektion.

Fertilitet

Inga studier av hur $^{82}\text{RbCl}$ -undersökning påverkar fertiliteten har utförts. Eftersom dosen som absorberas inte skiljer sig meningsfullt från bakgrundsstrålningen förväntas ingen väsentlig effekt på fertiliteten, och sådan har heller inte rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av hur injektion med rubidium (^{82}Rb)-klorid påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Rubidium är allmänt förekommande i miljö och livsmedel, och ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har rapporterats. På grund av strålningen som används kan mycket känsliga strålningsdetektorer i säkerhetskontroller upptäcka en nyligen utförd administrering.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av administrering av ^{82}Rb har hittills inte observerats.

Exponering för joniserande strålning är potentiellt cancerframkallande och medför risk att utveckla ärftliga defekter.

Pediatrisk population

Inga signifikanta studier av $^{82}\text{RbCl}$ har utförts på pediatrisk population. Det finns inga bevis för oacceptabla medicinska eller kliniska problem i denna population. För patienter i denna åldersgrupp

måste fördelarna med en MPI-avbildning bekräftas jämfört med de små absorberade dosvärden som beräknas för denna åldersgrupp.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Risken att en strålningsöverdos administreras är mycket liten eftersom patienter utan fara för säkerheten kan ges den maximala tillgängliga ^{82}Rb -aktiviteten i generatoren. Infusionsenhetens utformning möjliggör inte överdosering. På ett liknande sätt kommer > 50 % av USP Sr-gränsen vid kvalitetskontroll att inaktivera infusionsenheten och förhindra läkemedelsadministrering långt under den tillåtna USP-gränsen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, ATC-kod: V09GX04.

Verkningsmekanism

Rb-82 är analog med kaliumjonen (K^+) i sitt biokemiska beteende och extraheras snabbt av myokardium proportionellt till blodflödet. Rb^+ deltar i natrium/kalium (Na^+/K^+)-jonbytespumparna som finns i alla cellmembran. Det intracellulära upptaget av Rb-82 kräver att jongradient upprätthålls i cellmembranen. Rb-82-radioaktiviteten ökar i livskraftigt myokardium och speglar den intracellulära retentionen, medan spåraren snabbt försvinner från nekrotiska eller infarktpåverkade vävnader.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används vid diagnostiska undersökningar har injektion med rubidium (^{82}Rb)-klorid ingen farmakodynamisk aktivitet. De normala Rb-mängderna i serum är minst 10^8 gånger den administrerade mängden ^{82}Rb .

Det myokardiella upptaget av ^{82}Rb speglar blodflödet genom myokardium. I områden med reducerad myokardperfusion är kinetiken för ^{82}Rb annorlunda i områden med kardiell stenosis på grund av reducerat blodflöde och, därmed, $^{82}\text{RbCl}$ -leverans. Detta bekräftas även genom varierande CFR-värden (coronary flow reserve). I områden med myokardiell ärrbildning och dött myokardium sker inget upptag av Rb.

Klinisk effekt och säkerhet

I en pivotstudie med 121 patienter med misstänkt kranskärlssjukdom hade injektion med rubidium [^{82}Rb]-klorid en känslighet på 94 % (KI 95 %: 86–97 %) och en specificitet på 88 % (67–97 %) vid diagnosen av kranskärlssjukdom.

Hos patienter med en historia av tidigare hjärtinfarkt har det inte visats att avbildning med rubidium [^{82}Rb]-klorid kan användas för att bedöma den kliniska relevansen av en stenosis eller ocklusion i den infarktrelaterade artären.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för RUBY-FILL för alla grupper av den pediatriiska populationen för visualisering av myokardperfusion i diagnossyfte. (Information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering försvinner rubidium (^{82}Rb) snabbt från blodet och extraheras av myokardiell vävnad på ett analogt till kalium.

Upptag i organ

^{82}Rb i plasma korsar kapillärmembranet relativt fritt och extraheras av hälsosam eller livskraftig myokardium i proportion till blodflödet. Extraheringen av rubidium (^{82}Rb) i myokardium vid den första genomströmningen har visats vara ca 60 % i vila.

Farmakokinetiken i ^{82}Rb följer en två-kompartementmodell. I studier på människor noteras myokardiell aktivitet inom den första minuten efter injektion. Upptag observeras även i njurar, lever, mjälte och lungor.

Eliminering

^{82}Rb elimineras främst genom radioaktivt sönderfall till stabilt ^{82}Kr , som i sin tur elimineras av lungorna. Mindre mängder ^{82}Rb som inte tas upp av myokardium eller annat kaliumanalogt upptag elimineras från cirkulationen av njurarna.

Halveringstid

Eftersom den biologiska halveringstiden för rubidium är mycket lång (31–46 dagar) jämfört med den fysiska halveringstiden för ^{82}Rb på 75 sekunder, skiljer sig inte dess effektiva halveringstid från dess fysiska halveringstid.

Njur-/leverinsufficiens

Farmakokinetiska egenskaper hos patienter med njur- eller leverinsufficiens har inte beskrivits.

Pediatriisk population

De farmakokinetiska egenskaperna för injektion med rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) har inte fastställts för barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD50 för intraperitonealt administrerad ”kall” rubidiumklorid hos råttor är 1,2 g/kg ($1,2 \times 10^{12}$ pg/kg). En dos på 10 MBq/kg av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) motsvarar en massdos på 0,15 pg/kg rubidium. Säkerhetsfaktorn är därmed uppskattningsvis 10^{12} . Denna agent är inte avsedd för regelbunden eller kontinuerlig administration.

Mutagenitetsstudier och långsiktiga karcinogenstudier har inte utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolonnmatris:

Tennoxid (alfa-tenninsyra)

Elueringslösning:

Natriumklorid (0,9 %)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får injicerbar lösning av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för rubidium (^{82}Rb)-generators är 60 dagar från tillverkningsdatumet. Generators utgångsdatum anges på etiketten.

Eftersom halveringstiden för ^{82}Rb är 75 sekunder ska den injicerbara lösningen av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) som elueras från generators inte förvaras. Den ska omedelbart administreras direkt till patienten med det avsedda elueringsystemet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Radionuklidgenerator: Får ej förvaras i kyl eller frys.

Injicerbar lösning av av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) ska inte förvaras, utan administreras omedelbart.

Radiofarmaka ska förvaras enligt nationella bestämmelser om radioaktiva material.

Förvaras i originalförpackningen för att minimera överföringen av joniserande strålning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Generators är innesluten i en strålskyddande blybehållare.

Generators tillhandahålls med en ytterligare uppsättning sterila och pyrogenfria kontakter. Kontaktuppsättningen är avsedd för att ansluta generators till elueringsystemet. Hos användaren, när generators har installerats, avlägsnas de övre uppsättningarna kontakter som fästs i generators med aseptisk teknik och ersätts med den ytterligare uppsättningen. Mer specifik information finns i bruksanvisningen för Rubidium Elution System.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i den för ändamålet avsedda kliniska miljön. Mottagande, lagring, användning, överföring och destruktion är underställda gällande regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Jubilant DraxImage-generators är endast avsedd att användas med det särskilda elueringsystemet som tillhandahålls av Jubilant DraxImage. Elueringsystemet är automatiserat, har en inbyggd

doseringskalibrator och ger korrekt mätning och leverans av injicerbar lösning av av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) i ett av tre lägen: konstant aktivitet, konstant flöde eller konstant tid. Volymen som administreras är en funktion av patientens vikt och generatorns ålder. Mer specifik information om volymen som administreras finns i elueringsystemets bruksanvisning.

Var försiktig så att du inte i misstag för in luft i generatoren är elueringsystemet ansluts eller under patientinfusionen.

Om behållarens integritet i något skede äventyras när denna produkt bereds ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörer. Adekvat strålningsskydd är obligatoriskt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jubilant Pharmaceuticals, N.V.
Guldensporenpark 22, Block C
Axxess Business Park
Merelbeke
Oost-Vlaanderen
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64634.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-12-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-05

11 ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Tabellen nedan visar dosimetrikoefficienterna enligt ICRP-publikation 128 (2015) Strålningsdos till patienter från radiofarmaceutiska läkemedel.

Tabell 1 – Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)

Organ	Vuxen
Binjurar	0,00240
Benytör	0,00042
Hjärna	0,00014
Bröst	0,00019
Gallblåsevägg	0,00072
Magtarmkanalen	
Magvägg	0,00083
Tunntarmsvägg	0,00200
Tjocktarmsvägg	0,00110
(Övre tjocktarmsvägg	0,00110)
(Nedre tjocktarmsvägg	0,00110)
Hjärtvägg	0,00400
Njurar	0,00930
Lever	0,00098

Lungor	0,00260
Muskler	0,00023
Matstrupe	0,00150
Äggstockar	0,00050
Bukspottkörtel	0,00260
Röd benmärg	0,00038
Hud	0,00018
Mjälte	0,00018
Testiklar	0,00026
Tymus	0,00150
Sköldkörtel	0,00031
Urinblåsevägg	0,00018
Livmoder	0,00100
Övriga organ	0,00031
Effektiv dos (mSv MBq ⁻¹)	0,00110

Den effektiva dosen efter intravenös administrering av en aktivitet på ⁸²Rb 10 MBq/kg är 0,011 mSv/kg. För en standardpatient på 70 kg som får en injektion med en dos på 10 MBq/kg är den effektiva dosen således cirka 0,77 mSv. I detta fall är den typiska stråldosen till det kritiska organet, njuren, 6,51 mGy.

När de tröskelvärden som fastställts av elueringssystemet nås, vilket indikerar ett genombrott av Sr-82 och Sr-85 (⁸²Sr-nivå på 0,01 kBq/MBq ⁸²Rb, ⁸⁵Sr-nivå på 0,1 kBq/MBq ⁸²Rb), kan följande aktivitetsnivåer finnas i elueringsmedlet: 37 KBq Sr⁸² och 370 KBq Sr⁸⁵.

Motsvarande ytterligare effektiva doser är då:

- för Sr⁸², 0,23 mSv (absorberad dos till benytan 1,0 mGy, röd benmärg 0,88 mGy),
- för Sr⁸⁵, 0,41 mSv (absorberad dos till benytan 0,99 mGy, röd benmärg 1 mGy).

På liknande sätt, om vi beaktar närvaron av föroreningen R83 i eluatet vid den högsta nivån på 185 KBq (0,05 kBq R⁸³/MBq av ⁸²Rb), skulle den effektiva dosen vara 0,35 mSv (absorberad dos till benytan 0,53 mGy, röd benmärg 0,44 mGy).

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Precis som för alla farmaceutiska produkter – om integriteten hos generatoren eller dess tillbehör i något skede under beredningen av denna produkt äventyras ska den inte användas.

Radiofarmaka ska beredas av användaren på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Beredningsmetod

För tillförlitligt avlägsnande av luftbubblor och genomträngning av strontiumaktivitet ska generatoren spolas varje dag med 75 ml tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) (enligt anvisningarna för Rubidium Elution System för användning specifikt med RUBY-FILL generatoren).

Endast RUBY Rubidium Elution System (RbES, infusionsenheten) får användas med RUBY-FILL Rubidium Rb 82 Generator. Tillämplig operatörsmanual som levererats med infusionssystemet ska läsas för detaljerade anvisningar om installation av generatoren, dagliga kvalitetskontrollprocedurer, elueringsprocesser och patientadministrering.

Före användning med patient måste utförlig förståelse för systemets användning och prestanda erhållas och utbildning slutföras.

Infusionssystemets operatörsmanual måste läsas före eluering inleds. Ytterligare information om

eluering av generatoren följer:

- Alla slangar som används för att administrera injicerbar lösning av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$) till patienten ska vara sterila.
- Patientlinjeterminalen omfattar ett 0,22 μm sterilitetsfilter.
- Byt patientlinje tillsammans med det inbyggda sterila filtret samt nål för vare patient.
- Byt den injicerbara natriumkloridlösningen 9 mg/ml (0,9 %) och IV-lösningssuppsättningen varje dag.
- Använd den medföljande bekräftelseetiketten för saltlösning för att bekräfta att påsen med tillsatsfri injicerbar 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid ska användas, se till att den kontrasigneras/verifieras av en granskare och applicera den på den tomma sidan av påsen med tillsatsfri injicerbar 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.
- Byt alla andra linjer och kontakter vid varje generatorbyte.
- Bär vattentäta handskar under berednings- och elueringsprocesserna.
- Använd aseptiska tekniker under hela berednings- och elueringsprocesserna.
- Eluera endast med tillsatsfri, pyrogenfri, steril injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Kasta de första 75 ml av eluat varje dag. Eftersom eluatet är radioaktivt måste det hanteras enligt lämpliga säkerhets- och strålskyddsprocedurer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

Kvalitetskontroll

RUBY-FILL generatoren får endast användas med Rubidium Elution System (RbES), ett elueringssystem som konstruerats specifikt för användning med RUBY-FILL generatoren och har kapacitet för korrekt mätning och leverans av doser injicerbar lösning av rubidium klorid ($^{82}\text{RbCl}$). Före den första dagliga användningen kräver elueringssystemet att användaren utför en spolning, en kalibrering och en kvalitetskontroll för genomträngning av strontiumaktivitet:

- Spolningen består av pumpning av en exakt mängd saltlösning genom generatoren för att ta bort luftbubblor från linjen och strontiumgenomträngning från generatorkolonnen. Lösningen förs till den strålskyddande avfallsbehållaren och kan lämnas där för att sonderfalla.
- Kalibreringen består av körning av en uppmätt mängd lösning genom generatoren till en injektionsflaska i doskalibreraren för att fastställa den maximala tillgängliga aktiviteten i detta skede av generatorns liv. Informationen används av systemet vid eluering för patienter.
- Genomträngningstestet utförs på provet som skapats under kalibreringssteget. Efter 30 minuter för att medge sonderfall av ^{82}Rb analyserar systemet kalibreringsprovet och fastslår mängden ^{82}Sr och ^{85}Sr i provet.

Utför den dagliga kvalitetskontrolltestet enligt de detaljerade anvisningarna i RbES-bruksanvisningen som medföljde elueringssystemet. **Den dagliga kvalitetskontrollen måste utföras innan eluat används för patientadministrering.**

Använd endast tillsatsfri injicerbar natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) vid all eluering.

Tillsatser i andra lösningar, i synnerhet kalciumjoner som är kemiskt analoga till strontiumjoner, kan leda till att tillsatsen utbyts mot Sr^{2+} och frigörelse av väsentliga mängder ^{82}Sr och/eller ^{85}Sr i eluatet oavsett generatorns ålder eller tidigare användning. **Patienter kan utsättas för höga strålningsdoser om felaktig eluent används för att eluera generatoren. Avbryt omedelbart all infusion och upphör användning av den berörda rubidium (^{82}Rb)-generatoren. Utvärdera den strålningsdos patienten absorberat och övervaka strålningens effekter på kritiska organ, såsom benmärgen.**

Analysen av rubidium (^{82}Rb) och genomträngningen av strontium (^{82}Sr och ^{85}Sr) fastställs med en doskalibrator med jonisationskammare och utförs av användaren genom en daglig procedur som körs av elueringssystemet (RbES). Denna procedur är obligatorisk och systemet körs inte om den inte utförs. Så som anges i RbES-bruksanvisningen måste användaren utföra spolning och kalibrering minst en gång per 24 timmar (dagligen). Avsikten med dessa körningar är att avlägsna luftbubblor från

linjerna, förbereda linjerna och avlägsna eventuell genomträngning av ^{82}Sr - eller ^{85}Sr -aktivitet från generatoren. När en spolning har utförts måste en kalibrering köras för att validera aktivitetsmätningen och säkerställa att genomträngningen av strontiumaktivitet (^{82}Sr och ^{85}Sr) ligger inom en acceptabel fraktion av USP-gränserna (0,02 kBq av ^{82}Sr och 0,2 kBq av ^{85}Sr per MBq av ^{82}Rb) för den injicerbara lösningen av rubidium (^{82}Rb)-klorid. Eluat som erhållits i spolnings- eller kalibreringskörningarna får INTE användas vid patientadministration.

Körningen av RbES-kalibreringen fungerar som ett omfattande systemtest och varnar användarna när nivåer av ^{82}Sr och ^{85}Sr motsvarande 20 % (varningsgränser) eller 50 % (utgångsgränser) av USP-gränserna har nåtts. I den osannolika händelse att dessa gränser observeras hänvisas användaren till infusionsenhetens bruksanvisning för mer information. Exempel: När ^{82}Sr och ^{85}Sr upptäcks på nivåer från 20 % men mindre än 50 % av USP-gränserna (varningsgränserna) kräver RbES en ytterligare kalibreringskörning var åttonde eluering (vanligtvis motsvarande 4 patienter). Elueringssystemet startar inte om inte kalibreringskörningen upprepas. Om ^{82}Sr - och ^{85}Sr -nivåerna har nått 50 % eller mer av USP-gränserna (utgångsgränserna) låses infusionsenheten [RbES] (slutar att fungera) och tillåter då inte patientadministration. Beroende på situation kan sedan följande anvisningar A eller B gälla:

- A Sluta använda RUBY-FILL generatoren när en av följande utgångsgränser nås.
 - 60 dagar efter tillverkningsdatum, eller
 - en ^{82}Sr -nivå i eluat motsvarande 0,01 kBq/MBq ^{82}Rb , eller
 - en ^{85}Sr -nivå i eluat motsvarande 0,1 kBq/MBq ^{82}Rb .
- B. Utför ytterligare dagliga eluattester efter att någon av följande varningsgränser har upptäckts:
 - ^{82}Sr -nivån når 0,004 kBq per MBq ^{82}Rb , eller
 - ^{85}Sr -nivån når 0,04 kBq per MBq ^{82}Rb .

Följande beskriver det obligatoriska dagliga RbES-testprotokollet som ska utföras på eluatet för att fastställa analysen av rubidium (^{82}Rb) och genomträngning av strontiumaktivitet (^{82}Sr och ^{85}Sr).

Test av rubidiumnivå i eluat:

1. Doskalibratoren är automatiskt inställd på ^{82}Rb i RES-systemet.
2. Den dagliga kvalitetskontrollfunktionen börjar genom automatisk initiering av en spolning med 75 ml natriumkloridinjektion Ph. Eur. Detta eluat leds som standard till avfallsbehållaren och kasseras i slutänden. Lämpliga säkerhetsåtgärder ska vidtas eftersom eluatet innehåller radioaktivitet.
3. Efter spolningen av generatoren utförs en komplett omladdning av 12 ^{82}Rb -halveringstider (ungefär 15,2 minuter) innan nästa eluering automatiskt initieras för kalibreringssteget.
4. Systemet använder doskalibratoren för att automatiskt kvantifiera ^{82}Rb -aktiviteten i proveluatet (eftersom det är en automatiserad mätning i realtid är det inte nödvändigt att korrigera för ^{82}Rb -sönderfall).
5. Bibehåll ett kontinuerligt register över alla eluatvolym (spolning, testning, doseringsvolym), inklusive en sammanfattning av den kumulativa volymen av eluat från generatoren. Systemet genererar automatiskt uppgifterna och sparar dem för varje eluatvolym från generatoren, inklusive avfalls- och testvolym. Även totala kumulativa eluatvolym registreras och sparas under generators livstid.

Test av strontiumnivå i eluat:

6. Systemet låter provet som erhöles vid fastställandet av ^{82}Rb -aktivitet stå i 30 minuter för att medge fullständig sönderfall av ^{82}Rb .
7. Systemet mäter aktiviteten i provet för att automatiskt fastslå $^{82}\text{Sr}/^{85}\text{Sr}$ -aktiviteten.
8. Systemet fastställer automatiskt förhållandet (R) på dagen (efter kalibrering) då mätningen utförs genom förhållandet av $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ på kalibreringsdagen som anges på generatoretiketten och $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -förhållandefaktorn från $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -förhållandet baserat på generators ålder med följande ekvation:

$$R = \frac{[^{85}\text{Sr}]}{[^{82}\text{Sr}]} \quad \begin{array}{l} \text{på kalibreringsdatumet X förhållandefaktorn på dagen (efter kalibrering)} \\ \text{då mätningen utförs} \end{array}$$

9. Systemet använder en korrigeringsfaktor (F) på 0,478 för att kompensera för bidraget från ^{85}Sr vid avläsningen.

10. Systemet beräknar mängden ^{82}Sr i provet med följande ekvation:

$$^{82}\text{Sr} \text{ (kBq)} = \frac{\text{dos, kalibratoravläsning (kBq)}}{[1 + (R)(F)]}$$

Exempel: Dos, kalibratoravläsning (kBq) = 0,8
 $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$ -förhållande (R) = (1,48)
 korrigeringsfaktor (F) = 0,478

$$^{82}\text{Sr} \text{ (kBq)} = \frac{0,8}{[1 + (1,48)(0,478)]} = 0,47$$

11. Systemet avgör om ^{82}Sr i eluatet överskrider en varnings- eller utgångsgräns genom att dividera kBq av ^{82}Sr med MBq av ^{82}Rb vid eluerings slut (nedan finns ytterligare anvisningar baserat på ^{82}Sr -nivå).

Exempel: 0,47 kBq av ^{82}Sr ; 50 MBq av ^{82}Rb

$$\frac{0,47 \text{ kBq } ^{82}\text{Sr}}{50 \text{ MBq } ^{82}\text{Rb}} = 0,0094 \text{ kBq/MBq } ^{82}\text{Rb} \text{ (över varningsgränsen på 0,004 kBq/MBq; ytterligare dagliga eluattester måste utföras)}$$

12. Systemet fastställer om ^{85}Sr i eluatet överskrider en varnings- eller utgångsgräns genom att multiplicera resultatet som erhålls i steg 11 med (R) som beräknats i steg 10 (ovan).

Exempel: $0,0094 \times 1,48 = 0,014 \text{ kBq } ^{85}\text{Sr/MBq } ^{82}\text{Rb}$ (testresultatet är under varnings- och utgångsgränserna)

13. Utför de ytterligare dagliga eluattesterna vid tidpunkter som fastställts enligt dagens elueringsvolym. Systemet indikerar automatiskt när varningsnivåer har nåtts och kräver att ytterligare tester utförs enligt en frekvens som fastställs av en volym motsvarande 4 patientprocedurer.