

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

RUBY-FILL^{MD}

Générateur de rubidium Rb 82

Générateur de radionucléides, 3,7 GBq de Sr-82 par générateur

Pour élution de chlorure de rubidium Rb 82 injectable
pour voie intraveineuse

Agent radiopharmaceutique de diagnostic (imagerie myocardique)

Jubilant DraxImage Inc.
16751 TransCanada Highway,
Kirkland, Québec H9H 4J4

Date d'approbation :
le 25 juillet 2012

Dernière révision :
le 16 juin 2020

Numéro de contrôle : 237823

TABLE DES MATIÈRES

Générateur de rubidium Rb 82.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
Caractéristiques physiques	3
Irradiation externe	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	9
Considérations posologiques.....	9
Posologie	9
Administration.....	10
Acquisition et interprétation des images	10
Préparation du patient.....	11
Instructions pour la préparation et l'utilisation	11
Directives pour le contrôle de la qualité.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
Populations particulières et conditions.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	14
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	16
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	16
Substance médicamenteuse	16
Caractéristiques du produit.....	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	23

RUBY-FILL^{MD}

Générateur de rubidium Rb 82

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicaux cliniquement importants
Intraveineuse (éluat RbCl-82)	Générateur de radionucléides, 3,7 GBq de Sr-82 par générateur	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) contient du strontium-82 produit par accélérateur, adsorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté α . Fourni dans un récipient blindé, il génère une élution de chlorure de rubidium Rb 82 injectable, une solution aqueuse apyrogène stérile de RbCl-82 dans du chlorure de sodium 0,9 %, d'un pH entre 4,0 et 8,0. L'activité du RbCl-82 fournie dans une élution donnée dépend du volume, du taux d'élution et de l'activité du Sr-82 adsorbé sur la colonne du générateur. Au terme du processus d'élution, aucun éluat du générateur ne doit contenir plus de 0,02 kBq de Sr-82, pas plus de 0,2 kBq de Sr-82 par MBq de rubidium-82 contenu dans l'éluat, et pas plus de 1 μ g d'étain par ml de chlorure de rubidium Rb 82 injectable. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne contient aucun entraîneur, ni aucun agent stabilisant.

Caractéristiques physiques

Le Rb-82 se désintègre par émission de positons (95,5 %) et par capture d'électrons orbitaux (4,5 %), en produisant un rayonnement principal de deux photons d'annihilation de 511 keV (191 %), utile pour les études de détection et d'imagerie, et un photon de 776,5 keV (14,9 %). Le Rb-82, d'une demi-vie de 75,5 secondes (1,2575 min.), se désintègre en ⁸²Kr stable.



La décroissance physique du Rb-82 est illustrée par l'équation suivante :

% restant = 100 % $\times e^{-0,009 t}$ où t est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en **secondes** ; ou

% restant = 100% × e^{-0.544 t} où *t* est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en **minutes**.

Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le Rb-82 est 0,3 Gy/h/kBq (6,1 R/h/mCi) à 1 cm. La couche de demi-atténuation de faisceau étroit est de 4,1 mm de plomb (et de 3,4 cm de béton). Les facteurs de transmission de faisceau large à 511 keV pour diverses épaisseurs de plomb (Pb) sont présentés au **tableau 1**. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de Pb de 7,0 mm atténuera le rayonnement émis par un facteur de transmission d'environ 0,39.

Tableau 1. Facteurs de transmission de faisceau large à 511 keV dans le plomb

<i>mm Pb</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	30
Transmission	0,89	0,79	0,69	0,60	0,52	0,45	0,39	0,34	0,29	0,25	0,18	0,13	0,10	0,07	0,05	0,01

Du groupe de travail AAPM 108 : exigences de blindage PET et PET/CT. Phys. Méd. 2006¹

Le Sr-82 se désintègre en Rb-82 avec une demi-vie de 25,55 jours (600 heures).



Le Sr-82 est produit dans un accélérateur par la réaction du Rb-85 (p, 4n) Sr-82 et du Rb-87 (p, 6n) Sr-82, et par Mo (p, spallation). Aucun entraîneur n'a été ajouté au Sr-82. Pour rectifier la décroissance physique du Sr-82, les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après calibrage sont indiquées au tableau 2.

Tableau 2. Décroissance physique du Sr-82

Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
0*	1,000	21	0,559	41	0,321
1	0,973	22	0,543	42	0,312
2	0,946	23	0,529	43	0,304
3	0,920	24	0,514	44	0,295
4	0,895	25	0,500	45	0,287
5	0,871	26	0,486	46	0,279
6	0,847	27	0,473	47	0,272
7	0,824	28	0,460	48	0,264
8	0,801	29	0,448	49	0,257
9	0,779	30	0,435	50	0,250
10	0,758	31	0,423	51	0,243
11	0,737	32	0,412	52	0,237
12	0,717	33	0,401	53	0,230
13	0,697	34	0,390	54	0,224
14	0,678	35	0,379	55	0,218
15	0,660	36	0,369	56	0,212
16	0,642	37	0,358	57	0,206
17	0,624	38	0,349	58	0,200
18	0,607	39	0,339	59	0,195
19	0,591	40	0,330	60	0,189
20	0,574				

*Calibrage

Pour rectifier la décroissance physique du Rb-82, les fractions restantes dans tous les intervalles de 15 secondes jusqu'à 600 secondes après le calibrage sont indiquées au **tableau 3**.

Tableau 3. Décroissance physique du Rb-82

Secondes	Fraction restante	Secondes	Fraction restante	Secondes	Fraction restante
0*	1,000	210	0,145	420	0,021
15	0,871	225	0,127	435	0,018
30	0,759	240	0,110	450	0,016
45	0,662	255	0,096	465	0,014
60	0,576	270	0,084	480	0,012
75	0,502	285	0,073	495	0,011
90	0,438	300	0,064	510	0,009
105	0,381	315	0,055	525	0,008
120	0,332	330	0,048	540	0,007
135	0,290	345	0,042	555	0,006
150	0,252	360	0,037	570	0,005
165	0,220	375	0,032	585	0,005
180	0,192	390	0,028	600	0,004
195	0,167	405	0,024		

*Élution

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) produit une solution parentérale de RbCl-82 (chlorure de rubidium Rb 82injectable) pour perfusion intraveineuse.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est indiqué comme complément à la tomographie par émissions de positons (TEP) en imagerie myocardique, pour l'évaluation de la perfusion myocardique régionale chez l'adulte, afin de faciliter le diagnostic ou l'évaluation d'une coronaropathie connue ou soupçonnée.

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) doit être utilisé avec un système de perfusion spécifiquement conçu pour être utilisé avec le générateur, et permettant des mesures précises et un dosage adéquat de chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est utilisé au repos et à l'état de stress pharmacologique (hyperhémie).

L'utilisation de ce produit, ainsi que l'interprétation des images TEP cardiaques n'est prévu que pour les médecins et les institutions ayant la formation et l'expérience adéquates dans l'application et l'interprétation de ces procédures.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait à l'usage de substances réglementées radioactives chez l'homme.

Le chlorure de rubidium Rb-82 injectable ne devrait pas être administré aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

Généralités

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsque l'accès à des installations adéquates de diagnostic et de traitement est assuré.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement clinique autorisé. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, il convient de veiller à ce que le patient ne soit exposé qu'à la radiation minimale pour évaluer son état, et de minimiser l'exposition envers le personnel œuvrant dans ce domaine.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable généré à partir de RUBY-FILL^{MD} ne doit être administré qu'avec un système de perfusion adéquat, capable de satisfaire aux caractéristiques de performances décrites ci-avant (Voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**). La solution ne peut être administrée que par des professionnels de la santé qui ont une connaissance approfondie du fonctionnement et de la performance du générateur, et du système de perfusion.

Puisque l'éluat obtenu à partir du générateur est destiné à une administration intraveineuse directe, il convient d'observer rigoureusement des techniques aseptiques pour toute manipulation. Ne pas administrer l'éluat du générateur lorsqu'il y a signe de particules étrangères. Il convient de n'utiliser que du chlorure de sodium injectable, USP 0,9 % pour éluer le générateur.

Du fait que l'introduction d'air dans la colonne peut influencer les performances du générateur, il convient de prêter attention à toute introduction accidentelle d'air dans la colonne du générateur au cours de l'assemblage du système d'éluion ou pendant la perfusion du patient. Toutefois, toute mauvaise utilisation pouvant affecter les performances du générateur sera détectée au cours du test de contrôle de la qualité, qui doit être effectué quotidiennement sur le générateur, avant son utilisation.

Le chlorure de rubidium Rb-82 injectable peut contenir des traces du radionucléide parent strontium Sr-82 et de l'impureté strontium Sr-85. Certains détecteurs de radiation très sensibles peuvent détecter une radioactivité résiduelle de ces isotopes à longue demi-vie ($t_{1/2}$ de 25 et 65 jours respectivement) pendant plusieurs mois après une procédure d'imagerie de perfusion myocardique TEP au Rb-82. Bien que la détection de ces quantités résiduelles de radiation ne soit pas cliniquement significative, il convient de conseiller aux patients de consulter leur médecin si une telle situation devait se produire.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène et le pouvoir mutagène du RbCl-82.

Voir **Populations particulières, Femmes enceintes.**

Appareil cardiovasculaire

Une attention particulière s'impose pendant la perfusion car les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive peuvent présenter une augmentation transitoire du volume sanguin circulant. Ces patients doivent rester en observation pendant plusieurs heures après la perfusion au Rb-82 pour détecter d'éventuels troubles hémodynamiques retardés.

Contamination

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable a une demi-vie extrêmement courte de 1,27 minutes et se désintègre rapidement *in vivo* après la perfusion, dans les quelques minutes suivant l'administration du produit radiopharmaceutique. Aucune recommandation particulière ne s'applique pour la miction.

Appareil endocrinien et métabolisme

L'effet que pourraient causer des altérations prononcées de la glycémie, de l'insuline ou du pH (comme observées chez les patients diabétiques) sur la qualité de la TEP au Rb-82 n'a pas été analysé chez l'homme. Au cours de l'évaluation précintigraphique du patient présentant de multiples pathologies en plus d'une coronaropathie, il convient de considérer que le rubidium est physiologiquement identique au potassium. Dans la mesure où le transport du potassium est affecté par ces pathologies, il se peut que la capture du rubidium soit également altérée.

Considérations portant sur le stress pharmacologique

L'induction et l'utilisation d'un stress cardiovasculaire pharmacologique peuvent être associées à des conditions graves comme un infarctus du myocarde, une dysrythmie, une hypotension, une broncho-constriction ou des troubles cérébrovasculaires. Il convient de suivre les directives indiquées sur l'étiquette de l'agent de stress. De plus, une telle procédure doit être réalisée

exclusivement dans un contexte où sont présents du personnel suffisamment formé et expérimenté ainsi que l'équipement nécessaire.

Reproduction

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer si le chlorure de rubidium Rb 82 injectable a un effet sur la fertilité chez l'homme ou la femme (voir également *Femmes enceintes* dans **Populations particulières** ci-dessous).

Populations particulières

Femmes enceintes : aucune étude animale adéquate de reproduction n'a été réalisée pour déterminer si le RbCl-82 possède un potentiel tératogène ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. C'est la raison pour laquelle il convient de ne pas administrer le chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

Il est préférable d'effectuer les examens utilisant des produits radiopharmaceutiques, en particulier les procédures non urgentes chez la femme en âge de procréer, dans les dix jours suivant le début des menstruations.

La dose de radiation absorbée par le fœtus n'a pas été évaluée. La dose de radiation absorbée par l'utérus est évaluée à 0,6 mSv pour une dose administrée de 1 500 MBq (0,00042 mSv/MBq).

Femmes qui allaitent : l'excrétion du RbCl-82 dans le lait maternel humain n'a pas été étudiée. Puisque le lait maternel peut contenir des traces de rubidium alimentaire (non radioactif), il convient de présumer que le Rb-82 est excrété dans le lait maternel. En raison de la courte demi-vie du Rb-82 (76 s.), il semble toutefois peu probable que l'excrétion de l'agent lors de la lactation induise une exposition significative du nourrisson à la radiation. Néanmoins, la prudence est de mise lors de l'administration de chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez la femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) : l'efficacité et l'innocuité du chlorure de rubidium Rb 82 injectable pour l'indication autorisée n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans) : des patients gériatriques ont été enrôlés dans les études sur l'efficacité et l'innocuité de chlorure de rubidium Rb 82 injectable dans l'indication approuvée. Aucune limitation n'est connue pour l'utilisation clinique du chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez les patients gériatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Une revue systématique de la littérature publiée, des documentations de référence accessibles au public et des systèmes de déclaration des effets indésirables n'a révélé aucun rapport sur les effets indésirables du chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

Dans une vaste étude publiée menée dans 22 centres de TEP, aucun effet indésirable de produits radiopharmaceutiques émetteurs de positons n'a été rapporté rétrospectivement pour 33 295 doses et prospectivement pour 47 876 doses.²

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques ont été menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques de tout autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles à l'identification d'effets indésirables liés au médicament et à l'estimation de leurs taux.

Au Canada, aucun effet indésirable spécifiquement attribué au chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a été rapporté dans le cadre d'essais cliniques menés chez plus de 7 200 patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction n'a été établie avec d'autres médicaments, aliments, plantes médicinales ou tests de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie optimale de chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a pas été systématiquement étudiée. Comme pour tous les produits radiopharmaceutiques, seule la posologie la plus faible de RbCl-82 nécessaire pour obtenir une visualisation adéquate doit être utilisée. Une dose plus faible expose les patients à moins de rayonnements, conformément au principe *ALARA*. La plupart des procédures ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de RbCl-82. La posologie à utiliser doit être soigneusement individualisée et certains facteurs doivent être pris en considération comme l'âge, la taille corporelle, la pathologie anticipée, le degré et l'étendue de la visualisation requise, la/les structure(s) ou la zone à examiner, les processus pathologiques affectant le patient ainsi que l'équipement et la technique à employer.

Posologie

L'activité du chlorure de rubidium Rb-82 injectable doit être individualisée selon la taille corporelle et les systèmes d'imagerie TEP.

La dose unique type pour adulte, utilisée pour l'imagerie par caméra 3D est comprise entre 10 et 15 MBq/kg alors qu'il pourrait convenir de doubler cette activité pour des caméras 2D. **La dose unique maximale de 3700 MBq ne peut être administrée qu'à des patients entre 250 et 370 kg.** La plupart des patients ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de RbCl-82.

Une séance clinique standard de RbCl-82 consistera en deux perfusions intraveineuses : l'une au repos et l'autre dans des conditions de stress pharmacologique (pour une dose totale moyenne de 20 à 30 MBq/kg). Il convient de procéder à la scintigraphie au repos avant la scintigraphie dans des conditions de stress.

Administration

Quand la solution ou le contenant le permet, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de matières particulaires ou une coloration anormale avant que le produit soit administré.

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) doit être utilisé avec un système de perfusion spécialement conçu pour être utilisé avec le générateur et doit permettre une mesure et un dosage précis du chlorure de rubidium Rb 82 injectable, à une vitesse de 10 à 30 ml/min., pour un volume maximal par perfusion de 60 ml.

L'utilisation clinique normale de chlorure de rubidium-82 est uniquement destinée à une administration intraveineuse à l'aide d'un système de perfusion adéquat. Deux doses uniques (perfusions) sont utilisées par séance d'imagerie repos/stress. Généralement, la perfusion de repos est administrée en premier puis la seconde dose est administrée (après une période appropriée) dans des conditions de stress pharmacologique. La scintigraphie de stress est généralement initiée environ 10 minutes après la fin de la perfusion et de la scintigraphie au repos, afin de permettre une décroissance satisfaisante de l'isotope. Ces paramètres pour une séance de repos et de stress unique reflètent les conditions d'utilisation dans lesquelles ont été menés les essais portant sur la mise au point du médicament.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être administré immédiatement et directement par perfusion au patient pour une scintigraphie TEP, qui commence pendant, ou peu après la perfusion et se termine dans les 10 minutes de l'éluat, au maximum.

L'étalonnage du Rb-82 et la diffusion (*breakthrough*) du Sr-82 doivent être déterminés tous les jours d'utilisation du générateur afin de vérifier la qualité de l'éluat de RbCl-82, avant l'administration au patient (Voir **Directives pour le contrôle de la qualité**).

Acquisition et interprétation des images

La scintigraphie de perfusion myocardique TEP ne peut être réalisée que par des médecins et des institutions disposant de la formation et de l'expérience adéquates. Il convient de procéder à une

scintigraphie au repos avant une scintigraphie dans des conditions de stress. Après la perfusion, l'acquisition d'images commence généralement :

- 70 à 90 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire normale (FEVG > 50 %) ;
- 90 à 100 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire réduite (FEVG 30-50 %) ;
- 110 à 130 secondes après l'injection aux patients présentant une faible fonction ventriculaire (FEVG < 30 %) ;

Toutefois, certains protocoles peuvent demander de commencer l'acquisition d'images pendant la perfusion.

L'acquisition d'images prend généralement moins de 10 minutes. Une perfusion de dipyridamole peut commencer immédiatement après l'acquisition d'images au repos. Une seconde dose de Rb-82 peut être administrée 7 à 8 minutes après le début de la perfusion de dipyridamole.

Préparation du patient

Il convient d'éviter les repas trop copieux dans les 4 heures précédant l'examen dans des conditions de stress. Pour un examen de diagnostic, les médicaments pouvant interférer avec les réponses à l'examen dans des conditions de stress (antiangineux, théophyllines) doivent être suspendus le jour de l'examen et le patient doit s'abstenir de prendre des médicaments ou des boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant le test, comme le prescrivent les lignes directrices *ASNC*.

Instructions pour la préparation et l'utilisation

Un système de perfusion approprié destiné à être utilisé avec RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) est requis. Il convient de consulter le manuel d'utilisation applicable fourni avec le système de perfusion pour les directives détaillées sur le raccordement du générateur, la procédure de contrôle quotidien de la qualité, le processus d'élution et l'administration au patient. Avant toute utilisation sur des patients, il convient de comprendre parfaitement l'utilisation et les performances du système.

La monographie de produit de RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) et le manuel d'utilisation du système de perfusion doivent être revus avant de procéder à l'élution.

Renseignements complémentaires pour l'élution du générateur RUBY-FILL^{MD} :

- Il convient de porter des gants étanches pendant la préparation et les processus d'élution ;
- Il convient d'appliquer des techniques d'asepsie tout au long de la préparation et des processus d'élution ;
- Laisser au moins 6 minutes entre les élutions pour la régénération du Rb-82 ;

- Éluer uniquement avec du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif ;
- Jeter les premiers 50 ml d'éluat chaque jour où le générateur est élué ;
- Puisque l'éluat contient de la radioactivité, il doit être manipulé en observant les consignes de sécurité adéquates.

Directives pour le contrôle de la qualité

L'étalonnage du Rb-82 et la diffusion (*breakthrough*) du Rb-82 et du Rb-85 sont déterminés à l'aide d'un calibrateur de dose à chambre d'ionisation, et sont **réalisés par l'utilisateur par le biais d'une procédure quotidienne**. Cette procédure est obligatoire, ce qui veille à ce que le système ne démarre que si elle est exécutée. Comme l'indique le manuel d'utilisation fourni avec le système de perfusion, l'utilisateur doit procéder au rinçage et au calibrage au moins une fois toutes les 24 heures et ce, afin d'ôter toutes les bulles d'air des tubulures et de retirer tout strontium libre. Dès que le rinçage est effectué, un calibrage est obligatoire pour valider le compteur d'activité et garantir que l'activité de diffusion se trouve dans les limites acceptables. Le calibrage fait office de test approfondi du système et avertit l'utilisateur quand des niveaux de Sr-82 et de Sr-85 correspondant à 1/5 des limites *USP* sont atteints. Ce qui demande au moins un calibrage supplémentaire au cours de la journée afin de veiller au fonctionnement adéquat de la colonne et à la détection de toute diffusion prématurée. Dans ce cas improbable, l'utilisateur doit se référer au manuel d'utilisation du système de perfusion pour tout complément d'information.

NE PAS effectuer de perfusion/utiliser d'éluats issus des opérations de rinçage ou de calibrage pour l'administration au patient.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le coefficient de dose efficace (*CIPR 103*) du chlorure de rubidium Rb 82 injectable est de 7,3E-04 mSv/MBq. La dose efficace après une activité unique injectée de 1050 MBq est de 0,77 mSv. La dose efficace estimée pour la procédure repos/stress combinée est de 1,5 mSv (administration et évaluation dans des conditions de repos).

L'organe critique est le rein (4,7E-03 mSv/MBq), suivi du cœur (2,5E-03 mSv/MBq) et du poumon (1,9E-03 mSv/MBq).

Tableau 4. Estimations des doses de radiation absorbée (mSv/MBq)

Organe	Moyenne	d.s.	LI 95 % IC	LS 95 % IC
Surrénales	3,9E-04	1,3E-05	3,8E-04	3,9E-04
Cerveau	1,1E-04	1,2E-05	1,1E-04	1,2E-04
Seins	1,7E-04	3,5E-05	1,6E-04	1,9E-04
Côlon	5,8E-04	2,3E-05	5,7E-04	5,9E-04
Vésicule biliaire	5,1E-04	1,7E-05	5,0E-04	5,2E-04
Gonades	2,4E-04	1,2E-05	2,3E-04	2,4E-04
Cœur	2,5E-03	6,6E-04	2,2E-03	2,7E-03
Reins	4,7E-03	3,2E-04	4,5E-03	4,8E-03
Foie	5,6E-04	9,9E-05	5,2E-04	5,9E-04
Poumons	1,9E-03	5,9E-04	1,7E-03	2,1E-03
Muscles	1,7E-04	2,5E-05	1,6E-04	1,8E-04
Pancréas	1,6E-03	2,5E-04	1,5E-03	1,7E-03
Moelle osseuse	2,8E-04	1,3E-05	2,8E-04	2,9E-04
Cellules ostéogéniques	4,3E-04	2,6E-05	4,2E-04	4,4E-04
Peau	2,8E-04	1,8E-05	2,8E-04	2,9E-04
Intestin grêle	8,6E-04	1,0E-04	8,2E-04	9,0E-04
Rate	1,0E-03	2,6E-04	9,2E-04	1,1E-03
Estomac	9,1E-04	1,9E-04	8,4E-04	9,8E-04
Thymus	3,5E-04	1,2E-05	3,5E-04	3,6E-04
Thyroïde	7,7E-04	1,8E-04	7,0E-04	8,3E-04
Vessie	3,9E-04	3,2E-05	3,8E-04	4,1E-04
Utérus	4,2E-04	3,7E-05	4,0E-04	4,3E-04
Autres	4,2E-04	2,2E-06	4,2E-04	4,2E-04
Coefficient de dose efficace	7,3E-04	9,2E-05	7,0E-04	7,7E-04

Selon l'analyse V1.1 OLINDA/EXM de données biocinétiques de 275 organes chez 30 sujets (administration dans des conditions de repos).

SURDOSAGE

Il ne semble pas y avoir eu de cas de surdosage avec le chlorure Rb-82. Le surdosage est extrêmement improbable car les patients peuvent recevoir en toute sécurité l'activité maximale de Rb-82 disponible dans le générateur. La dose efficace à partir d'une activité injectée de 3 700 MBq est de 2,7 mSv.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Après administration intraveineuse, le Rb-82 est rapidement éliminé du sang et est extrait par le tissu myocardique d'une façon analogue au potassium. L'absorption myocardique du Rb-82 reflète le flot sanguin à travers le myocarde et est utile pour une scintigraphie qualitative d'infarctus et la détection de sténose artérielle coronaire et de son degré de gravité. Lors d'études sur des sujets humains, l'activité myocardique est observée dans la première minute de l'injection. Quand des zones d'infarctus du myocarde sont détectées par le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, elles apparaissent en l'espace de trois à huit minutes après l'injection sous forme de zones pauvres en comptes ou « froides » sur la scintigraphie myocardique. On observe également une captation au niveau du rein, du foie, de la rate et du poumon. Le Rb-82 est excrété de la circulation par le rein, dans l'urine.

Le Rb-82 dans le plasma traverse la membrane capillaire relativement librement et est extrait par un myocarde sain proportionnellement au flot sanguin. L'extraction de premier passage du Rb-82 par le myocarde a atteint environ 60 % au repos. La pharmacocinétique du Rb-82 suit un modèle à deux compartiments.

Populations particulières et conditions

Aucune donnée disponible

CONSERVATION ET STABILITÉ

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

En raison de la courte demi-vie du radionucléide Rb-82, le chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être administré immédiatement et directement par perfusion au patient pour une scintigraphie TEP, que l'on commence pendant ou peu après la perfusion et qui se termine dans les 10 minutes de l'élution, au maximum.

La durée de conservation de RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) est de 60 jours à partir de la date de calibrage. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du contenant du générateur.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) est destiné à être utilisé uniquement avec un système de perfusion approprié, correctement calibré, lui-même destiné à une utilisation avec le générateur.

Comme pour l'utilisation de tout autre produit radioactif, il convient de veiller à ce que le patient ne soit exposé qu'à la radiation minimale pour évaluer son état, et de minimiser l'exposition envers le personnel œuvrant dans ce domaine.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés par, et doivent être sous le contrôle de médecins qualifiés ayant suivi une formation spécifique et ayant l'expérience requise pour l'utilisation sécuritaire et la manipulation de radionucléides, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'autorité gouvernementale pouvant autoriser l'usage des radionucléides.

Le personnel de l'hôpital doit mesurer la quantité de radioactivité présente dans le générateur avant sa mise au rebut. Le générateur ne doit pas être mis au rebut dans des systèmes de collecte de déchets classiques. La mise au rebut du générateur doit être conforme aux conditions de la *Loi canadienne sur la sûreté et la réglementation nucléaires* de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN) pour les matériaux radioactifs autorisés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) est fourni sous forme de Sr-82 adsorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté d'une activité de 3,7 GBq de Sr-82 au moment du calibrage.

Le générateur est inséré dans un contenant blindé en plomb. Des données d'étalonnage complètes pour chaque générateur sont fournies sur l'étiquette du contenant.

Le générateur est fourni avec un ensemble additionnel de connecteurs/adaptateurs *Quick-connect/Luer* stériles et apyrogènes (i.e. un « corps » *Quick-connect*, une tige *Quick-connect* et deux adaptateurs *Luer* fixés aux connecteurs *Quick-connect*). Les connecteurs *Quick-connect* de cet ensemble sont identiques à ceux branchés au générateur. Sur le site, et une fois le générateur installé, les connecteurs *Quick-connect* branchés au générateur sont retirés suivant une technique aseptique et sont remplacés par l'ensemble de connecteurs fourni assurant ainsi la connexion entre le générateur et le perfuseur.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

Cette section ne concerne que le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, la solution médicamenteuse élue à partir de RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82).

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	chlorure de rubidium-82
Nom chimique :	chlorure de rubidium-82
Formule moléculaire :	RbCl-82
Masse moléculaire :	117 Da
Propriétés physicochimiques :	solution transparente et incolore

Caractéristiques du produit

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est une solution aqueuse apyrogène stérile de RbCl-82 dans du chlorure de sodium 0,9 % d'un pH entre 4,0 et 8,0. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est élué du générateur RUBY-FILL^{MD} qui contient du strontium-82 produit par accélérateur et adsorbé sur une colonne d'oxyde stannique hydraté α , dans un contenant blindé. L'activité du Rb-82 fournie dans une élution donnée dépend du volume, du taux d'élution et de l'activité du Sr-82 adsorbé sur la colonne. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne contient aucun vecteur ni aucun agent stabilisant.

ESSAIS CLINIQUES

Le design et les paramètres démographiques des études ainsi que les évaluations de données réalisées venant appuyer l'utilisation de RUBY-FILL^{MD} sont résumés ci-dessous et dans le tableau 5.

Tableau 5. Résumé des essais cliniques

Titre	Objectifs	Type d'étude	Sujets
Étude rétrospective de l'efficacité et de l'innocuité de l'IPM* au chlorure de rubidium [Rb-82] dans le diagnostic de coronaropathie	Évaluer la sensibilité, la spécificité et l'innocuité de l'IPM* par imagerie ⁸² Rb-TEP dans le diagnostic de coronaropathie	<ul style="list-style-type: none">• Rétrospective• Imagerie au repos et dans des conditions de stress• Angiographie comme norme de vérité• Lecture à l'aveugle	<ul style="list-style-type: none">• 116 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée• 69 % d'hommes

Analyse documentaire détaillée de la TEP au chlorure de rubidium [Rb-82] dans l'évaluation d'une perfusion myocardique chez des patients souffrant de coronaropathie existante ou présumée	Évaluer la sensibilité, la spécificité et l'innocuité de l'IPM* par imagerie ⁸² Rb-TEP dans le diagnostic de coronaropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche <i>MEDLINE</i> pour études IPM* au ⁸²Rb-TEP chez 30 patients et plus • Coronarographie comme norme de vérité 	<ul style="list-style-type: none"> • 674 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée • 70 % d'hommes
La biodistribution et la dosimétrie de l'injection de chlorure de rubidium [Rb-82] chez l'homme	Déterminer la biodistribution et la dosimétrie du Rb-82	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective • Scintigraphie thoracique et extra-thoracique • Acquisition dynamique de 15 cadres sur 10 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • 26 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée ; 4 volontaires sains • 60 % d'hommes
Étude rétrospective de l'innocuité de l'IPM* au chlorure de rubidium [Rb-82] dans le diagnostic de coronaropathie	Évaluer l'innocuité de l'IPM* au ⁸² RbCl-TEP	<ul style="list-style-type: none"> • Examen rétrospectif des données obtenues d'un registre de TEP cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> • 4143 patients consécutifs souffrant de coronaropathie connue ou présumée • 56,4 % d'hommes
Fiabilité interlecteur	Déterminer l'accord interlecteur	<ul style="list-style-type: none"> • Lecture à l'aveugle • Deux lecteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • 448 patients consécutifs souffrant de coronaropathie connue ou présumée • 46 % d'hommes

*IPM : imagerie de perfusion myocardique

Performance diagnostique – estimations de la sensibilité et de la spécificité

Une étude rétrospective a été menée chez 116 patients souffrant d'une coronaropathie connue ou soupçonnée, utilisant la coronarographie invasive comme norme de vérité. La population de patients comptait : patients présentant une coronaropathie unitronculaire, bitronculaire ou tritronculaire ; patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, d'intervention coronarienne percutanée ou de pontage coronarien ; patients avec ou sans angine ; patients avec ou sans insuffisance cardiaque congestive.

La prévalence globale de coronaropathie chez cette population de patients était de 80,2 %. L'imagerie de perfusion myocardique ⁸²Rb-TEP était sensible à 94% (IC₉₅ %, 86-97 %) et spécifique à 88 % (IC₉₅ %, 67-97 %) pour la détection de coronaropathie. Les six faux négatifs présentaient tous une coronaropathie unitronculaire. Les trois faux positifs avaient tous des *Summed Stress Score* (SSS) à la valeur seuil de 3. L'utilisation d'une valeur SSS supérieure à 3,5 a résulté en une spécificité de 100 % et une spécificité légèrement plus faible de 88 %.

Les résultats de sensibilité et de spécificité ont également été évalués, excluant les données pour les patients ayant subi des interventions répétées, les patients qui dépassaient un intervalle de temps de 90 jours (pour angiographie) et ceux pour qui une date précise d'angiographie ne

pouvait être déterminée. En l'occurrence (n = 84), la prévalence était notée à 81,0 %, la sensibilité à 93 % (IC₉₅ %, 83-97 %) et la spécificité à 81 % (IC₉₅ %, 54-95 %).

Ces résultats se situaient dans la gamme de ces données rapportées dans une analyse documentaire détaillée (voir ci-dessous).

Performance diagnostique – accord interlecteur

La concordance entre lecteurs a été évaluée à l'aide de données issues d'une étude prospective, publiée antérieurement, menée chez 448 patients présentant une coronaropathie avérée ou soupçonnée, qui avaient subi une scintigraphie de perfusion myocardique ⁸²Rb-TEP.³ Les résultats des deux lectures à l'aveugle étaient disponibles pour 415 patients.

Les deux lecteurs étaient en accord sur 126 scintigraphies ⁸²Rb-TEP positives (30 %) et sur 276 scintigraphies négatives (67 %) pour un pourcentage d'accord global de 97 % (coronaropathie = $SSS \geq 3$). Le pourcentage d'accord corrigé pour la chance était excellent et présentait un coefficient kappa de 0,93.

Quand la fiabilité interlecteur a également été comparée pour coronaropathie = $SSS > 3,5$, les deux lecteurs étaient en accord sur 112 scintigraphies ⁸²Rb-TEP positives (27 %) et sur 292 scintigraphies négatives (70 %), ce qui représente un accord global de 97 % et un coefficient kappa de 0,93.

Estimations de la dosimétrie des rayonnements

Vingt-six patients ayant une coronaropathie avérée ou soupçonnée et quatre volontaires sains ont subi deux scintigraphies au RbCl-82 au repos. À la suite d'une première perfusion de 10 MBq/kg, des images dynamiques ont été obtenues dans 15 intervalles de temps sur 10 minutes. Les organes de la région thoracique ont été mis en image chez tous les patients (paroi cardiaque, contenu cardiaque, foie, poumons, rate et estomac). À la suite d'une seconde perfusion, des organes ont été mis en image dans l'une des cinq zones extra-thoraciques : tête, cou, abdomen, bassin ou cuisse. Le nombre d'organes mis en image par patient variait de 7 à 13. Le nombre d'images par organe variait de 4 à 30. Au total, 275 courbes d'activité de l'absorption ont été générées pour 20 organes différents. Les valeurs moyennes ont été utilisées comme variables pour OLINDA/EXM V1.1. Des corrections ont été apportées aux organes creux. Des coefficients de dose efficaces ont été calculés à l'aide de pondérations et de définitions tissulaires *CIPR* 103. Les résultats sont présentés dans la section « DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS ».

Analyse documentaire

Une étude *MEDLINE* a été menée entre 1986 et 2007 en vue d'identifier les études portant sur la perfusion myocardique utilisant ⁸²Rb-TEP au repos/stress pour le diagnostic de coronaropathie. Seules les études de 30 patients et plus ont été retenues. Les études devaient avoir eu recours à la

coronographie comme norme de vérité, et devaient avoir présenté suffisamment de données pour permettre un recalcul de la sensibilité et de la spécificité.

Un seul évaluateur a analysé l'éligibilité et la qualité de l'étude ainsi que les données extraites sur l'objectif de l'étude, le plan de l'étude, la population de patients, la prévalence de coronaropathie ainsi que la sensibilité et la spécificité de l'essai d'imagerie.

Neuf études ont satisfait aux critères d'inclusion : six études prospectives⁴⁻⁹ et trois études rétrospectives^{10,11,12}. En raison de lacunes dans le plan de l'étude ou la façon d'émettre un rapport, des données de deux études rétrospectives^{10,11} ont été exclues des données regroupées.

Dans toutes les études, la norme de vérité était la coronarographie. Le nombre de lecteurs de scintigraphies au ⁸²Rb-TEP variait de 1 à 4; aucun des lecteurs n'était informé des données cliniques. Dans les études regroupées, la taille moyenne de l'échantillon était de 112 patients (plage de 31 à 202) ; 70 % étaient des hommes, dont l'âge moyen était de 60,9 ans. La prévalence moyenne de la maladie dans les études regroupées était de 69,4 % (plage de 50 à 95).

Les résultats des études individuelles sont présentés au tableau 6. Ceux des analyses regroupées sont présentés au tableau 7.

Tableau 6. Résumé des données de l'analyse documentaire

<i>Étude</i>	<i>N</i>	<i>Prévalence</i>	<i>VP</i>	<i>FN</i>	<i>VN</i>	<i>FP</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
†Gould 1986	(44)	50,0 %	(21)	(1)	(18)	(4)	95 % (75 %-100 %)	82 % (59 %-94 %)
Demer 1989	174	55,2 %	94	2	66	12	98 % (92 %-100 %)	85 % (74 %-91 %)
Go 1990	202	75,2 %	142	10	39	11	93 % (88 %-97 %)	78 % (64 %-88 %)
Stewart 1991	81	74,1 %	50	10	18	3	83 % (71 %-91 %)	86 % (63 %-96 %)
Marwick 1992	74	94,6 %	63	7	4	0	90 % (80 %-96 %)	100 % (40 %-100 %)
Grover-McKay 1992	31	51,6 %	16	0	11	4	100 % (76 %-99 %)	73 % (45 %-91 %)
Bateman 2006	112	66,1 %	64	10	38	0	86 % (76 %-93 %)	100 % (89 %-100 %)

† Ces patients sont inclus dans l'étude Demer et ne sont pas comptés deux fois dans la population regroupée.

Des analyses limitées à la ⁸²Rb-TEP ont été faites sur base de données qui excluait les 174 patients de l'étude Gould/Demer, dans la mesure où pratiquement la moitié des patients avaient subi une scintigraphie à ¹³NH₃ et non pas au ⁸²Rb. Des modèles à effets fixes et des modèles à effets aléatoires ont été utilisés. L'exclusion de l'étude Gould/Demer n'a pas eu d'impact majeur sur les estimations et les intervalles de confiance de la sensibilité et de la spécificité depuis le modèle à effets fixes. Les intervalles de confiance plus larges trouvés avec l'utilisation du modèle à effets aléatoires suggèrent, que les véritables sensibilités et spécificités pourraient avoir changé

au cours de l'étude. Dans ce cas-ci, les résultats du modèle à effets aléatoires sont généralement plus conservateurs et plus exacts.

Tableau 7. Analyses regroupées

Analyse	Modèle	N	Prévalence	Sensibilité	Spécificité
Par protocole (incluant $^{13}\text{NH}_3$ -TEP)	Effets fixes	674	69,4 %	91,7 % (88,7-93,9)	85,4 % (79,7-89,8)
Limitée à ^{82}Rb -TEP	Effets fixes	500*	74,4 %	90,1 % (86,0-93,1)	85,9 % (77,3-91,7)
Limitée à ^{82}Rb -TEP	Effets aléatoires	500*	74,4 %	90,2 % (81,9-95,0)	89,3 % (57,5-98,1)

* L'étude Gould/ Demer a été exclue puisqu'un certain nombre de patients avait subi une scintigraphie à $^{13}\text{NH}_3$ -TEP

Une analyse indépendante, publiée, des études d'imagerie de perfusion myocardique TEP¹³, y compris des études à l'ammoniaque N-13 et au Rb-82, a rapporté une sensibilité et une spécificité de 89 %.

Étude d'innocuité rétrospective

Les données d'innocuité ont été analysées à partir de patients consécutifs, ayant reçu du $^{82}\text{RbCl}$ de 2002 à 2008. La population comptait 4 143 patients avec coronaropathie connue ou soupçonnée, ayant subi des études scintigraphiques de perfusion myocardique ^{82}Rb -TEP repos/stress à l'Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa. L'âge moyen était $62,1 \pm 11,9$ ans. La population comptait 54,6 % d'hommes. L'IMC moyen était de $30,2 \pm 7,0$.

Les patients ont reçu une dose totale moyenne (\pm d.s.) de $2\,203 \pm 785$ MBq ($26,1 \pm 8,2$ MBq/kg). La dose au repos initiale moyenne était de $1\,098 \pm 393$ MBq ($13,0 \pm 4,1$ MBq/kg). La dose moyenne dans les conditions de stress était de $1\,102 \pm 398$ MBq ($13,0 \pm 4,2$ MBq/kg). Soixante-dix pourcent (70 %) des patients ont reçu une dose inférieure à 30 MBq/kg.

La pression artérielle et l'ECG ont été surveillés tout au long de la procédure.

Aucun effet indésirable associé au chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a été rapporté chez ces 4 143 patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La dose administrée en poids, étant de l'ordre du picogramme, le rubidium ne présente aucun effet pharmacodynamique. Le Rb-82 est extrait par le tissu myocardique d'une façon analogue au potassium. Voir « **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** » en Partie I.

TOXICOLOGIE

Aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec le $^{82}\text{RbCl}$. L'apport alimentaire quotidien de rubidium est typiquement de 1 à 5 mg.¹⁴ La dose de Rb-82 administrée pour la scintigraphie de perfusion myocardique TEP est de l'ordre du picogramme. La TEP au Rb-82 implique une exposition aux rayonnements inférieure à la tomographie *SPECT* au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, à la celle au Tl-201 ou à la TEP au FDG-18.

Le LD₅₀ du chlorure de rubidium «froid» administré par voie intrapéritonéale chez les rats est de 1,2 g/kg.¹⁵ L'administration chronique de chlorure de rubidium « froid » à trois générations de rats *Sprague-Dawley* n'a eu aucun effet sur la fertilité, sur la gestation ni sur le développement du fœtus.¹⁶ Aucune étude sur la fonction reproductrice chez l'animal n'a été réalisée avec du $^{82}\text{RbCl}$. Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir cancérogène, le pouvoir mutagène ou déterminer si le rubidium-82 peut affecter la fertilité chez l'homme et la femme.

RÉFÉRENCES

-
- ¹ Madsen MT, Anderson JA, Halama JR, Kleck J, Simpkin DJ, Votaw JR, Wendt RE 3rd, Williams LE, Yester MV. *AAPM Task Group 108: PET and PET/CT shielding requirements*. Med Phys. 2006 Jan;33(1):4-15. Erratum in: Med Phys. 2006 Sep;33(9):3579
 - Silberstein EB. *Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine*. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1998 Dec;39(12):2190-2
 - Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, Lok-Tin Szeto A, Aung M, Davies RA, Ruddy TD, Beanlands RS. *What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography?* J Am Coll Cardiol 2006;48:1029-39
 - Gould LK, Goldstein RA, Mullani NA, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, Berridge MS, Bolomey LA, Hartz RK, Smalling RW, Fuentes F, Nishikawa A. *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82*. J Am Coll Cardiol 1986;7:775-89
 - Demer LL, Gould LK, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, Nishikawa A, Merhige ME. *Assessment of coronary artery disease severity by PET: comparison with quantitative arteriography in 193 patients*. Circulation 1989;79:825-35
 - Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, Saha GB, Neumann DR, Underwood DA, Simpfordorfer CC. *A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease*. J Nucl Med 1990;31:1899-905
 - Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gacioch GM, Kalus M, Squicciarini S, al-Aouar ZR, Schork A, Kuhl DE. *Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease*. Am J Cardiol. 1991;67:1303-10

-
- 8 Marwick TH, Nemec JJ, Stewart WJ, Salcedo EE. *Diagnosis of coronary artery disease using exercise echocardiography and positron emission tomography: comparison and analysis of discrepant results.* J Am Soc Echocardiogr. 1992 May-Jun;5(3):231-8.
 - 9 Grover-McKay M, Ratib O, Schwaiger M, Wohlgeleit D, Araujo L, Nienaber C, Phelps M, Schelbert HR. *Detection of coronary artery disease with positron emission tomography and rubidium 82.* Am Heart J. 1992 Mar;123(3):646-52.
 - 10 Simone GL, Mullani NA, Page DA, Anderson BA Sr. *Utilization statistics and diagnostic accuracy of a nonhospital-based positron emission tomography center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82.* Am J Physiol Imaging 1992;7:203-9
 - 11 Williams BR, Mullani NA, Jansen DE, Anderson BA. *A retrospective study of the diagnostic accuracy of a community hospital-based PET center for the detection of coronary artery disease using rubidium-82.* J Nucl Med 1994;35:1586-92.
 - 12 Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. *Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT.* J Nucl Cardiol 2006;13:24-33.
 - 13 Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, Friedrich MG, Gulenchyn KY, Kiess M, Leong-Poi H, Miller RM, Nichol G, Freeman M, Bogaty P, Honos G, Hudon G, Wisenberg G, Van Berkomp J, Williams K, Yoshinaga K, Graham J; Canadian Cardiovascular Society; Canadian Association of Radiologists; Canadian Association of Nuclear Medicine; Canadian Nuclear Cardiology Society; Canadian Society of Cardiac Magnetic Resonance. *CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease--executive summary.* Can J Cardiol. 2007 Feb;23(2):107-19
 - 14 Nielsen, F. H. (1996) *Other Trace Elements. In: Present Knowledge in Nutrition* (Ziegler, E. E. and Filer, L. J. Jr., eds.), 7th ed., pp. 353-377. International Life Sciences Institute Press, Washington, DC. Available at <http://jn.nutrition.org/nutinfo/>
 - 15 Stecher PG (Ed.). *The Merck Index*, Eighth edition. Rahway, N.J.: Merck and Company, Inc., 1968.
 - 16 Meltzer HL;Lieberman KW. *Chronic ingestion of rubidium without toxicity: implications for human therapy.* Citation: Experientia 1971 Jun;27(6):672-4

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Chlorure de rubidium Rb 82 injectable

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est la solution de médication élue de RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82) à administrer au patient. Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée quand la mise sur le marché du générateur RUBY-FILL^{MD} a été autorisée au Canada. Elle s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du chlorure de rubidium Rb 82 injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est un traceur radioactif qui est utilisé dans un examen de médecine nucléaire appelé « Tomographie par émission de positons (TEP), pour vérifier si vos artères véhiculent suffisamment de sang vers votre muscle cardiaque ou si elles sont obstruées.

Les effets de ce médicament :

Le chlorure de rubidium-82 est un radio-isotope (un produit médical qui contient une faible quantité de radioactivité) qui se comporte exactement comme le potassium qui favorise la fonction de votre muscle cardiaque. Si les artères ne véhiculent pas suffisamment de sang vers votre muscle cardiaque, le chlorure de rubidium-82 ne sera pas absorbé par le muscle cardiaque. Le muscle cardiaque présentera dès lors une zone « froide » sur une image prise par le biais d'une caméra spéciale (TEP).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ce produit ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux, le rubidium-82, est une forme radioactive d'un élément contenu dans notre sang sous une forme non radioactive. On trouve du rubidium dans le café, le thé noir, les fruits, les légumes (en particulier l'asperge), la volaille et le poisson.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Il n'y a aucun ingrédient non médicamenteux important.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne doit être utilisé que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait au recours à des substances réglementées radioactives chez l'homme.

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne doit être administré chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

AVANT de recevoir le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous pensez être enceinte ;
- si vous allaitez ;
- si vous prenez une médication pour l'angine (trouble cardiaque) ou l'asthme (trouble respiratoire) ;
- si vous avez ingéré (mangé ou bu) de grandes quantités de produits contenant de la caféine (café, thé, cola ou chocolat, etc.) dans les 12 heures précédant cette procédure.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses avec le chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'ont pas été évaluées. Il

convient de ne pas consommer de boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant la procédure. Votre médecin vous indiquera également si vous devez arrêter certains de vos médicaments. Certains peuvent en effet interférer avec le test.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Il se peut qu'on vous demande de ne pas manger de repas copieux pendant les quatre heures précédant ce test et -la scintigraphie TEP. Il se peut qu'on vous demande également de ne pas boire ni manger de produits contenant de la caféine (café, thé, cola ou chocolat, etc.) dans les 12 heures précédant la procédure.

Les professionnels de la santé chargés de la procédure pourraient vous demander si vous prenez des médicaments afin de permettre aux médecins d'évaluer si un léger ajustement est nécessaire (dose unique).

La procédure habituelle et la scintigraphie TEP avec ce produit impliquent deux perfusions (doses) administrées l'une et l'autre à quelques minutes d'écart, suivies d'une scintigraphie (images prises avec une caméra spéciale) tout juste après. Le processus complet est réalisé le même jour et généralement en l'espace de quelques heures.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Aucun effet secondaire n'a été rapporté pour ce produit. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est un « traceur », ce qui signifie qu'il est administré en très faibles doses et comme tel, ne présente aucun effet anticipé ni effet secondaire connu propre, sur votre organisme. Une alimentation normale contient une quantité de plus de 1 million de fois supérieure à

la dose de rubidium qui vous sera administrée. La dose radioactive qui vous sera administrée est inférieure à celle d'un lavement baryté ou d'une tomographie (CT) du thorax.

Toutefois, si vous remarquez tout effet inhabituel dans les quelques heures qui suivent l'administration de ce traceur, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dans de rares cas, de très faibles quantités de rayonnements résiduels (à l'état de traces) peuvent rester dans votre organisme au terme de la procédure, ce qui peut activer des équipements de surveillance des rayonnements (par exemple aux passages frontaliers et aux postes de contrôle de sécurité dans les aéroports) pendant plusieurs mois après la procédure. On considère que cette infime quantité de radiation n'a pas lieu d'être source d'inquiétude ou de soucis concernant la santé. Si cela devait toutefois être le cas, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté pour le chlorure de rubidium Rb 82 injectable.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, dans le cadre du Programme Canada Vigilance, tout renseignement relatif aux effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

Par courrier affranchi :

Programme Canada Vigilance
Health Canada
AL 0701C
Ottawa, Ontario K1A 0K9

REMARQUE : pour de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, sont disponibles en communiquant avec Jubilant DraxImage Inc. au numéro 1-888-633-5343 / 514-630-7080.

Ce dépliant a été préparé par Jubilant DraxImage Inc.

Dernière révision : le 16 juin 2020