

Bijlage 17 Cardiogen informatie

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Specificaties

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

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

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

Fysische eigenschappen

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

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

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 9 mg natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclide generator.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

FR/H/0792/001/IB/001

Netherlands SmPC
21Apr23

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

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

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

Vorbereiding van de patiënten: zie rubriek 4.4.

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

Opname van de beelden

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

Voor een onderzoek van de myocardperfusie *bij rust*:

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

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

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

Cardiogen-82 radionuclide generator

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

Patiënten met een ernstige hartafwijking

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

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reactie

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

Individuele rechtvaardiging van de voordeel/risicoverhouding

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

Patiënten met hartinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Vorbereiding van de patiënt

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

Na het PET-onderzoek

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

Bijzondere waarschuwingen

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

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

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

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen op vruchtbare leeftijd

Zwangerschap moet uitgesloten worden voor de verrichting van het onderzoek.

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er werd geen vruchtbaarheidsonderzoek verricht.

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

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

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

4.8. Bijwerkingen

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

Eliminatie

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Oplossing voor elutie: natriumchloride 9 mg/ml

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

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

FR/H/0792/001/IB/001

Netherlands SmPC
21Apr23

6.3. Houdbaarheid

Generator: 42 dagen na de kalibratiedatum

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

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

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Generator: Bewaren beneden 25 °C.

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

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

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

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

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

6.5. Aard en inhoud van de buitenverpakking

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bijzondere waarschuwingen

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

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

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

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

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

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

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

Eliminatie

Het ziekenhuispersoneel moet de hoeveelheid radioactiviteit in de generator controleren voordat deze wordt afgevoerd. De generator mag niet via het gebruikelijke afvalverwerkingssysteem afgevoerd worden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

BRACCO IMAGING SPA
Via Egidio Folli, 50
20134 Milaan
ITALIË

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

RVG 130351

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

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

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

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

Cardiogen-82 radionuclide generator

Spijsverteringskanaal					
Maag	8,3 x 10 ⁻⁴	1,1 x 10 ⁻³	1,6 x 10 ⁻³	2,7 x 10 ⁻³	5,4 x 10 ⁻³
Dunne darm	2,0 x 10 ⁻³	2,6 x 10 ⁻³	4,6 x 10 ⁻³	7,7 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻²
Colon	1,1 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	4,1 x 10 ⁻³	7,8 x 10 ⁻³
Colon ascendens	1,1 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	2,5 x 10 ⁻³	4,1 x 10 ⁻³	7,9 x 10 ⁻³
Colon descendens	1,1 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	2,4 x 10 ⁻³	3,9 x 10 ⁻³	7,6 x 10 ⁻³
Hart	4,0 x 10 ⁻³	5,2 x 10 ⁻³	8,2 x 10 ⁻³	1,3 x 10 ⁻²	2,4 x 10 ⁻²
Nieren	9,3 x 10 ⁻³	1,1 x 10 ⁻²	1,6 x 10 ⁻²	2,4 x 10 ⁻²	4,3 x 10 ⁻²
Lever	9,8 x 10 ⁻⁴	1,3 x 10 ⁻³	2,0 x 10 ⁻³	3,0 x 10 ⁻³	5,8 x 10 ⁻³
Longen	2,6 x 10 ⁻³	3,8 x 10 ⁻³	5,5 x 10 ⁻³	8,5 x 10 ⁻³	1,7 x 10 ⁻²
Spiere	2,3 x 10 ⁻⁴	3,6 x 10 ⁻⁴	7,2 x 10 ⁻⁴	2,2 x 10 ⁻³	4,3 x 10 ⁻³
Slokdarm	1,5 x 10 ⁻³	2,4 x 10 ⁻³	3,7 x 10 ⁻³	8,1 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻²
Eierstokken	5,0 x 10 ⁻⁴	4,9 x 10 ⁻⁴	1,2 x 10 ⁻³	2,0 x 10 ⁻³	4,4 x 10 ⁻³
Pancreas	2,6 x 10 ⁻³	3,7 x 10 ⁻³	7,6 x 10 ⁻³	9,7 x 10 ⁻³	2,1 x 10 ⁻²
Rood beenmerg	3,8 x 10 ⁻⁴	4,6 x 10 ⁻⁴	7,8 x 10 ⁻⁴	1,5 x 10 ⁻³	3,8 x 10 ⁻³
Huid	1,8 x 10 ⁻⁴	2,3 x 10 ⁻⁴	3,7 x 10 ⁻⁴	6,1 x 10 ⁻⁴	1,2 x 10 ⁻³
Milt	1,8 x 10 ⁻⁴	3,9 x 10 ⁻⁴	2,4 x 10 ⁻³	2,8 x 10 ⁻³	3,8 x 10 ⁻³
Teelballen	2,6 x 10 ⁻⁴	3,3 x 10 ⁻⁴	5,0 x 10 ⁻⁴	7,9 x 10 ⁻⁴	1,5 x 10 ⁻³
Thymus	1,5 x 10 ⁻³	2,4 x 10 ⁻³	3,7 x 10 ⁻³	8,1 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻²
Schildklier	3,1 x 10 ⁻⁴	3,8 x 10 ⁻⁴	6,2 x 10 ⁻⁴	1,0 x 10 ⁻³	1,9 x 10 ⁻³
Blaaswand	1,8 x 10 ⁻⁴	3,9 x 10 ⁻⁴	2,4 x 10 ⁻³	2,8 x 10 ⁻³	3,8 x 10 ⁻³
Baarmoeder	1,0 x 10 ⁻³	1,1 x 10 ⁻³	1,5 x 10 ⁻²	2,3 x 10 ⁻²	4,1 x 10 ⁻²
Andere weefsels	3,1 x 10 ⁻⁴	5,0 x 10 ⁻⁴	9,3 x 10 ⁻⁴	2,1 x 10 ⁻³	4,7 x 10 ⁻³
Doeltreffende dosis per toegediende activiteitseenheid (mSv/MBq)	1,1 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	3,0 x 10 ⁻³	4,9 x 10 ⁻³	8,5 x 10 ⁻³

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

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

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

12.1 Opleiding van de gebruikers

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

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

12.2 Werkingsprincipe:

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

Voor de elutie van de generator mag er alleen een oplossing van 9 mg/ml NaCl van een kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven gebruikt worden. Het gebruik

FR/H/0792/001/IB/001

Netherlands SmPC

21Apr23

van enige andere oplossing (met name calciumhoudend, zelfs in sporenhoeveelheden, of met additieven) is absoluut verboden, want dit zou kunnen zorgen voor een aanzienlijk uitzouten van de moedernuclide ^{82}Sr die potentiële gevolgen kan hebben voor de patiënt.

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

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

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

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

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

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

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

12.4 Grenswaarden

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

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

12.5 Aanvullende controles

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

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

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

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

- Als het klinisch centrum bijvoorbeeld een dag lang minder dan 750 ml heeft geëluëerd van de generator, is er die dag geen aanvullende controle nodig.

Cardiogen-82 radionuclide generator

- Als de volgende dag het klinisch centrum 1500 ml elueert van diezelfde generator, moeten er die dag 3 controles worden uitgevoerd:
 - 1) de vereiste routinecontrole vóór de toediening aan de eerste patiënt,
 - 2) een controle na 750 ml elutie,
 - 3) een controle na 1500 ml elutie.

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

12.6 Procedure en berekeningen

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

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

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

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

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

De procedures 1 tot 11 hieronder moeten uitgevoerd worden.

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

1. Regel een activimeter voor ^{82}Rb , zoals aanbevolen door de fabrikant, of gebruik de regeling voor ^{60}Co , en deel de verkregen meting door 0,548. Lees de waarde aangegeven door het toestel in MBq (megabecquerel).
2. Elueer de generator op een aseptische manier met 50 ml van een oplossing voor injectie van 9 mg/ml natriumchloride van de kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven, en elimineer het eluaat (eerste elutie).
3. Wacht ten minste 10 minuten op de regeneratie van ^{82}Rb , elueer vervolgens de generator met behulp van 50 ml van een oplossing voor injectie met natriumchloride 9 mg/ml van de kwaliteit conform aan de farmacopee zonder onzuiverheden noch additieven met een debiet van 50 ml/minuut en vang het eluaat op in een glazen fles met een dop (gebruik geen kunststof recipiënten). Noteer de precieze duur (uu :mm :ss) van het eind van de elutieprocedure (EOE).
4. Bepaal met behulp van de activimeter de activiteit van ^{82}Rb ($A_{\text{Rb}}(t)$) en noteer het tijdstip (t) van de meting. Verbeter de afgelezen waarde, vanaf het tijdstip van het eind van de elutie, met de overeenkomstige restfractie van ^{82}Rb (zie tabel 1).

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

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

Cardiogen-82 radionuclide generator

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bijvoorbeeld:

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

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

$$\text{Gebruiksdag na de kalibratiedag: } 22$$

$$\text{Correctiefactor op 22 dagen na tabel 2: } 1,46$$

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

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

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

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

10. Bepaal het gehalte aan ^{82}Sr door de MBq van ^{82}Sr te delen door de MBq van ^{82}Rb na afloop van de elutie.

Bijvoorbeeld:

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

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

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

Cardiogen-82 radionuclide generator

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

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

Bijvoorbeeld:

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

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

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

Dagen	Correctiefactor	Dagen	Correctiefactor
0*	1,00	22	1,46
1	1,02	23	1,48
2	1,03	24	1,51
3	1,05	25	1,53
4	1,07	26	1,56
5	1,09	27	1,59
6	1,11	28	1,61
7	1,13	29	1,64
8	1,15	30	1,67
9	1,17	31	1,70
10	1,19	32	1,73
11	1,21	33	1,76
12	1,23	34	1,79
13	1,25	35	1,82
14	1,27	36	1,85
15	1,29	37	1,88
16	1,31	38	1,91
17	1,34	39	1,95
18	1,36	40	1,98
19	1,38	41	2,01
20	1,41	42	2,05
21	1,43		

* kalibratiedag

Stralingsemisssie

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

Netherlands SmPC
21Apr23

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

Tabel 3: Verzwakking van de straling door een loodafscherming

Dikte van de afscherming (Pb, cm)	Verzwakkingsfactor
0,7	0,5
2,3	10 ⁻¹
4,7	10 ⁻²
7,0	10 ⁻³
9,3	10 ⁻⁴

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

Tabel 4: Tabel van radioactief verval:

Dagen	Restfractie	Dagen	Restfractie	Dagen	Restfractie
0*	1,000	15	0,660	30	0,435
1	0,973	16	0,642	31	0,423
2	0,946	17	0,624	32	0,412
3	0,920	18	0,607	33	0,401
4	0,895	19	0,591	34	0,390
5	0,871	20	0,574	35	0,379
6	0,847	21	0,559	36	0,369
7	0,824	22	0,543	37	0,359
8	0,801	23	0,529	38	0,349
9	0,779	24	0,514	39	0,339
10	0,758	25	0,500	40	0,330
11	0,737	26	0,486	41	0,321
12	0,717	27	0,473	42	0,312
13	0,697	28	0,460		
14	0,678	29	0,448		

*Kalibratiedatum

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

Tabel 5: Tabel van radioactief verval:

Seconden	Restfractie	Seconden	Restfractie
0*	1,000	165	0,218
15	0,871	180	0,190
30	0,758	195	0,165
45	0,660	210	0,144
60	0,574	225	0,125
75	0,500	240	0,109
90	0,435	255	0,095
105	0,379	270	0,083
120	0,330	285	0,072
135	0,287	300	0,063
150	0,250		

*Tijdsverloop sinds de elutie.

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

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

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

Kalibreer het systeem elke 14 dagen opnieuw.

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

Cardiogen-82 radionuclide generator

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

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

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

CardioGen-82®

Rubidium Rb 82 Generator

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
 These highlights do not include all the information needed to use **CARDIOGEN-82** safely and effectively. See full prescribing information for **CARDIOGEN-82** at www.fda.gov/medwatch.

CARDIOGEN-82 (rubidium Rb 82 generator)
 To produce rubidium Rb 82 chloride injection, for intravenous use
 Initial U.S. Approval: 1989

WARNING: HIGH LEVEL RADIATION EXPOSURE WITH USE OF INCORRECT ELUENT AND FAILURE TO FOLLOW THE ELUATE TESTING PROTOCOL
 Please see full prescribing information for complete boxed warning

High Level Radiation Exposure with Use of Incorrect Eluent
 Using the incorrect eluent can cause high Strontium (Sr) 82 and Sr 85 breakthrough levels (5-1).

- Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator (2.5)
- Immediately stop the patient infusion and permanently discontinue the use of the affected CardioGen-82 generator if the incorrect solution is used to elute the generator (4)
- Evaluate the patient's radiation absorbed dose and monitor for the effects of radiation to critical organs such as bone marrow (2.10)

Excess Radiation Exposure with Failure to Follow the Eluate Testing Protocol
 Excess radiation exposure occurs when the levels of Sr 82 or Sr 85 in the rubidium Rb 82 chloride injection exceed limits (5.2)

- Record eluate volume, including waste and test volumes (2.5)
- Strictly adhere to the generator eluate testing protocol (2.6, 2.7)
- Stop using the generator if it reaches any of its Expiration Limits (2.8)

RECENT MAJOR CHANGES----- 10/2020
 Directions for Eluting Rubidium Rb 82 Chloride Injection (2.5)
 CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Eluate Testing Protocol (2.7)
 CardioGen-82 Dose Delivery Limit (2.9)

INDICATIONS AND USAGE-----
 CardioGen-82 is a closed system used to produce rubidium Rb 82 chloride injection for intravenous use. Rubidium Rb 82 chloride injection is a radioactive diagnostic agent indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the myocardial under rest or pharmacologic stress conditions to evaluate regional myocardial perfusion in adult patients with suspected or existing coronary artery disease. (1)

DOSEAGE AND ADMINISTRATION-----
 • Use only additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator (2.5)
 • Use CardioGen-82 only with the CardioGen-82 Infusion System Model 510 or Model 1700. (2.4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS
WARNING: HIGH LEVEL RADIATION EXPOSURE WITH USE OF INCORRECT ELUENT AND FAILURE TO FOLLOW THE ELUATE TESTING PROTOCOL
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
 2.1 Radiation Safety – Drug Handling
 2.2 Rubidium Rb 82 Chloride Injection Dosage
 2.3 Image Acquisition Guidelines
 2.4 Infusion System
 2.5 Directions for Eluting Rubidium Rb 82 Chloride Injection
 2.6 CardioGen-82 Infusion System Model 510 Eluate Testing Protocol
 2.7 CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Eluate Testing Protocol
 2.8 CardioGen-82 Expiration
 2.9 CardioGen-82 Dose Delivery Limit
3 CONTRAINDICATIONS
4 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 5.1 High Level Radiation Exposure with Use of Incorrect Eluent
 5.2 Excess Radiation Exposure with Failure to Follow the Eluate Testing Protocol
 5.3 Risks Associated with Pharmacologic Stress
 5.4 Volume Overload
 5.5 Cumulative Radiation Exposure: Long-Term Risk of Cancer
6 ADVERSE REACTIONS
 6.1 Postmarketing Experience

FULL PRESCRIBING INFORMATION
WARNING: HIGH LEVEL RADIATION EXPOSURE WITH USE OF INCORRECT ELUENT AND FAILURE TO FOLLOW THE ELUATE TESTING PROTOCOL
High Level Radiation Exposure with Use of Incorrect Eluent
 Patients are exposed to high radiation levels when the CardioGen-82 generator is eluted with the incorrect eluent due to high Sr 82 and Sr 85 breakthrough levels. See Warnings and Precautions (5.1).
 • Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator. (See Dosage and Administration (2.5))
 • Immediately stop the patient infusion and permanently discontinue the use of the affected CardioGen-82 generator if the incorrect solution is used to elute the generator. (See Contraindications (4)).
 • Evaluate the patient's radiation absorbed dose and monitor for the effects of radiation to critical organs such as bone marrow. (See Dosage and Administration (2.10))
Excess Radiation Exposure with Failure to Follow the Eluate Testing Protocol
 Excess radiation exposure occurs when the levels of Sr 82 or Sr 85 in the rubidium Rb 82 chloride injection exceed specified limits. (See Warnings and Precautions (5.2))
 • Record each generator eluate volume, including waste and test volumes, and keep a record of the cumulative eluate volume. (See Dosage and Administration (2.5))
 • Strictly adhere to the generator eluate testing protocol, to minimize the risk of excess radiation exposure, including daily testing and additional testing at Alert Limits. (See Dosage and Administration (2.6, 2.7))
 • Stop using the generator if it reaches any of its Expiration Limits.
 o An eluate Sr 82 level of 0.01 µCi/mL Rb 82, or
 o An eluate Sr 85 level of 0.1 µCi/mL Rb 82. (See Dosage and Administration (2.8))

INDICATIONS AND USAGE

CardioGen-82 is a closed system used to produce rubidium Rb 82 chloride injection for intravenous administration. Rubidium Rb 82 chloride injection is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the myocardium under rest or pharmacologic stress conditions to evaluate regional myocardial perfusion in adult patients with suspected or existing coronary artery disease.

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Radiation Safety - Drug Handling

- Rubidium Rb 82 is a radioactive drug and should be handled with appropriate safety measures to minimize radiation exposure during administration. (See Warnings and Precautions (5.5))
- Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator. (See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1))
- Limit the use of radiopharmaceuticals to physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides.
- Wear waterproof gloves and effective shielding when handling rubidium Rb 82 chloride injection and the infusion system.
- Observe aseptic techniques in all drug handling, including rubidium Rb 82 chloride injection and the infusion system.
- Visually inspect the drug for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Do not administer eluate from the generator if there is any evidence of foreign matter.

2.2 Rubidium Rb 82 Chloride Injection Dosage

The recommended adult single dose of rubidium Rb 82 chloride injection per rest or stress component of a PET myocardial perfusion imaging (MPI) procedure is 1,480 MBq (40 mCi) with a range of 1,110 MBq to 2,220 MBq (30 mCi to 60 mCi).

- Do not exceed a single dose of 2,220 MBq (60 mCi).
- Use the lowest dose necessary, consistent with the goal of as low as reasonably achievable (ALARA), to obtain adequate cardiac visualization.
- The choice of dosage and infusion rate should be made at the discretion of the physician performing the Rb 82 PET myocardial perfusion imaging scan, based on his/her consideration of multiple factors, including patient body mass, and the imaging equipment and acquisition methodology used to perform the procedure. For example, 3D image acquisition may require doses at the lower end of the recommended range, compared to 2D imaging.
- Administer the single dose at 50 mL/minute, or at 20 mL/minute (CardioGen-82 Infusion System Model 1700 only), through a catheter inserted into a large peripheral vein; do not exceed a total infusion volume of 100 mL.
- Instruct patients to void as soon as a study is completed and as often as possible thereafter for at least one hour.
- The maximum available activity (delivery limit) will decrease as the generator ages. (See Dosage and Administration (2.9)).

2.3 Image Acquisition Guidelines

Administer two separate single doses to complete rest and stress myocardial perfusion imaging as follows:
 For Rest Imaging:
 • Administer a single ("rest") rubidium Rb 82 chloride dose;
 • Start imaging 60 to 90 seconds after completion of the infusion of the rest dose, and acquire images for 5 minutes.
 For Stress Imaging:
 • Administer a pharmacologic stress agent in accordance with its prescribing information;
 • Administer the pharmacologic stress agent, administer the second dose of Rb 82 at the time interval according to the prescribing information of the pharmacologic stress agent;
 • Start imaging 60 to 90 seconds after completion of the stress Rb 82 chloride dose infusion, and acquire images for 5 minutes.

For Both Rest and Stress Imaging:
 • If a longer circulation time is anticipated (e.g., in a patient with severe left ventricular dysfunction), start imaging 120 seconds after the rest dose.
 • Acquisition may be started immediately post-injection if dynamic imaging is needed.

2.4 Infusion System

Use CardioGen-82 only with the CardioGen-82 Infusion System Model 510 or the CardioGen-82 Infusion System Model 1700, which are specifically designed for use with the generator and capable of accurate measurement and delivery of doses of rubidium Rb 82 chloride injection.

- If using the CardioGen-82 Infusion System Model 510, refer to the Eluate Testing Protocol in Section 2.6. (See Dosage and Administration (2.7)).
- Follow instructions in the CardioGen-82 Infusion System Model 510 or Model 1700 Operator's Manual for the set up and intravenous infusion of rubidium Rb 82 chloride injection doses(1,2)
- The generator, when used with either infusion system, provides ± 10% accuracy for rubidium Rb 82 chloride injection between doses of 1,110 MBq to 2,220 MBq (30 mCi to 60 mCi).

2.5 Directions for Eluting Rubidium Rb 82 Chloride Injection

- Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator. (See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)).
- Prepare the 0.9% Sodium Chloride Injection USP for use with the Saline Bag.
- Prepare the intravenous port in accordance with the DOSAGE AND ADMINISTRATION section of the approved prescribing information of the 0.9% Sodium Chloride Injection USP.
- The intravenous administration port of the sodium chloride container must be penetrated only one time.
- Strap the saline bag provided with the CardioGen-82 infusion system on the additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP container and install on the CardioGen-82 Infusion System.
- Once the container port closure is penetrated, it should remain installed on the CardioGen-82 Infusion System for its entire period of use.
- Allow at least 10 minutes between elutions for regeneration of Rb 82.
- If the CardioGen-82 Infusion System Model 510 is used, discard the first 50 mL eluate each day the generator is eluted, and employ proper safety precautions since the eluate contains radioactivity. If the CardioGen-82 Infusion System Model 1700 is used, the system will automatically discard the first 50 mL of eluate each day the generator is eluted.
- If the CardioGen-82 Infusion System Model 510 is used, maintain an on-going record of all eluate volumes (washing, testing, dosing volumes) including a summary of the cumulative volume of eluate from the generator. If the CardioGen-82 Infusion System Model 1700 is used, the system software automatically records and saves all eluate volumes (all flushing, Quality Control (QC) testing, and patient infusions), representing the cumulative volume of eluate each day the generator is eluted.

2.6 CardioGen-82 Infusion System Model 510 Eluate Testing Protocol

Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP for all elutions. (See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)).

Observe aseptic technique throughout.

Follow all instructions in the CardioGen-82 Infusion System Model 510 Operator's Manual for performing all eluate testing as described. Before administering rubidium Rb 82 chloride injection to the first patient each day, perform the following testing:

- Strontium Alert Limits and Mandatory Eluate Testing:
 o Use an ionization chamber-type dose calibrator for eluate testing.
 o Daily, before administering rubidium Rb 82 chloride injection to any patient, perform an eluate testing to determine Rb 82, Sr 82, and Sr 85 levels.
 o Perform additional daily eluate tests after detecting any of the following Alert Limits:
 o 14 L total eluate volume has passed through the generator column, or
 o Sr 85 level reaches 0.002 µCi per mCi Rb 82, or
 o Sr 85 level reaches 0.02 µCi per mCi Rb 82.
 o For example, if an Alert Limit were reached and the clinical site eluted less than 750 mL from the generator during the day, then no additional eluate tests would be performed that day.
- o If the same clinical site the next day eluted 1,500 mL from the generator, then the site would have performed three tests that day: 1) the required daily test that precedes any patient dosing, 2) a test at the 750 mL elution point, and 3) a test at the 1,500 mL elution points.
- o If a generator's Alert Limit is reached, the clinical site performs the additional daily tests (at intervals of 750 mL) each subsequent day the generator is used. The additional tests are necessary to promptly detect excessive Sr 82 and/or Sr 85 in eluates.

Rubidium Eluate Level Testing:

1. Set a dose calibrator for Rb 82 as recommended by the manufacturer or use the Co-60 setting and divide the reading obtained by 0.548. Obtain the reading from the instrument.
2. Elute the generator with 50 mL of Saline. Chloride Injection USP and discard the eluate (first elution).
3. Allow at least 10 minutes for the eluate to stoppage in the syringe. Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
4. 50 mL into and collect the eluate in a stoppered glass vial (plastic containers are not suitable). Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
5. Using the dose calibrator, determine the activity of Rb 82 and note the time of the reading. Correct the reading for decay to the E.O.E. using the appropriate decay factor for Rb 82 (see Table 1). Note: If the reading is taken 2 ½ minutes after end of elution, multiply the dose calibrator reading by 4 to correct for decay.

Strontium Eluate Level Testing:
 5. Using the sample obtained for the Rb 82 activity determination, allow the sample to stand for at least one hour to allow for the complete decay of Rb 82.
 6. Measure the activity of the sample in a dose calibrator at the setting recommended by the manufacturer for Rb 82 and/or Sr 82. As an alternative, use the Co-60 setting and the reading obtained divided by 0.548. **Set the instrument to read in microcuries and record in the display.**
 7. Calculate the ratio (R) of Sr 85/Sr 82 on the day (postcalibration) of the measurement using the ratio of Sr 85/Sr 82 on the day of calibration provided on the generator label and the Sr 85/Sr 82 Ratio Factor from Table 2. Determine R using the following equation:

$$R = \frac{[Sr\ 85]}{[Sr\ 82]} \times \text{calibration date X Ratio Factor on the day (post calibration) of measurement}$$

8. Use a correction factor (F) of 0.478 to compensate for the contribution of Sr 85 to the reading.
9. Calculate the amount of Sr 82 in the sample using the following equation:

$$Sr\ 82\ (\mu Ci) = \frac{[Sr\ 82]}{\text{dose calibration reading } (\mu Ci)} \times (1 + (R) \cdot F)$$

Example: dose calibrator reading (µCi) = 0.8; Sr85/Sr82 ratio (R) = 1.48; correction factor (F) = 0.478.

$$Sr\ 82\ (\mu Ci) = \frac{0.8}{\text{dose calibration reading } (\mu Ci)} \times (1 + (1.48) \cdot 0.478)$$

10. Determine if Sr 82 in the eluate exceeds an Alert or Expiration Limit by multiplying the result obtained in step 10 by (R) of Rb 82 at End of Elution (see below for further instructions based on the Sr 82 level)
 Example: 0.47 µCi or Sr 82: 50 mCi of Rb 82 E.O.E.
 0.47 µCi Sr 82 _____ = 0.0094 µCi/mCi Rb 82 (is above Alert Limit of 0.002; additional daily eluate testing must be performed)

11. Determine if Sr 85 in the eluate exceeds an Alert or Expiration Limit by multiplying the result obtained in step 10 by (R) as calculated in step 7 (above).
 Example: 0.0094 x 1.48 = 0.014 µCi Sr 85/mCi Rb 82 (test result is below Alert and Expiration Limits)

Use Table 1 to calculate the decay factor for Rb 82; step 4 (above).

TABLE 1		
Physical Decay Chart: Rb 82 half-life 75 seconds		
Seconds	Fraction Remaining	Fraction Remaining
0*	1.000	0.218
15	0.871	0.190
30	0.758	0.165
45	0.660	0.144
60	0.574	0.125
75	0.500	0.109
90	0.435	0.095
105	0.379	0.083
120	0.330	0.072
135	0.287	0.063
150	0.250	

*Elution time

Use Table 2 to calculate the ratio (R) of Sr 85/Sr 82; step 7 (above).

TABLE 2		
Sr 85/Sr 82 Ratio Chart (Sr 85 T½ = 65 days, Sr 82 T½ = 25 days)		
Days	Ratio Factor	Days
0*	1.00	15
1	1.02	16
2	1.03	17
3	1.05	18
4	1.07	19
5	1.09	20
6	1.11	21
7	1.13	22
8	1.15	23
9	1.17	24
10	1.19	25
11	1.21	26
12	1.23	27
13	1.25	28
14	1.27	29

*Day of calibration

2.7 CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Eluate Testing Protocol

Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP for all elutions. (See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)).

Observe aseptic technique throughout.

Follow all instructions in the CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Operator's Manual for performing all eluate testing as described. Before administering rubidium Rb 82 chloride injection to the first patient each day, perform the following testing:

- Strontium Alert Limits and Mandatory Eluate Testing:
 o Use an ionization chamber-type dose calibrator for eluate testing.
 o Daily, before administering rubidium Rb 82 chloride injection to any patient, perform an eluate testing to determine Rb 82, Sr 82, and Sr 85 levels.
 o Perform additional daily eluate tests after detecting any of the following Alert Limits:
 o 14 L total eluate volume has passed through the generator column, or
 o Sr 85 level reaches 0.002 µCi per mCi Rb 82, or
 o Sr 85 level reaches 0.02 µCi per mCi Rb 82.
 o For example, if an Alert Limit were reached and the clinical site eluted less than 750 mL from the generator during the day, then no additional eluate tests would be performed that day.
- o If the same clinical site the next day eluted 1,500 mL from the generator, then the site would have performed three tests that day: 1) the required daily test that precedes any patient dosing, 2) a test at the 750 mL elution point, and 3) a test at the 1,500 mL elution points.
- o If a generator's Alert Limit is reached, the clinical site performs the additional daily tests (at intervals of 750 mL) each subsequent day the generator is used. The additional tests are necessary to promptly detect excessive Sr 82 and/or Sr 85 in eluates.

Rubidium Eluate Level Testing:

1. Set a dose calibrator for Rb 82 as recommended by the manufacturer or use the Co-60 setting and divide the reading obtained by 0.548. Obtain the reading from the instrument.
2. Elute the generator with 50 mL of Saline. Chloride Injection USP and discard the eluate (first elution).
3. Allow at least 10 minutes for the eluate to stoppage in the syringe. Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
4. 50 mL into and collect the eluate in a stoppered glass vial (plastic containers are not suitable). Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
5. Using the dose calibrator, determine the activity of Rb 82 and note the time of the reading. Correct the reading for decay to the E.O.E. using the appropriate decay factor for Rb 82 (see Table 1). Note: If the reading is taken 2 ½ minutes after end of elution, multiply the dose calibrator reading by 4 to correct for decay.

Strontium Eluate Level Testing:
 5. Using the sample obtained for the Rb 82 activity determination, allow the sample to stand for at least one hour to allow for the complete decay of Rb 82.
 6. Measure the activity of the sample in a dose calibrator at the setting recommended by the manufacturer for Rb 82 and/or Sr 82. As an alternative, use the Co-60 setting and the reading obtained divided by 0.548. **Set the instrument to read in microcuries and record in the display.**
 7. Calculate the ratio (R) of Sr 85/Sr 82 on the day (postcalibration) of the measurement using the ratio of Sr 85/Sr 82 on the day of calibration provided on the generator label and the Sr 85/Sr 82 Ratio Factor from Table 2. Determine R using the following equation:

$$R = \frac{[Sr\ 85]}{[Sr\ 82]} \times \text{calibration date X Ratio Factor on the day (post calibration) of measurement}$$

8. Use a correction factor (F) of 0.478 to compensate for the contribution of Sr 85 to the reading.
9. Calculate the amount of Sr 82 in the sample using the following equation:

$$Sr\ 82\ (\mu Ci) = \frac{[Sr\ 82]}{\text{dose calibration reading } (\mu Ci)} \times (1 + (R) \cdot F)$$

Example: dose calibrator reading (µCi) = 0.8; Sr85/Sr82 ratio (R) = 1.48; correction factor (F) = 0.478.

$$Sr\ 82\ (\mu Ci) = \frac{0.8}{\text{dose calibration reading } (\mu Ci)} \times (1 + (1.48) \cdot 0.478)$$

$$Sr\ 82\ (\mu Ci) = \frac{0.8}{[1 + (1.48)(0.478)]} = 0.47$$

10. Determine if Sr 82 in the eluate exceeds an Alert or Expiration Limit by multiplying the result obtained in step 10 by (R) of Rb 82 at End of Elution (see below for further instructions based on the Sr 82 level)

Example: 0.47 µCi or Sr 82: 50 mCi of Rb 82 E.O.E.
 0.47 µCi Sr 82 _____ = 0.0094 µCi/mCi Rb 82 (is above Alert Limit of 0.002; additional daily eluate testing must be performed)

11. Determine if Sr 85 in the eluate exceeds an Alert or Expiration Limit by multiplying the result obtained in step 10 by (R) as calculated in step 7 (above).
 Example: 0.0094 x 1.48 = 0.014 µCi Sr 85/mCi Rb 82 (test result is below Alert and Expiration Limits)

Use Table 1 to calculate the decay factor for Rb 82; step 4 (above).

TABLE 1		
Physical Decay Chart: Rb 82 half-life 75 seconds		
Seconds	Fraction Remaining	Fraction Remaining
0*	1.000	0.218
15	0.871	0.190
30	0.758	0.165
45	0.660	0.144
60	0.574	0.125
75	0.500	0.109
90	0.435	0.095
105	0.379	0.083
120	0.330	0.072
135	0.287	0.063
150	0.250	

*Elution time

Use Table 2 to calculate the ratio (R) of Sr 85/Sr 82; step 7 (above).

TABLE 2		
Sr 85/Sr 82 Ratio Chart (Sr 85 T½ = 65 days, Sr 82 T½ = 25 days)		
Days	Ratio Factor	Days
0*	1.00	15
1	1.02	16
2	1.03	17
3	1.05	18
4	1.07	19
5	1.09	20
6	1.11	21
7	1.13	22
8	1.15	23
9	1.17	24
10	1.19	25
11	1.21	26
12	1.23	27
13	1.25	28
14	1.27	29

*Day of calibration

2.7 CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Eluate Testing Protocol

Use only additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP for all elutions. (See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)).

Observe aseptic technique throughout.

Follow all instructions in the CardioGen-82 Infusion System Model 1700 Operator's Manual for performing all eluate testing as described. Before administering rubidium Rb 82 chloride injection to the first patient each day, perform the following testing:

- Strontium Alert Limits and Mandatory Eluate Testing:
 o Use an ionization chamber-type dose calibrator for eluate testing.
 o Daily, before administering rubidium Rb 82 chloride injection to any patient, perform an eluate testing to determine Rb 82, Sr 82, and Sr 85 levels.
 o Perform additional daily eluate tests after detecting any of the following Alert Limits:
 o 14 L total eluate volume has passed through the generator column, or
 o Sr 85 level reaches 0.002 µCi per mCi Rb 82, or
 o Sr 85 level reaches 0.02 µCi per mCi Rb 82.
 o For example, if an Alert Limit were reached and the clinical site eluted less than 750 mL from the generator during the day, then no additional eluate tests would be performed that day.
- o If the same clinical site the next day eluted 1,500 mL from the generator, then the site would have performed three tests that day: 1) the required daily test that precedes any patient dosing, 2) a test at the 750 mL elution point, and 3) a test at the 1,500 mL elution points.
- o If a generator's Alert Limit is reached, the clinical site performs the additional daily tests (at intervals of 750 mL) each subsequent day the generator is used. The additional tests are necessary to promptly detect excessive Sr 82 and/or Sr 85 in eluates.

Rubidium Eluate Level Testing:

1. Set a dose calibrator for Rb 82 as recommended by the manufacturer or use the Co-60 setting and divide the reading obtained by 0.548. Obtain the reading from the instrument.
2. Elute the generator with 50 mL of Saline. Chloride Injection USP and discard the eluate (first elution).
3. Allow at least 10 minutes for the eluate to stoppage in the syringe. Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
4. 50 mL into and collect the eluate in a stoppered glass vial (plastic containers are not suitable). Note the exact time of end of elution (E.O.E.).
5. Using the dose calibrator, determine the activity of Rb 82 and note the time of the reading. Correct the reading for decay to the E.O.E. using the appropriate decay factor for Rb 82 (see Table 1). Note: If the reading is taken 2 ½ minutes after end of

Immediately stop the patient infusion and discontinue use of the affected CardioGen-82 generator if the incorrect eluent is used and evaluate the patient's radiation absorbed dose and monitor for the effects of radiation to critical organs such as bone marrow. When solutions containing calcium ions are used to elute the generator, high levels of radioactivity are present in any subsequent eluate, even with the use of additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP. *[See Boxed Warning, Dosage and Administration (2.10) and Contraindications (4)].*

5.2 Excess Radiation Exposure with Failure to Follow Eluate Testing Protocol
 Excess radiation exposure occurs when the Sr 82 and Sr 85 levels in rubidium Rb 82 chloride injections exceed the specified generator eluate limits. Strictly adhere to the eluate testing protocol to minimize radiation exposure to the patient. Stop using the rubidium generator when the expiration limits are reached. *[See Dosage and Administration (2.6, 2.7) and (2.8)].*

5.3 Risk Associated with Pharmacologic Stress
 Pharmacologic induction of cardiovascular stress may be associated with serious adverse reactions such as myocardial infarction, arrhythmia, hypotension, bronchoconstriction, and cerebrovascular events. Perform pharmacologic stress testing in accordance with the pharmacologic stress agents prescribing information and only in the setting where cardiac resuscitation equipment and trained staff are readily available.

5.4 Volume Overload
 Patients with congestive heart failure or the elderly may experience a transitory increase in circulatory volume load.

5.5 Cumulative Radiation Exposure - Long-Term Risk of Cancer
 Rubidium Rb 82 chloride injection, similar to other radiopharmaceuticals, contributes to a patient's overall long-term cumulative radiation exposure. Long-term cumulative radiation exposure is associated with an increased risk of cancer. Use the lowest dose of rubidium Rb 82 chloride injection necessary for imaging and ensure safe handling to protect the patient and health care worker. *[See Dosage and Administration (2.1) and (2.2)].* Encourage patients to void as soon as a study is completed and as often as possible thereafter for at least one hour.

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Postmarketing Experience
 The following serious adverse reactions have been identified during postapproval use of CardioGen-82. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Radiation Exposure
 High level radiation exposure to the bone marrow has occurred in some patients due to Sr 82 and Sr 85 breakthrough in the eluate when an incorrect solution was used to elute the rubidium Rb 82 generator. *[See Boxed Warning and Warnings (5.1)].*
 Excess radiation exposure has occurred in some patients who received rubidium Rb 82 chloride injections at clinical sites where generator eluate testing appeared insufficient. *[See Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2), and Dosage and Administration (2.6 or 2.7)].*

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy
 Risk Summary
 There are no data available on the use of rubidium Rb 82 chloride in pregnant women. Animal reproductive studies have not been conducted with rubidium Rb 82 chloride injection. However, all radiopharmaceuticals have the potential to cause fetal harm depending on the fetal stage of development and the magnitude of the radiation dose. If considering rubidium Rb 82 chloride injection administration to a pregnant woman, inform the patient about the potential for adverse pregnancy outcomes based on the radiation dose from rubidium Rb 82 and the gestational timing of exposure. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation
 Risk Summary
 There is no information regarding the presence of Rb 82 chloride in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Due to the short half-life of rubidium Rb 82 (75 seconds), exposure of a breastfed infant through breast milk can be minimized by temporary discontinuation of breastfeeding. *[See Clinical Considerations].* The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Rb 82 chloride injection, any potential adverse effects on the breastfed child from Rb 82 or from the underlying maternal condition.

8.3 Minimizing Exposure
 Clinical Considerations
 Exposure to Rb 82 chloride through breast milk can be minimized if breastfeeding is discontinued when Rb 82 chloride injection is administered. Do not resume breastfeeding until at least one hour after completion of rubidium Rb 82 chloride injection infusion.

8.4 Pediatric Use
 Rubidium Rb 82 chloride injection safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use
 In elderly patients with a clinically important decrease in cardiac function, lengthen the delay between infusion and image acquisition. *[See Dosage and Administration (2.3)].* Observe for the possibility of fluid overload. *[See Warnings and Precautions (5.4)].*

8.6 Renal Impairment
 Reductions in renal function are not anticipated to alter clearance of rubidium Rb 82 chloride injection because Rb 82 decays to stable Kr-82 with a half-life of 75 seconds and Kr-82 is exhaled through the lungs.

8.7 Hepatic Impairment
 Reductions in hepatic function are not anticipated to alter clearance of rubidium Rb 82 chloride injection.

11 DESCRIPTION
 CardioGen-82 contains accelerator-produced Sr 82 adsorbed on stannic oxide in a lead-shielded column and provides a means for obtaining sterile nonpyrogenic solutions of rubidium Rb 82 chloride injection. The chemical form of Rb 82 is ⁸²RbClO₄. The amount (millicuries) of Rb 82 obtained in each elution will depend on the potency of the generator. When eluted at a rate of 50 mL/minute, each generator eluate at the end of elution should not contain more than 0.02 microcurie of Sr 82 and not more than 0.2 microcurie of Sr 85 per millicurie of rubidium Rb 82 chloride injection, and not more than 1 microgram of tin per mL of eluate.

11.2 Physical Characteristics
 Rb 82 decays by positron emission and associated gamma emission with a physical half-life of 75 seconds.⁴ Table 5 shows the annihilation photons released following positron emission which are useful for detection and imaging studies.

The decay modes of Rb 82 are: 95.5% by positron emission, resulting in the production of annihilation radiation, i.e., two 511 keV gamma rays; and 4.5% by electron capture, resulting in the emission of "prompt" gamma rays of predominantly 776.5 keV. Both decay modes lead directly to the formation of stable Kr-82.⁴

TABLE 5 Principal Radiation Emission Data

Radiation	Mean Percent Per Disintegration	Mean Energy (keV)
Annihilation photons (2)	191.01	511 (each)
Gamma rays	13-15	776.5

The specific gamma ray constant for Rb 82 is 6.1 R/hour-millicurie at 1 centimeter. The first half-value layer is 0.7 centimeter of lead (Pb). Table 6 shows a range of values for the relative attenuation of the radiation emitted by this radionuclide that results from interposition of various thicknesses of lead.⁵ For example, the use of a 7.0 centimeter thickness of Pb will attenuate the radiation emitted by a factor of about 1,000.

TABLE 6 Radiation Attenuation by Lead Shielding

Shield Thickness (Pb) cm	Attenuation Factor
0.7	0.5
2.3	10 ¹
4.7	10 ²
7.0	10 ³
9.3	10 ⁴

4. Strontium Level Test and Dose Constancy:
 a. The infusion system will elute the generator with 50 mL of additive-free 0.9% Sodium Chloride Injection USP at a rate of 50 mL/min into the stoppered vial (which is specifically provided for use with the CardioGen-82 Infusion System Model 1700).
 b. The Sr detector measures the Rb 82 and strontium in the 50 mL elution.
 c. The infusion system software will automatically calculate the Sr 82 and Sr 85 levels on the day (post calibration) of the measurement using the ratio of Sr 85/Sr 82 on the day of calibration provided on the generator label, and using the full exponential decay calculation for each, accounting for the generator's age.
 d. Using the Rb 82 and strontium measurements, the infusion system software will automatically calculate µCi Sr 82/mCi Rb 82 and µCi Sr 85/mCi Rb 82. The GUI will automatically indicate if the results exceed Alert or Expiration Limits.

5. Constancy Check of the Sr detector: The infusion system GUI will prompt the user to perform the constancy check of the Sr detector.
 a. Place the external constancy source in the detector well of the infusion system.
 b. The infusion system software will automatically calculate the constancy of the Sr detector versus the external constancy source when instructed.

2.8 CardioGen-82 Expiration
 If using the CardioGen-82 Infusion System Model 510, stop use of the CardioGen-82 generator once any one of the following Expiration Limits is reached. If using the CardioGen-82 Infusion System Model 1700, the software will automatically indicate, and will stop use of, the CardioGen-82 generator once any one of the following Expiration Limits is reached.
 • A total elution volume of 17 L has passed through the generator column, or
 • 42 days post calibration date, or
 • An eluate Sr 82 level of 0.01 µCi/mCi Rb 82, or
 • An eluate Sr 85 level of 0.1 µCi/mCi Rb 82.

2.9 CardioGen-82 Dose Delivery Limit
 The maximum available activity (delivery limit) will decrease as the generator ages. Certain doses, including the maximum recommended dose (60 mCi (2,220 MBq)) are not achievable for the entire shelf-life of the generator. Table 3 provides an estimate of the maximum available activity of Rubidium Rb 82 (Delivery Limit) as a function of generator age.

Table 3 Rubidium Rb 82 Dose Delivery Limit Based on Generator Age¹

Generator Age (days) ²	Maximum Rubidium Dose (Delivery Limit)
0-17	60 mCi (2,220 MBq)
24	50 mCi (1,850 MBq)
32	40 mCi (1,480 MBq)
42	30 mCi (1,110 MBq)

¹ Estimate is based on a 100 mCi (3,700 MBq) Sr 82 generator at calibration.
² Generator age at which delivery limit is reached varies with generator activity at release. For example, a 90 mCi (3,330 MBq) generator and a 150 mCi (5,550 MBq) generator will reach a delivery limit <60 mCi at ≥ 14 days and ≥ 33 days, respectively.

2.10 Radiation Dosimetry
 The estimated absorbed radiation doses for Rb 82, Sr 82, and Sr 85 from an intravenous injection of rubidium Rb 82 chloride are shown in Table 4.

Table 4 Adult Absorbed Radiation Dose Coefficient

Organ ^{a,b}	Rb 82 (Average for Rest and Stress) (µSv/3.7MBq) ^c	Sr 82 (µSv/3.7MBq) ^c	Sr 85 (mrem/µCi (µSv/3.7MBq)) ^c
Adrenals	7.56	10.6	5.03
Bone - Osteogenic cells Bone Surface	1.86	107	9.81
Brain	0.60	8.29	2.96
Breast	0.82	7.03	1.72
Gall Bladder/Wall	3.17	8.47	2.82
Heart Wall	16.5	8.18	2.67
Kidneys	20.04	9.18	2.50
Liver	4.20	8.10	2.50
Lower Large Intestine Wall	2.84	5.18	5.14
Lungs ^d	10.7	8.25	2.84
Muscles	1.29	8.14	2.66
Ovaries	1.41	10.2	4.29
Pancreas	8.85	9.10	3.46
Red Marrow	1.19	9.10	9.84
Skin	1.14	7.03	1.75
Small Intestine	4.76	9.62	4.03
Spleen	6.61	8.10	2.54
Stomach	8.14	7.84	2.26
Testes	0.82	7.25	1.70
Thyroid	1.49	8.07	2.33
Thyroid	6.11	6.11	2.57
Upper Large Intestine	5.94	23.7	3.62
Urinary Bladder Wall	1.61	2.19	2.90
Uterus	3.72	9.14	3.32
Total Body	1.77	Not calculated	Not calculated
Effective Dose ^e	4.74 ^f	23.4	4.03

^a Rb 82 doses are averages of rest and stress dosimetry data (see Senthimzichehian et al.^{1,2}). To calculate organ doses (mrem) from Rb 82, multiply the dose coefficient for each organ by the administered activity in mCi.
^b Sr 82 and Sr 85 doses are calculated using software package DCAI and ICRP dose coefficients. To calculate organ doses (mrem) attributable to Sr 82, and Sr 85, multiply the dose coefficients by the calculated amounts of strontium in µCi.³
^c To convert to SI units, insert the dose coefficient into the formula in parentheses, e.g. for adrenals 7.56 mrem/mCi = 7.56 µSv/37 MBq = 2.04 × 10⁻³ Sv/Bq.
^d Calculated from ICRP 66
^e Calculated from ICRP 60
^f Stress phase only

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
 CardioGen-82 is a closed system used to produce rubidium Rb 82 chloride injection for intravenous use. CardioGen-82 consists of strontium Sr 82 adsorbed on a hydrous stannic oxide column with an activity of 3,330 MBq (90 millicuries) Sr 82 at calibration time.

4 CONTRAINDICATIONS
 CardioGen-82 is contraindicated if a solution other than additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP has been used to elute the generator at any time. Immediately stop the patient infusion and permanently discontinue the use of the affected CardioGen-82 generator whenever the incorrect eluent is used. *[See Boxed Warning, Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 High Level Radiation Exposure with Use of Incorrect Eluent
 Use only additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP to elute the generator. Apply the provided saline tag to the additive free 0.9% Sodium Chloride Injection USP container before use. Additives present in other solutions (particularly calcium ions) expose patients to high levels of radiation by causing the release of large amounts of Sr 82 and Sr 85 into the eluate regardless of the generator's age or prior use. *[See Dosage and Administration (2.1, 2.5, and 2.6, 2.7)].*

Sr 82 (half-life of 25 days (600 hrs.)) decays to Rb 82. To correct for physical decay of Sr 82, Table 7 shows the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration.

TABLE 7 Physical Decay Chart: Sr 82 half-life 25 days

Days	Fraction Remaining	Days	Fraction Remaining
0*	1.000	15	0.660
1	0.973	16	0.642
2	0.946	17	0.624
3	0.920	18	0.607
4	0.895	19	0.591
5	0.871	20	0.574
6	0.847	21	0.559
7	0.824	22	0.543
8	0.801	23	0.529
9	0.779	24	0.514
10	0.758	25	0.500
11	0.737	26	0.486
12	0.717	27	0.473
13	0.697	28	0.460
14	0.678	29	0.448

*Calibration time
 To correct for physical decay of Rb 82, Table 1 shows the fraction of Rb 82 remaining in all 15 second intervals up to 300 seconds after time of calibration. *[See Dosage and Administration (2.6, 2.7)].*

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action
 Rb 82 is analogous to potassium ion (K⁺) in its biochemical behavior and is rapidly extracted by the myocardium proportional to the blood flow. Rb⁺ participates in the sodium-potassium (Na⁺/K⁺) ion exchange pumps that are present in cell membranes. The intracellular uptake of Rb 82 requires maintenance of ionic gradient across cell membranes. Rb 82 radioactivity is increased in viable myocardium reflecting intracellular retention, while the tracer is cleared rapidly from necrotic or infarcted tissue.

12.2 Pharmacokinetics
 In human studies, myocardial activity was noted within the first minute after peripheral intravenous injection of Rb 82. When areas of infarction or ischemia are present in the myocardium, they are visualized within 2-7 minutes after injection as photon-deficient, or "cold", areas on the myocardial scan. In patients with reduced cardiac function, transit of the injected dose from the peripheral infusion site to the myocardium may be delayed. *[See Dosage and Administration (2.3)].*

Blood flow brings Rb 82 to all areas of the body during the first pass of circulation. Accordingly, visible uptake is also observed in other highly vascularized organs, such as the kidneys, liver, spleen and lungs.

12.3 Pharmacokinetics
 With a physical half-life of 75 seconds, Rb 82 is very rapidly converted by radioactive decay into a trace amount of stable Kr-82 gas, which is passively expired by the lungs.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 No long-term studies have been performed to evaluate carcinogenic potential, mutagenicity potential, or to determine whether rubidium Rb 82 chloride injection may affect fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

In a descriptive, prospective, blinded image interpretation study⁶ of adult patients with known or suspected coronary artery disease, myocardial perfusion deficits (stress and rest PET images obtained with ammonia M 13 (n = 111) or rubidium Rb 82 chloride (n = 82) were compared. Changes in stenosis flow reserve (SFR) as determined by coronary angiography, PET perfusion defects at rest and stress for seven cardiac regions (anterior, apical, anteroposterior, posterolateral, posterolateral, and inferior walls) were graded on a scale of 0 (normal) to 5 (severe). Values for increasing flow reserve, defined as flow at maximum coronary vasodilatation relative to rest flow, ranged from 0 (total occlusion) to 5 (normal). With increasing impairment of flow reserve, the subjective PET defect severity increased. A PET defect score of 2 or higher was positively correlated with flow reserve impairment (SFR < 3).

A system review of published literature was conducted using pre-defined inclusion/exclusion criteria, which resulted in identification of 10 studies evaluating the use of Rb 82 PET myocardial perfusion imaging (MPI) for the identification of coronary artery disease as defined by catheter-based coronary angiography. In these studies, the patient was the site of analysis and 50% stenosis was the inclusion criterion. The original study on coronary artery disease (CAD) of these 10 studies, 9 studies of specificity (including 3 studies with 100% specificity). A total of 100% sensitivity and 100% specificity were included in a meta-analysis. The use of meta-analysis in establishing performance characteristics is limited, particularly by the possibility of publication bias (positive results being more likely to be published than negative results) which is difficult to detect especially when based on a limited number of small studies.

15 REFERENCES
 1. Senthimzichehian S. et al. Human biodistribution and radiation dosimetry of ⁸²Rb. J Nucl Med, 2010; 15:1592-99.
 2. Senthimzichehian S. et al. Radiation dosimetry of ⁸²Rb in humans under pharmacologic stress. J Nucl Med 2011; 52:485-91.
 3. Eckerman, K. F. et al. User's Guide to the DCAL System. ORNL/TM-2001-190, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, August, 2006.
 4. Lederer, M and Shirley, V. Table of Isotopes, 7th Edition.
 5. Judge, S. et al. Applied radiation and isotopes (1987); vol 38, no. 3, pp 186-90.
 6. Demer, L.L. et al. Assessment of coronary artery disease severity by PET: Comparison with quantitative arteriography in 193 patients. Circulation 1989; 79:825-35.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied
 CardioGen-82[®] (rubidium Rb 82 generator), used to produce rubidium Rb 82 chloride injection, consists of Sr 82 adsorbed on a hydrous stannic oxide column with an activity of 3,330 MBq (90 millicuries) to 150 millicuries) Sr 82 at calibration time. A lead shield surrounded by a labeled plastic container encases the generator. The container label provides complete assay data for each generator. Use CardioGen-82 (rubidium Rb 82 generator) only with an appropriate, properly calibrated infusion system labeled for use with the generator.

16.2 Storage and Handling
 • Store the generator at 20° to 25°C (68° to 77°F) [See USP] Receipt, transfer, possession, storage, disposal or use of this product is subject to the radioactive material regulations and licensing requirements of the U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC), Agreement States or Licensing States as appropriate. Do not dispose of the generator in regular refuse systems.
 • For questions about the disposal of the CardioGen-82 generator, contact Bracco Diagnostics Inc. at 1-800-447-6883, option 3.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Pregnancy
 Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation
 Advise lactating women that exposure to Rb-82 chloride through breast milk can be minimized if breastfeeding is discontinued when Rb 82 chloride injection is administered. Advise lactating women not to resume breastfeeding for at least one hour after completion of rubidium Rb 82 infusion. *[See Use in Specific Populations (8.2)].*

Post-Study Voiding
 Instruct patients to void after completion of each image acquisition session and as often as possible for one hour after completion of the PET scan. *[See Warnings and Precautions (5.5)].*

Manufactured for
 Bracco Diagnostics Inc.
 Monroe Twp, NJ 08831
 By GE Healthcare
 Merit-Physics, Inc.
 South Plainfield, NJ 07080

CardioGen-82[®] Rubidium Rb 82 Generator, Infusion Systems, and Accessories contain proprietary technology covered by one or more patents listed at www.braccodiagnosing.com/us-en/patents.

43-8200H Revised October 2020

g CardioGen·82[®]
(Rubidium Rb 82 Generator)

At the heart of cardiac PET

THE BASICS

Cardiogen-82 and the Model 1701 Infusion System



LIFE FROM INSIDE

ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

GL-CG-2300008 / April 2023

Contents

- 3** Introduction
- 4** What is Cardiogen-82?
- 5** What is the Model 1701 Infusion System?
- 6** Imaging with Cardiogen-82
- 7** Sample protocol for cardiac PET/CT imaging with rubidium-82 (⁸²Rb) chloride
- 8** Why choose cardiac PET with Cardiogen-82 and the Model 1701 Infusion System
- 12** Cardiogen Concierge Service
- 13** At the heart of cardiac PET
- 14** Bracco – your partner in cardiac PET
- 15** Abbreviated Prescribing Information



The use of cardiac PET has been growing during the last few years, with PET/CT scanners becoming widely available, and there is increasing evidence to demonstrate the advantages of this imaging approach. The publication of guidelines by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and, jointly, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) aims to standardise and support its use.^{1,2}



What is Cardiogen-82?

Cardiogen-82 is a radionuclide generator of rubidium-82 (⁸²Rb).

It is a closed system used to produce rubidium-82 (⁸²Rb) chloride injection for intravenous administration. Injection of rubidium-82 (⁸²Rb) chloride is indicated in PET imaging of the myocardium at rest and under pharmacological stress, in order to assess the regional myocardial perfusion in adults with a known or suspected coronary artery pathology.³



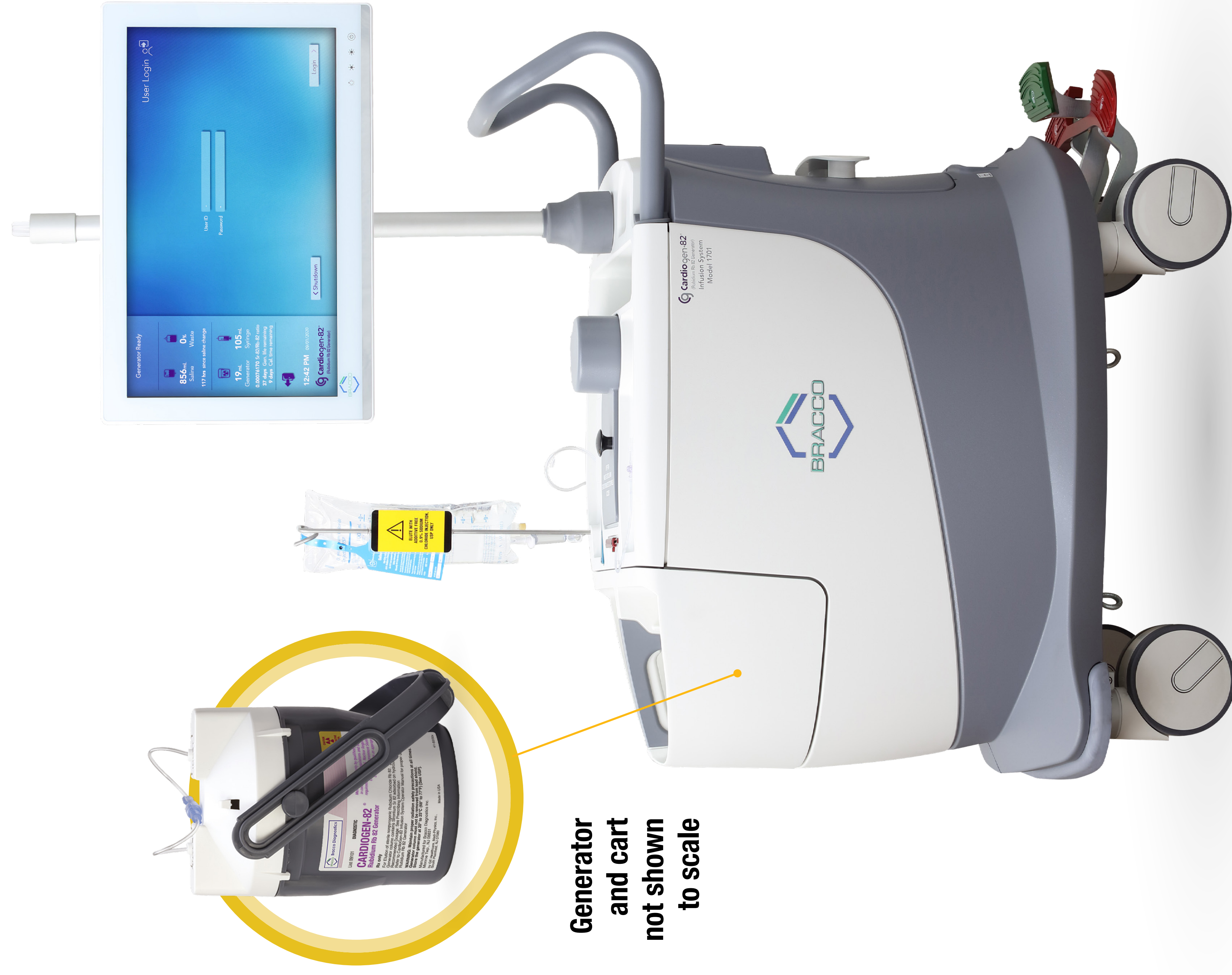
INDICATION

This medicinal product is for diagnostic use only.

The generator eluate (solution of rubidium-82 (⁸²Rb) chloride for injection) is used for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the myocardium at rest or under pharmacologic stress conditions to evaluate regional myocardial perfusion in adults with suspected or known coronary artery disease.³

PET
Positron Emission Tomography

PET/CT
Positron Emission Tomography/Computed Tomography



**Generator
and cart
not shown
to scale**

What is the Model 1701 Infusion System?

The Cardiogen-82 Infusion System Model 1701 allows measurement and injection of precise activities of rubidium-82 (⁸²Rb) chloride that should not exceed 2200 MBq in unique activity, and 4400 MBq in cumulative activity, infused at a maximum rate of 50 mL/minute, with a maximum volume per infusion of 100 mL, and a total volume not exceeding 200 mL. Those limits for a session at rest and under stress reflect conditions for use in which clinical trials have been performed. Effective dose = 6 mSv when the maximum recommended cumulated radioactivity of 4440 MBq is administered.³

The Cardiogen-82 generator should only be used with the Cardiogen-82 Infusion System Model 1701, which has been designed specifically for use with the Cardiogen-82 generator.

Imaging with Cardiogen-82³

Patient information to be shared prior to scan



Pre-scan

- Fast for at least 6 hours prior to scan. Be well hydrated before the scan
- No caffeine for 12 hours prior to scan
- Women of child-bearing potential should have pregnancy excluded prior to the examination



Post-scan

- No particular precautions need to be taken following the administration of the radioactivity, but patients should be advised to urinate frequently in the first hour post-scan

Contraindications

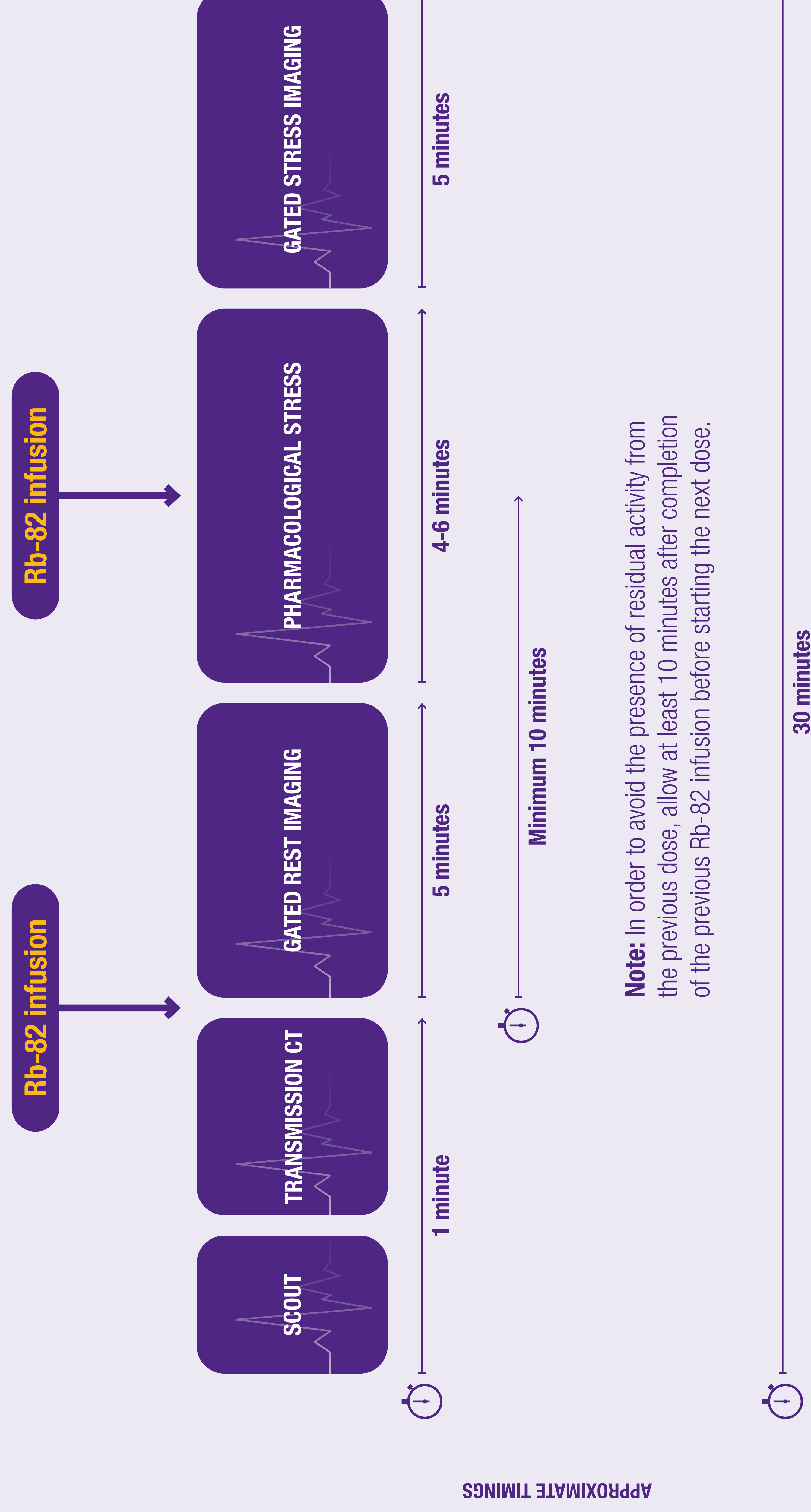
- Pregnancy
- Children: safety and efficacy of rubidium-82 (⁸²Rb) chloride have not been established

Warnings

Strict adherence to instructions regarding quality control (QC) at clinical sites is required, with daily QC tests being performed to ensure patient safety.

The correct eluent for the generator must be used. Only a NaCl 9 mg/mL solution that meets pharmacopeia quality standards should be used for generator elution. The use of any other solutions is strictly forbidden as it may compromise patient safety.³

Sample protocol for cardiac PET/CT imaging with rubidium-82 (⁸²Rb) chloride³



APPROXIMATE TIMINGS

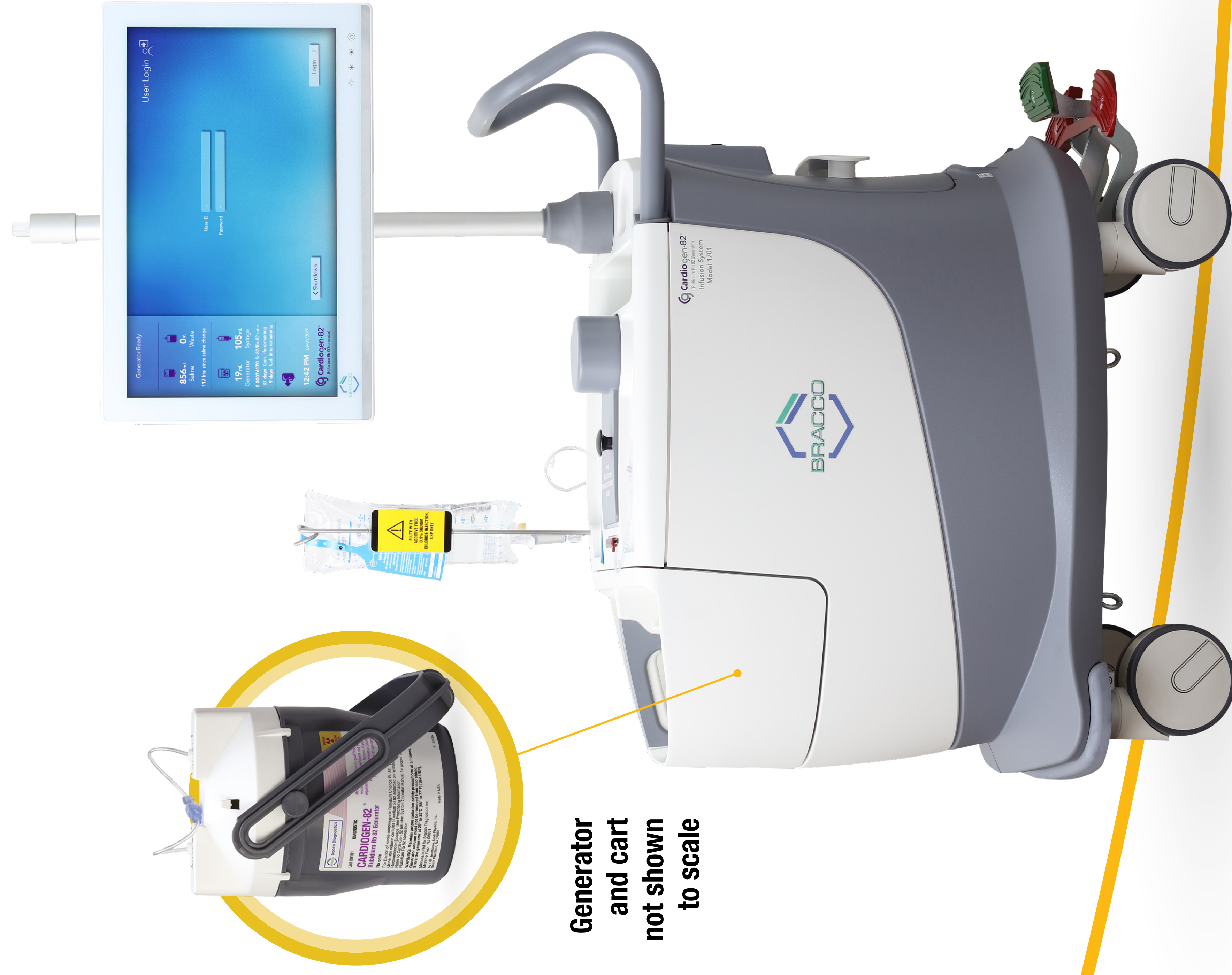
Note: In order to avoid the presence of residual activity from the previous dose, allow at least 10 minutes after completion of the previous Rb-82 infusion before starting the next dose.



Start imaging 70-90 seconds after the end of the injection of the Rb-82 injection in patients with a LVEF > 50%; if a longer circulation time is anticipated, the start of the acquisition may be delayed: 90-110 seconds if the LVEF is from 30% to 50%, 110 to 130 seconds if the LVEF is severely decreased, < 30% (i.e. a patient with severe malfunction of the left ventricle). In general, images acquisition lasts 5 minutes.^{2,3}

LVEF

Left Ventricular Ejection Fraction



**Generator
and cart
not shown
to scale**

Why choose cardiac PET with Cardiogen-82 and the Model 1701 Infusion System

**With its short half life of 75 seconds, you can provide
a high-quality patient-centred cardiac PET service with
Cardiogen-82^{1,2}**

- Fast rest/stress protocols (30 min) enabling high patient throughput^{1,3}
- Reduced radiation burden for both staff and patients compared to SPECT myocardial perfusion imaging (MPI)^{2,4}



Improve your image quality and diagnostic performance compared to SPECT MPI with Cardiogen-82¹

- High spatial and contrast resolution leads to high image quality⁵
- Cardiac PET MPI ⁸²Rb is superior to SPECT MPI in the detection of obstructive coronary artery disease (CAD)⁶
- Routine accurate, reliable attenuation correction decreases false positives, thus increases specificity^{2,5}
- Improved image quality and CAD detection in women and obese patients^{1,7}
- Ability to calculate myocardial blood flow (MBF) for both rest and stress allows assessment of coronary microvascular disease (CMD) which conveys additional diagnostic and prognostic information^{5,8}



The Model 1701 Infusion System is designed with you in mind

- Focused on efficiency, safety and ease of use
- Choice of flow rates
- Flex dosing without recalibration
- System self-monitoring with user alerts
- On-board record and report storage with re-print function, saving time and eliminating manual record keeping





Ready when you are – the Model 1701 Infusion System helps to make your day efficient

- On-board daily quality control with scheduling option to be run overnight, saving you time at the beginning of each day
- With no need for daily calibration, the system is ready to start the day with you
- Post-infusion flush makes the most of every dose and reduces the radiation exposure for users

With you all the way

- Support of the dedicated applications specialist team (the Cardiogen Concierge Service), provides you with the nuclear medicine expertise needed to start and maintain a successful cardiac PET programme



Cardiogen Concierge Service

With a dedicated team of accessible, responsive and knowledgeable expert applications specialists available to you in your time zone, the Cardiogen Concierge Service offers you support to start and maintain a successful cardiac PET service.



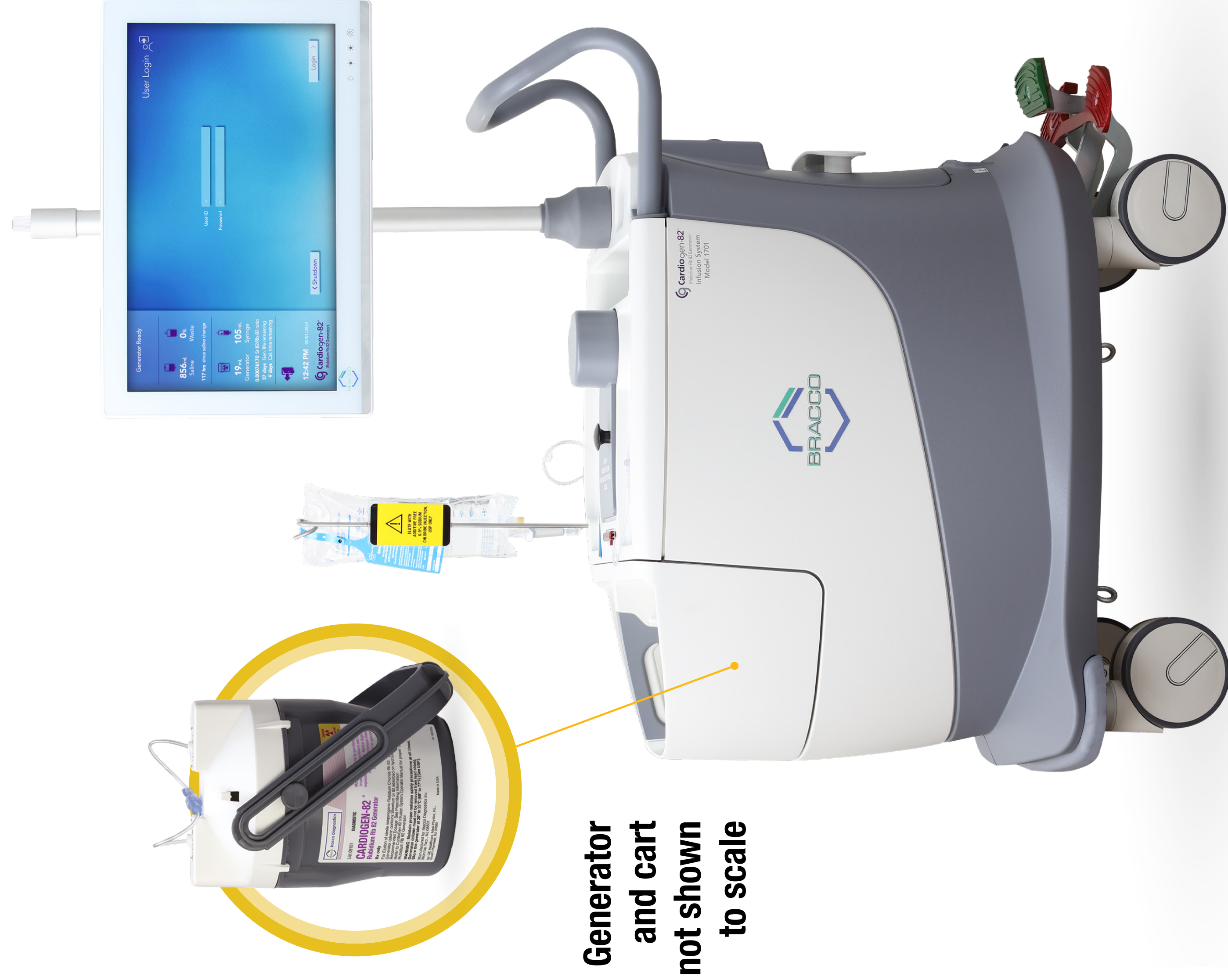
Cardiogen Concierge Service

The **Cardiogen Concierge Service** includes:

- Dedicated expert applications specialists with a named point of contact
- Support onsite in person for you and your entire nuclear medicine department
- Pre-training to introduce your team to Cardiogen-82 and the Model 1701 Infusion System
- Onsite ‘cold’ training with the Model 1701 Infusion System prior to first Cardiogen-82 generator delivery
- Presence for installation and first ‘hot’ patients
- Return for first generator exchange
- Certification of users with annual repeat training
- Performance of annual preventative maintenance checks
- Facilitation of inter-site relationships

With rapid response times, the Cardiogen Concierge Service is with you all the way, from service concept to implementation.

At the heart of cardiac PET



With the benefits of:

- Rapid throughput^{1,3}
- Superior diagnostic accuracy compared to SPECT MPI^{1,2,5,6}
- Low radiation exposure to both staff and patients^{2,4}
- Full support of the Cardiogen Concierge Service

...put the Cardiogen-82 generator and the Model 1701 Infusion System at the heart of your cardiac PET service

Bracco – your partner in cardiac PET



- Bracco has been at the forefront of cardiac PET for over 30 years and counting
- More than three million cardiac PET studies have been performed using Cardiogen-82 since 1989⁹
- Accessible, responsive and knowledgeable, Bracco professionals collectively bring more than 500 years of nuclear medicine expertise to help you start and maintain a successful cardiac PET service

Abbreviated Prescribing Information

References:

1. Sciegna R et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1040-1069
2. Disizian V et al. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:1187-1226
3. Cardiogen-82 (rubidium-82 generator (82Rb)) Common-EN SmPC (MRP) dated 25 November 2022
4. Schleipman AR et al. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 378-84
5. Schindler TH et al. *J Nucl Med*. 2020;Vol 6, 8:1221-1265
6. McArdle BA et al. *JACC*. Vol. 60, No. 18, 2012
7. Hyafil F et al. *J Nucl Cardiol*. 2020 Jun; 27(3): 755-768
8. Murthy VL et al. *J Nucl Cardiol*. 2018 Feb; 25(1): 269-297
9. Bracco sales data



CONFIDENTIAL

Cardiogen-82 Infusion System, Model 1701

Product	Notebook Number
Cardiogen-82	Not Applicable

Author(s):

Name	Function	Signature	Date
[REDACTED]	Principal Project Manager, Technical Operations	<i>Electronically signed-off</i>	01-Feb-2022

Reviewed by:

Name	Function	Signature	Date
[REDACTED]	Director, Pharmaceutics Operations	<i>Electronically signed-off</i>	01-Feb-2022
[REDACTED]	Associate Director, Technical Operations	<i>Electronically signed-off</i>	02-Feb-2022

Approval :

Name	Function	Signature	Date
[REDACTED]	Director, Device Regulatory Affairs	<i>Electronically signed-off</i>	10-Feb-2022
[REDACTED]	Director, Device Quality	<i>Electronically signed-off</i>	10-Feb-2022

Issuing date	14-Feb-2022
---------------------	-------------

Third party approval received.
 Name of Company (as applicable): Not Applicable

History of Changes

Previous Edition	Date	Reason(s) for Change
N/A		First Issuance

Table of Contents

History of Changes	2
1 Product Description	4
2 Intended Use.....	4
3 Usage Lifetime	4
4 Packaging	4
5 Sterilization	5
6 Quality Controls	5
7 Manufacturing and Conformity.....	5
8 Product Classification	5
9 Waste Disposal	5
10 Storage	5
11 Shelf Life.....	5
12 Age Stability.....	6

1 Product Description

The CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 is a reusable, electromechanical device contained within a mobile cart. Primary components of the system are the cart frame, lead radiation shielding, syringe pump, electronics including power supplies and printed circuit board assemblies (PCAs), and the enclosure. The lead radiation shielding is for shielding of the CG-82 Generator, syringe pump, positron detector, sterile disposable tubing set and components, and waste bottle. Radiation shielding also exists between the electronics and the rest of the primary cart components. The Na Constancy Source and Shield are mounted in the cart.

An on-board Panel PC with a graphical user interface (GUI), and software, provides integrated safety controls including Infusion System Calibration, and automated daily quality control procedures. The system software prevents patient infusions if specified quality control parameters or limits are not met, and system enforced limits for dose and volume is reached.

2 Intended Use

CardioGen-82[®] (rubidium Rb 82 generator) is a closed system used to produce rubidium Rb 82 chloride injection for intravenous administration. Rubidium Rb 82 chloride injection is indicated for Positron Emission Tomography (PET) imaging of the myocardium under rest or pharmacologic stress conditions to evaluate regional myocardial perfusion in adult patients with suspected or existing coronary artery disease.

The CardioGen-82[®] Infusion System is intended to be used with the CardioGen-82[®] Generator to deliver the radiopharmaceutical eluate rubidium (Rb 82) chloride injection to a patient in a controlled manner. Users of the CardioGen-82[®] Infusion System must be Nuclear Medicine Technologists. The CardioGen-82[®] Infusion System is intended to be used in a healthcare facility.

3 Usage Lifetime

The CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 enforces preventive maintenance on a yearly basis. As needed, parts are replaced or repaired to continue system operation.

4 Packaging

The Cardiogen-82[®] Infusion System, Model 1701 is secured inside a wooden crate for shipping. Trained service personnel uncrate and install the Cardiogen-82[®] Infusion System Model 1701 for use at each site.

5 Sterilization

The CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 is a non-sterile device.

6 Quality Controls

This device meets principle requirements and is in conformity with the relevant sections of the applicable harmonized EC standards and other normative documents (MDD 93/42/EEC and applicable recognized standards).

7 Manufacturing and Conformity

Bracco Diagnostic Inc. is the labeled manufacturer of the CardioGen-82[®] Infusion System, Model 1701.

8 Product Classification

The CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 is classified Class IIb accordingly to the MDD/93/42/EEC.

9 Waste Disposal

At the end of their useful lifetime, return CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 parts to authorized service personnel for recycling or disposal in accordance with local requirements.

10 Storage

The CardioGen-82[®] Infusion System should be stored at room temperature as noted on package labeling and in Operator Manual.

11 Shelf Life

The CardioGen-82[®] Infusion System Model 1701 has a ten (10) year defined shelf life. This product is not a single-use device.

12 Age Stability

The Cardiogen-82[®] Infusion System Model 1701 has no age stability criteria. Quality control is completed upon installation and every day before use.

CardioGen-82 NextGen2 System Exposure Readings
Old System vs New with Vulcan Lead, Day 0 and Day X Generator

Date: 12/15/15
 Generator Lot # 09101-15349X
 Day 0
 Potency on 12/15/15
 Sr-82 Activity: 125 mCi
 Sr-85 Activity: 95 mCi

Date: _____
 Generator Lot # _____
 Day _____
 Potency on _____
 Sr-82 Activity: _____ mCi
 Sr-85 Activity: _____

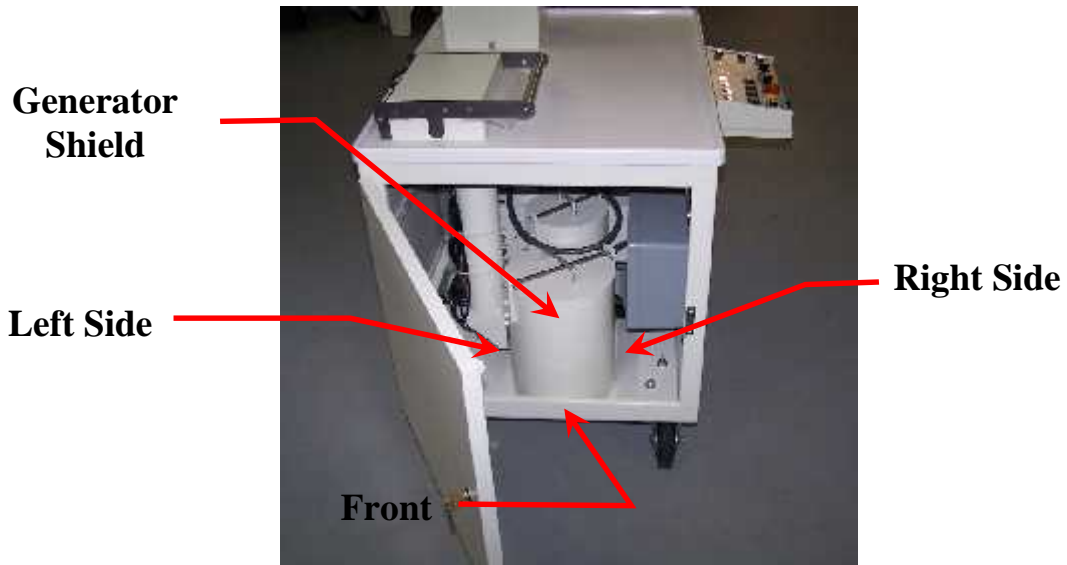
All measurements in mR/hr

Location (Reference attached cart location orientation)	Day 0 Original Cart	Day 0 New Cart	Day __ Original Cart	Day __ New Cart
Front- shield surface	6.500	6.500		
Front- cart body surface	2.500	3.000		
Front- 1 meter from cart surface	.070	.070		
Left- shield surface	Not accessible	6.500	Not accessible	
Left- cart body surface	1.000	2.500		
Left- 1 meter from cart body surface	.060	.060		
Right- shield surface	Not accessible	6.200	Not accessible	
Right- cart body surface	1.300	2.500		
Right- 1 meter from cart body surface	.060	.060		
Back- cart body surface	.020	.300		
Back- 1 meter from cart body surface	.006	.025		
Top- lid surface	1.500	3.500		
Top- cart body	.350	.500		
Bottom surface	14.000	1.500		
1 foot halo from side of cart body (max reading, location)	.400	.400		
1 meter halo from side of cart body (max reading, location)	.070	.070		
Background	.006	.006		
Control Panel (approx. waist high)	.090	.090		

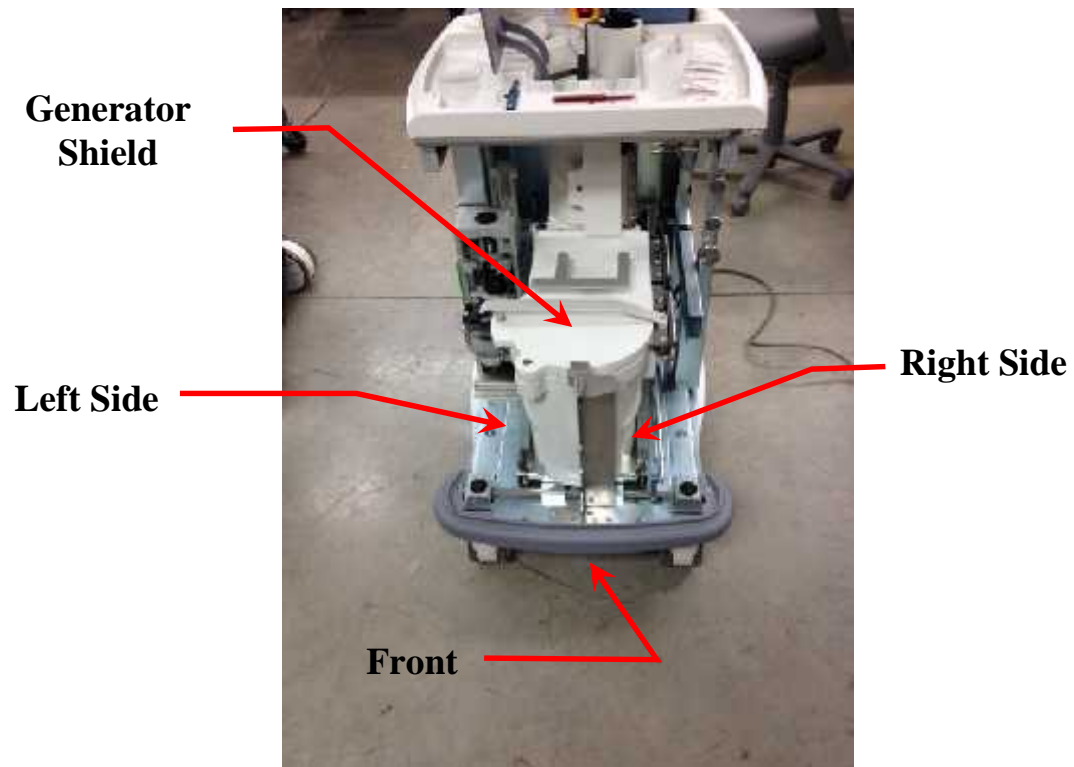
Generator Day 0 Surface = 180 mR/hr, 1 foot = 9.0 mR/hr, 1 meter = 1.0 mR/hr
 Generator Day __ Surface = _____ mR/hr, 1 foot = _____ mR/hr, 1 meter = _____ mR/hr

Survey Instrumentation

Bicron, micro rem, RbM MTI# 0712 cal date: 3/32/15
 Note- these are checked daily with a calibrated source.



Original Cart Orientation



NextGen2 System with Vulcan Lead

Begrippen:

Generator = Bron Sr-82 en Sr-85 -> Rb-82.

Levering en vrijgave Cardiogen-82 Generator

De EU QP is Bracco Milan (zo is dat vastgelegd in het registratiedossier).

De Cardiogen generator wordt niet onmiddellijk na douaneklaring vervoerd naar het afnemende ziekenhuis, maar worden eerst foto's van de generator naar Bracco Italië gestuurd (en de papieren al vanuit de VS een paar dagen eerder) en geeft de EU QP de batch vrij. Op dat moment wordt de verantwoordelijkheid overgedragen naar de lokale Bracco Imaging divisie in Nederland en vindt het transport plaats van het vliegveld in België naar het ziekenhuis; dat gebeurt onder de groothandelsvergunning (WDA) van Bracco Nederland (op deze vergunning zijn radioactieve generatoren toegevoegd).

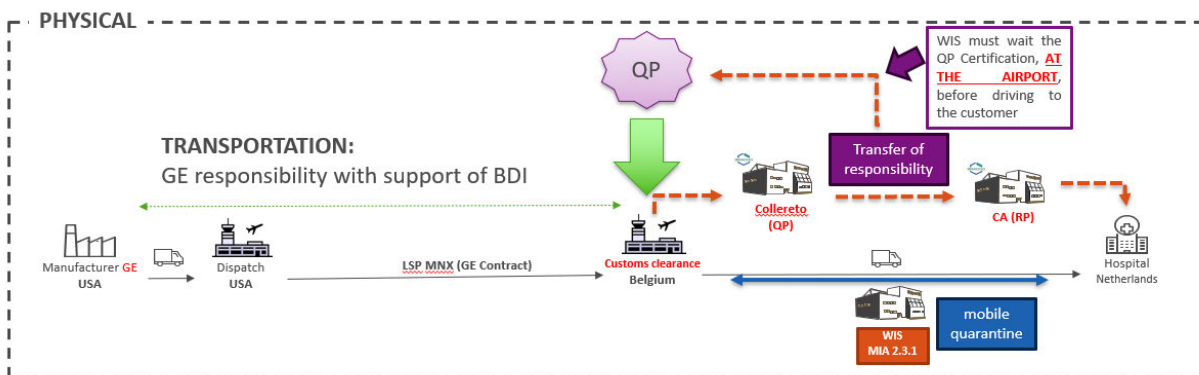
Dhr. ██████████ en mevr. ██████████ zijn RP (responsible person) op deze vergunning en moeten in aanvulling op de EU QP release ook de administratieve release uitvoeren voordat het product gebruikt mag worden (hiermee wordt bevestigd dat het vrijgegeven is in de EU, niet beschadigd is, goed vervoerd wordt). In de praktijk gebeurt die vrijgifte waarschijnlijk binnen 15 minuten tot een half uur na de EU QP release.

Voor Cardiogen generatoren is niet Bracco Benelux, maar Bracco Italië de EU QP. NL heeft Bracco een WDA vergunning, zodoende RP vrijgave voor dit laatste gedeelte.

Ontvangstbevestiging

In reactie op de vrijgave via email van Bracco RP naar ziekenhuisapothek stuurt ziekenhuisapothek een bevestiging van ontvangst naar

Zie schematisch overzicht hieronder.



Cardiogen-82 in ontvangst nemen:

- Onderzoek container DOT TYPE A / YELLOW-II
- Wipe test buitenzijde container
- Visuele inspectie van de container
- Controleer integriteit veiligheidszegel
- Controleer juiste gegevens afzender/ontvanger
- Indien de veiligheidszegel beschadigd/gebroken, de container beschadigd is, or incorrecte gegevens op de labels staan weergegeven contacteer dan Bracco Imaging Europe.
- Maximale stralingsbelasting op het externe oppervlak bedraagt niet meer dan 0,5 mSv/uur
- Transport Index: meting van de stralingsbelasting op een afstand van 1 m bedraagt niet meer dan 0,01 mSv/uur



Installeren generator

De volgende secties beschrijven de stappen van het installatieproces voor de generator en de accessoireset.

Stap 1: Open de CardioGen-82[®]-verzendcontainer (afbeelding 3-1) en pak de transportdocumenten van CardioGen-82[®] met het generatoretiket en de vervaltabel van de generator. Bewaar het etiket en de vervaltabel van de generator.

Gebruik een kniptang of zware schaar om de verzegeling van de verzendcontainer door te knippen.

Stap 2: Start, na inloggen op het infusiesysteem, de generatorinstallatie door het pictogram Generator aan te raken op het permanente paneel, of het pictogram Systeem in het hoofdmenu, gevolgd door het pictogram Generator installeren in het menu Systeem

De MWN worden door het infusiesysteem begeleid door heldere instructies bij elke stap.

Stap 3: Voer de generatorinformatie van het generatoretiket en het partijnummer van de gebruikte accessoireset in en bevestig deze.

Informatie op het generatoretiket:

- Voer de "Vanaf"-datum op het etiket (DD-MMM-JJJJ) in het invoerveld "Vanaf datum (dag 0)" in. Dit is de kalibratiedatum van de generator op het etiket. Het systeem vereist

dat de datum twee keer wordt ingevoerd. Als de ingevoerde datum niet overeenkomt, vereist het systeem dat de datum opnieuw wordt ingevoerd.

o Voer het partijnummer van de generator in het invoerveld "Partijnummer" in.

o Voer de Sr-85/Sr-82-verhouding van het etiket in in het formaat x.xx in het invoerveld "Initiële Sr-85/Sr-82-verhouding". Het systeem vereist dat deze verhouding twee keer wordt ingevoerd. Als de ingevoerde verhouding niet overeenkomt, vereist het systeem dat de verhouding opnieuw wordt ingevoerd.

o Voer de initiële Sr-82-activiteit op het etiket, in mCi (GBq) in gehele getallen, in het invoerveld "Initiële Sr-82-potentie" in.

Etiketinformatie van de accessoireset:

o Voer het partijnummer in van de accessoireset van het etiket op de doos of op de trayafdekking van de accessoireset.

Vanaf datum (kalibratie) 05-nov-2022 DD-MMM-JJJJ

Partijnummer generator 09101 - 111111

Initiële Sr-85/Sr-82-verhouding 0,47

Initiële Sr-82-potentie 3,700 GBq 3,330 - 5,550 GBq

Niet aanwezig op generatoretiket

Partijnummer accessoirepakket 1212121212

Voer de informatie van de generator en het accessoireset in en druk op "Bevestigen"

Raadpleeg het etiket van de generator voor specifieke informatie

Zorg dat de informatie correct wordt ingevoerd. De informatie moet twee keer worden ingevoerd.

< Afsluiten Help Bevestigen >

Stap 4 (A tot G): Bereid de installatie van de generator voor door volgende handmatige stappen uit te voeren:

- Verwijder het opbergvak en open toegangsdeuren 1 t/m 4 .
- Ontgrendel de toegangsdeur van de generator en neem hem uit door eerst het slot op te tillen. Plaats de deur terzijde.
- Open de toegangsdeur voor de afvalfles en de strontiumdetectorruimte.
- Open de toegangsdeur tot de afvalruimte (nr. 1).
- Open de toegangsdeur tot het slangkanaal (nr. 2)
- Open de toegangsdeur tot de slangentray
- Open de toegangsdeur tot de generatorruimte (nr. 4)

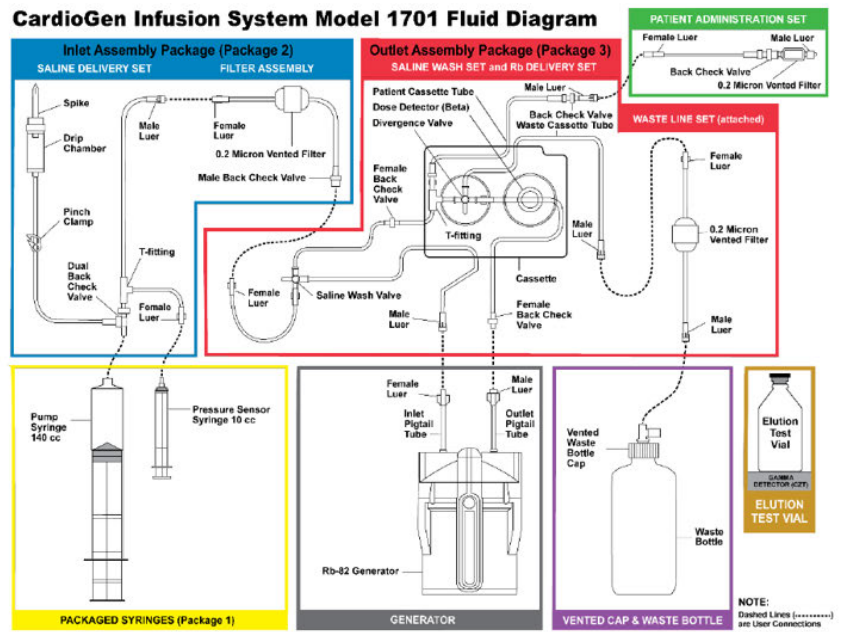


Open de toegangsdeur helemaal bij F en G om te zorgen dat het vergrendelmechanisme geactiveerd wordt.

Stap 5 t/m 7: beschrijven het plaatsen van de pompspuiten, accessory package en afvalfles/geventileerde dop van de afvalfles:

De items in het gele, blauwe, rode en paarse kader worden binnen deze stappen geplaatst.

CardioGen-82 Disposables Overview



Stap 9 (A t/m L): Installeer de generator en zorg ervoor dat deuren 1 t/m 4 gesloten zijn.

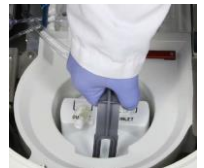
A: Zorg dat deuren 1 t/m 4 open zijn.

B: Neem de generator uit de verzendcontainer met de volgende stappen:

- Neem het deksel van de verzendcontainer van de generator.
- Neem de schuimvoering eruit om de beschermcontainer van de generator uit de verzendcontainer te halen.
- Gebruik de bandgreep om het deksel van de beschermcontainer van de generator te tillen.
- Verwijder de witte beschermafdekking.
- Til de generator aan de generatorgreep op uit de container.

Opmerking: Inspecteer vóór het installeren de toevoer- en afvoerslangen van de generator. Gebruik de generator NIET als schade wordt geconstateerd.

C. Plaats de generator in de beschermcontainer van het infusiesysteem en druk de plastic greep van de generator omlaag. De generator moet zo in de beschermcontainer worden geplaatst dat de greep van de generator in de gleuven van de generatorruimte valt. De greep moet in de 12 en 6 uur stand staan wanneer u van bovenaf in de generatorruimte kijkt.



De generator is zwaar (ongeveer 11,34 kg (25 lbs)). Wees voorzichtig wanneer u de generator uit de verzendcontainer tilt en hem in de beschermcontainer plaatst.

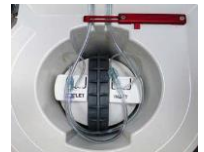


D. Lokaliseer de generatortoevoer- en afvoerslangen (ook bekend als “pigtails”) en maak ze los. Zie erop toe dat de losgemaakte pigtails van gelijke lengte zijn, niet bekneld zitten en door de daarvoor bestemde openingen bovenop de generator worden gevoerd.



F. Verwijder de beschermdopjes en sluit de afvoerpigtail van de generator (gemarkeerd met “outlet”, en met een mannelijke luerverbinding) aan op de overgebleven aansluiting van de generatorafvoerslang van de cassette, die een vrouwelijke luerverbinding heeft.

G: Overtuig u ervan dat de slang nergens bekneld zit en correct bevestigd is achter de slanghouders.



H. Laat de grendel van het sluitmechanisme voorzichtig los en sluit de toegangsdeur van de generatorruimte (nummer 4).

I. Laat de grendel van het sluitmechanisme voorzichtig los en sluit de toegangsdeur van de slangentray (nummer 3). Overtuig u ervan dat de afvalcassetteslang en de patiëntslang van de cassette in de slanghouders zitten.



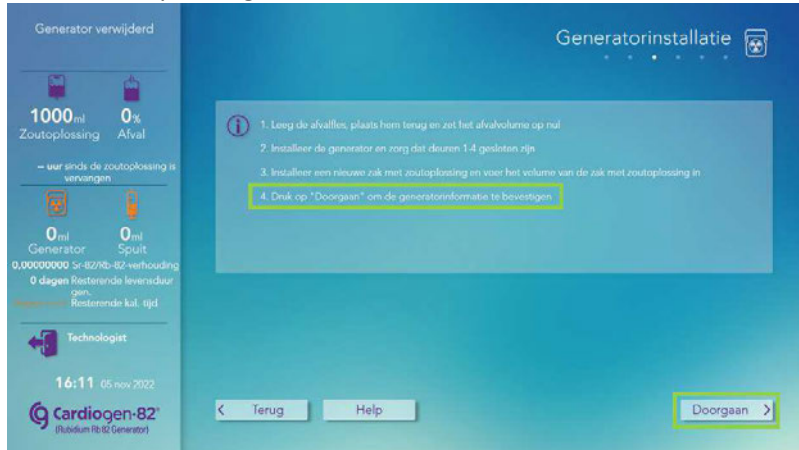
J. Sluit de toegangsdeur van het slangkanaal (nummer. 2).

K. Sluit de toegangsdeur tot de afvalruimte (nr. 1)



L. Overtuig u ervan dat de slang van de afvalfles niet bekneld of geknikt is en sluit de toegangdeur van de afvalruimte.

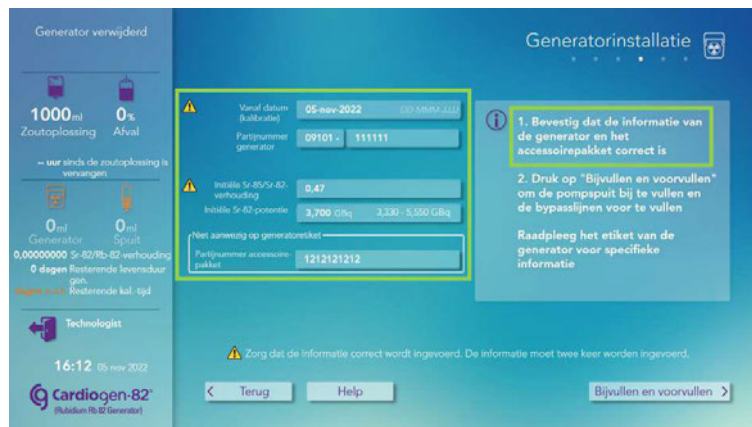
Stap 10: Installeer een nieuwe zak zoutoplossing en voer het volume van de zak in [stap 3 op het scherm in afbeelding 3-35]. Volg de instructies in sectie 2.3 voor het vervangen van de zoutoplossing en voer het volume van de nieuwe zak in. Druk op [Doorgaan >]



Stap 11: Controleer of de in stap 3 ingevoerde generatorinformatie correct is [stap 1 rechts op het scherm. Als de informatie in een veld onjuist is, selecteert u het desbetreffende veld en voert u de nodige correcties uit.

Opmerking:

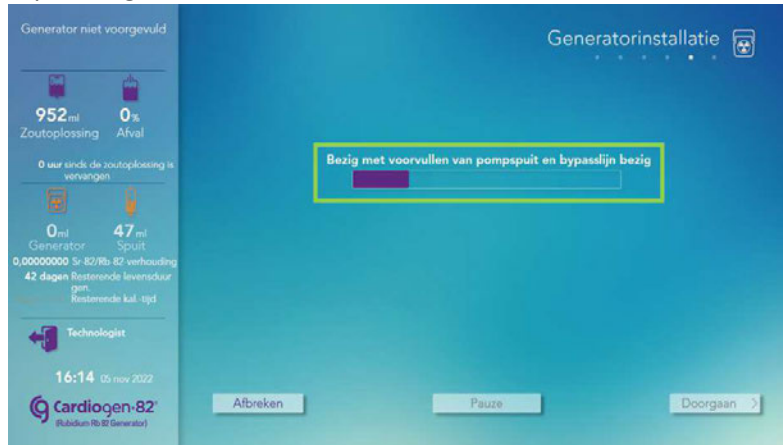
- De "Vanaf"-datum en de Sr-85/Sr-82-verhouding zijn essentiële informatie die twee keer moet worden ingevuld. Als de twee keer ingevoerde gegevens niet overeenkomen, moeten ze opnieuw worden ingevoerd.
- De invoervelden voor essentiële informatie - "Vanaf"-datum en Sr-85/Sr-82-verhouding worden rood omrand als de informatie ter bevestiging opnieuw moet worden ingevoerd of wanneer de ingevoerde gegevens niet overeenkomen.



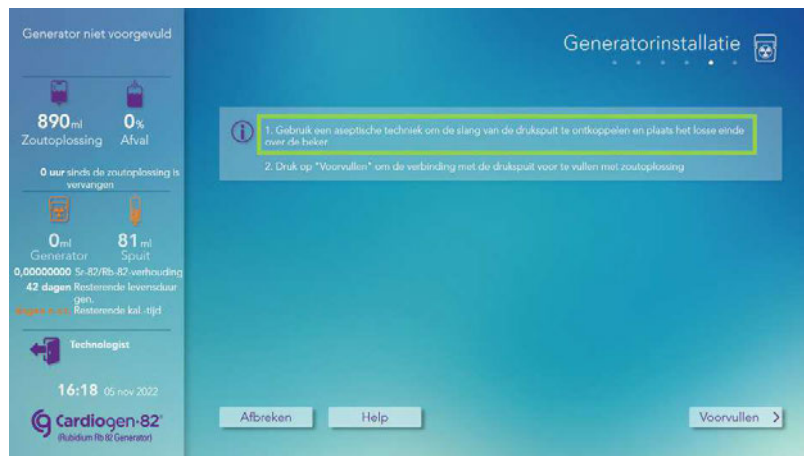
Stap 12: Druk op [Bijvullen en voorvullen >] . Het infusiesysteem vult nu automatisch de pompspuit, de toedieningsset voor zoutoplossing, de slang voor spoeling met zoutoplossing en de patiëntslang van de cassette met zoutoplossing.

Stap 13: Controleer de voortgang van het voorvullen. Wacht tot de voorvuloperatie is Voltooid.

Stap 14: Druk op [Doorgaan >] als het voorvullen voltooid is.



Stap 15 (A/B): Bereid het voorvullen van de druksensorspuit voor volgens de stap in afbeelding 3-56. Gebruik aseptische techniek bij het ontkoppelen van de slang van de druksensorspuit en hang het losse uiteinde van de slang boven een beker.

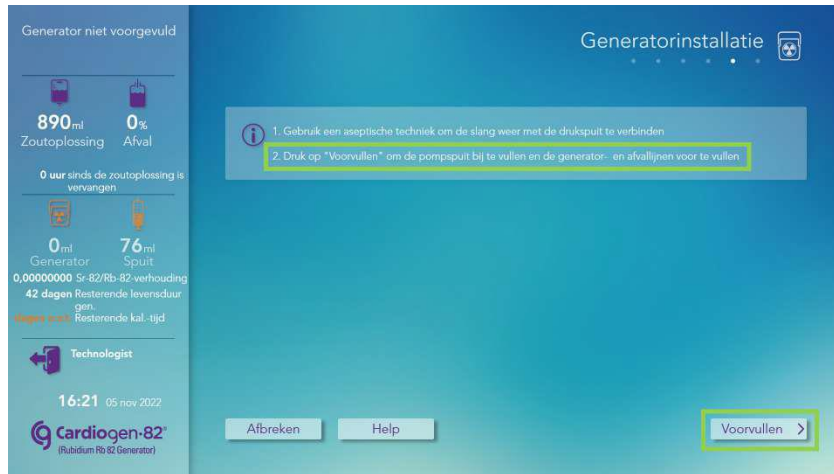


A: Maak de slang los van de druksensorspuit

B: Plaats het losse uiteinde van de slang boven een lege beker om restanten zoutoplossing op te vangen.

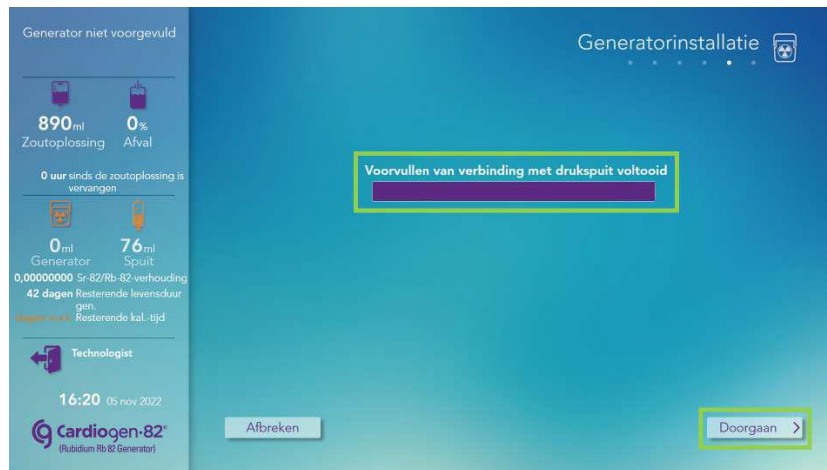


Stap 16: Druk op [Voorvullen >] [stap 2 op het scherm]. Het systeem vult de verbinding met de druksensormeter automatisch voor met zoutoplossing.

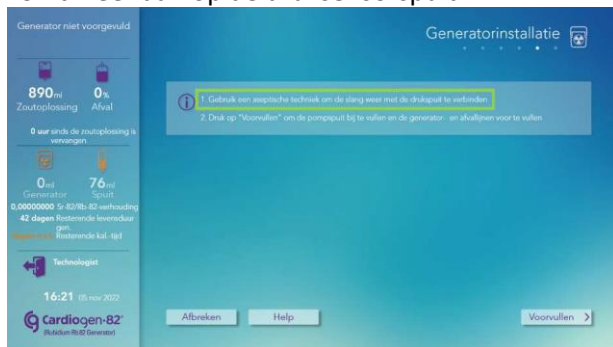


Stap 17: Controleer de voortgang van het voorvullen. Wacht tot het voorvullen voltooid is.

Stap 18: Druk op [Doorgaan >] als het voorvullen voltooid is.



Stap 19: Sluit de pompspuit onder toepassing van aseptische techniek weer aan [stap 1 op het scherm] om het voorvullen van de generator en de afvallijn voor te bereiden. Sluit de slang die van de pompspuit komt weer aan op de druksensormeter.



Stap 20: Druk op [Voorvullen >] [stap 2 op het scherm in afbeelding 3-63]. Het infusiesysteem vult automatisch de pompspuit bij en vult de generator en de afvallijn voor met zoutoplossing.

Stap 21: Controleer de voortgang van het voorvullen. Wacht tot het voorvullen voltooid.

Stap 22: Druk op [Doorgaan >] als het voorvullen voltooid is om naar het scherm Infusion Infusiesysteemkalibratie te gaan.

Stap 23: Installeer de toegangsdeur van de generator en sluit af met de sleutel. Installeer het opbergvak en druk op [Doorgaan >]

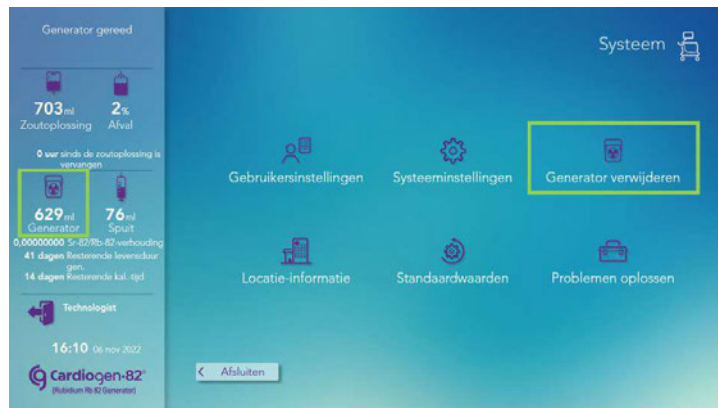
Tot zover de installatie van een nieuwe generator. Hierop volgt de kalibratie voor beide toediensnelheden met behulp van de externe dosiskalibrator. Gevolgd door de QC.



Het verwijderen van een generator

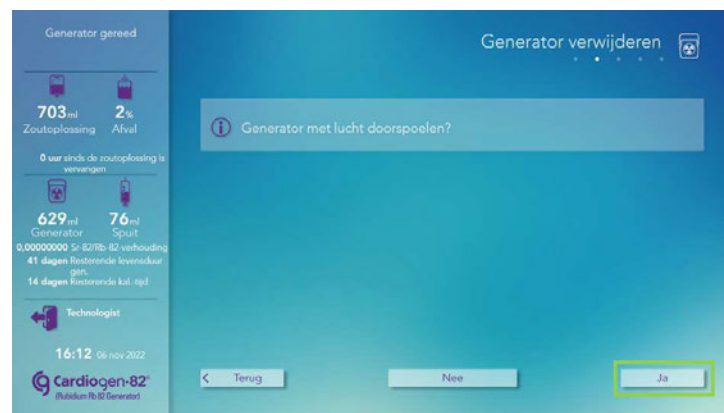
Voer de volgende stappen uit om met het verwijderen van de generator te beginnen.

Stap 1: Selecteer het Generator-pictogram op het permanente paneel of het pictogram Generator verwijderen in het menu Systeem om met het proces van verwijderen van de generator te beginnen.



Stap 2: Gebruik medische handschoenen tijdens de hantering van de generator. Druk op [Doorgaan >]

Stap 3: Druk op [Ja] om te beginnen met spoelen van de generator met lucht

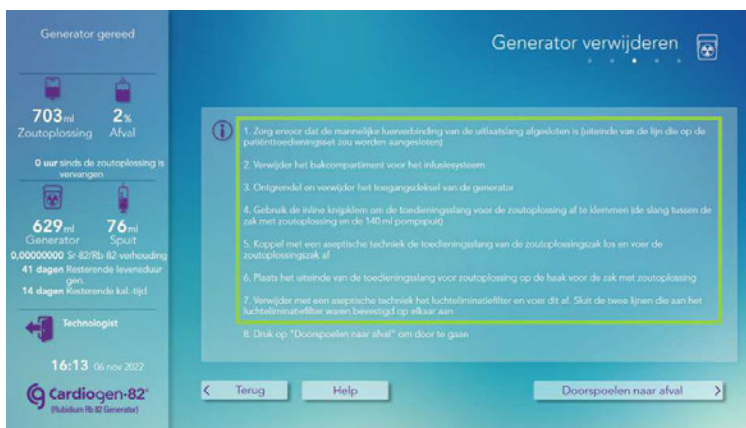


Generator verwijderen na spoelen met lucht

Stap 1: Druk op [Ja] om door te gaan met spoelen van de generator met lucht.



Stap 2 (A/B): Bereid het spoelen van zoutoplossing uit de pompspuit naar de afvalfles voor. Zorg dat de dop op de mannelijke luerverbinding van de afvoerslang zit (uiteinde van de lijn die aan een patiënttoedieningsset bevestigd zou zijn) [stap 1 op het scherm]



A: Ontkoppel de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset van de patiëntslang van de cassette.

B: Plaats een luerdop op de luerverbinding van de patiëntslang van de cassette

Stap 3: Verwijder het opbergvak uit het infusiesysteem [stap 2 op het scherm].

Verwijder het opbergvak. Plaats het opbergvak op een veilige locatie voor later gebruik.

Stap 4: Ontgrendel en verwijder de toegangsdeur van de generator [stap 3 op het scherm].

Ontgrendel de toegangsdeur van de generator en verwijder hem door eerst het slot op te tillen.

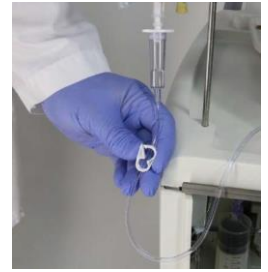
Plaats de deur terzijde.

Stap 5: Gebruik de knijpklem om de slang van de toedieningsset voor zoutoplossing (de lijn tussen de zak met zoutoplossing en de 140 ml pompspuit) af te klemmen [stap op het scherm].

Knijp de knijpklem samen om de toedieningsset voor zoutoplossing af te klemmen.

Stap 6: Verwijder de slang van de toedieningsset voor zoutoplossing middels aseptische techniek van de zak met zoutoplossing en voer de zak af [stap 5 op het scherm]. Verwijder de slang van de toedieningsset voor zoutoplossing en voer de zak af volgens de instellingsrichtlijnen.

Stap 7: Plaats het uiteinde van de slang van de toedieningsset voor zoutoplossing over de haak [stap 6 op het scherm] op het scherm]. Plaats het uiteinde van de toedieningsset voor zoutoplossing over de haak voor de zak met zoutoplossing.



Stap 8 (A/B): Gebruik aseptische techniek om het luchteliminatiefilter te verwijderen en af te voeren en sluit de twee lijnen die met het luchteliminatiefilter verbonden waren op elkaar aan [stap 7 op het scherm].

A: Verwijder de filtereenheid die zich links van de cassette bevindt.

Leg bij het verwijderen een absorberende mat of ander voorwerp onder de filtereenheid om eventueel eruit lekkend eluaat op te vangen.

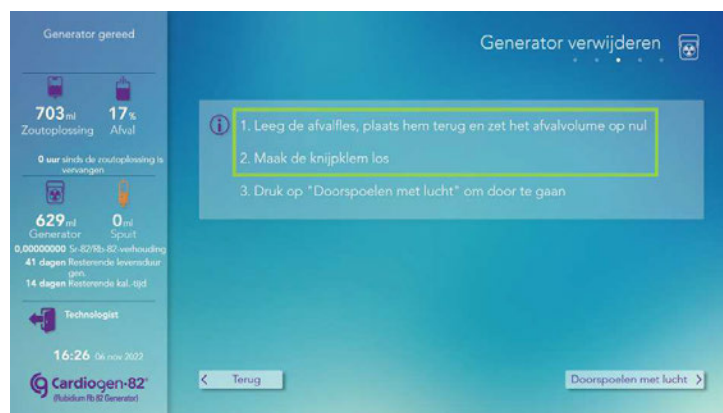
B: Sluit de toedieningsset voor zoutoplossing direct aan op de spoel- en Rb-82-toedieningslijn.

Stap 9: Druk, als de handmatige stappen zijn voltooid, op [Doorspoelen naar afval >] [stap 8 op het scherm]. Het systeem spoelt automatisch alle in de pompspuit achtergebleven zoutoplossing naar de afvalfles, via de generator. Bij deze stap passeert zoutoplossing de generator. Een voortgangsbalk voor het spoelproces wordt op het scherm weergegeven. Druk op [Doorgaan >] wanneer het spoelen voltooid is.

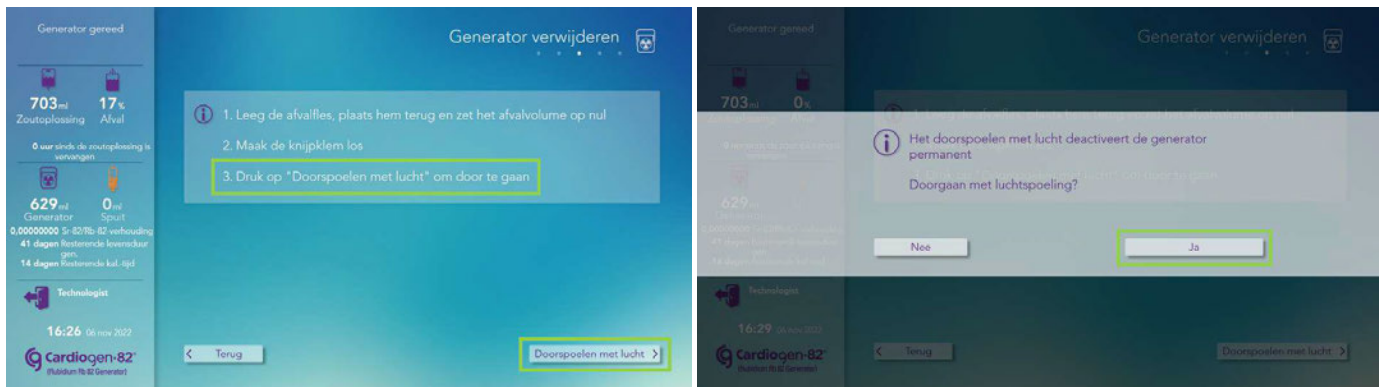
Stap 10: Bereid het met lucht spoelen van de generator voor (afbeelding 3-109).

Leeg de afvalfles en plaats hem terug en zet het afvalvolume op nul [stap 1 op het scherm]

Stap 11: Maak de knijpklem los [stap 2 op het scherm]. Maak de knijpklem op de toedieningsset voor zoutoplossing los door het lipje aan de bovenkant van de klem op te tillen.



Stap 12: Druk op [Doorspoelen met lucht >] om door te gaan en druk op [Ja] om een automatisch proces van meerdere stappen voor het spoelen van alle slangcomponenten en de generator te starten [stap 3 op het scherm in]. Het infusiesysteem toont een voortgangsbalk voor het spoelproces.



Stap 13: Druk na voltooiën van het spoelen met lucht op [Doorgaan >]. Druk op [< Terug] om het spoelproces te herhalen als eluaat in de slangen wordt waargenomen.

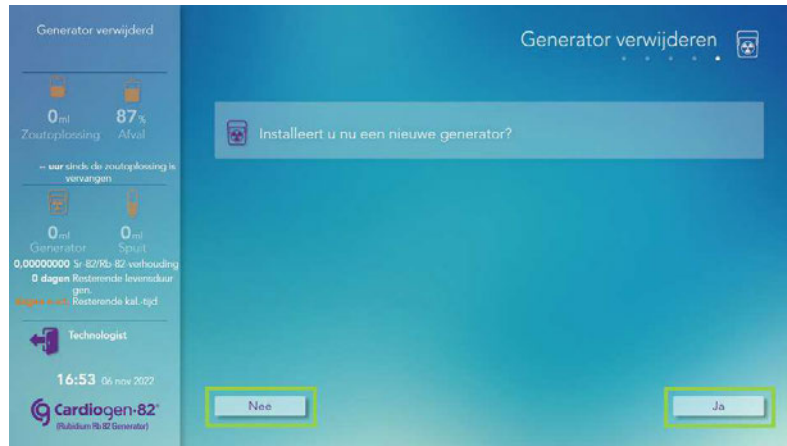


Stap 14 (A t/m E): Vervolgens wordt de gebruiker opgeroepen de generator en de slangensets te verwijderen volgens de instructies op het scherm.

- A:** Til de toegangsdeur tot de afvalfles en de strontiumdetectorruimte bovenop het infusiesysteem op.
- B:** Open deuren 1 t/m 4. Vergrendel de toegangsdeuren tot de slangentray en de generatorruimte (met de nummers 3 en 4) op hun plaats achter het dubbele vergrendelingsmechanisme.
- C:** Ontkoppel de luerverbindingen van de toevoer- en afvoerslangen van de generator (pigtails) van de generatorslangen van de cassette. Verbind de pigtails met elkaar en draai stevig aan.
- D:** Verwijder de generator en plaats hem in de verzendcontainer.
- E:** Doe doppen op open verbindingen, verwijder alle componenten van de CardioGen-82®-accessoireset, inclusief slangen en spuit en neem de afvalfles uit en leeg deze. Voer deze items af volgens de specifieke procedures van uw instelling. Componenten kunnen reststraling afgeven en moeten conform de vergunning voor radioactieve materialen van de instelling worden afgevoerd.

Stap 15: Druk op [Bevestigen >] als alle slangensets zijn verwijderd.

Stap 16: Druk op [Ja] om een nieuwe generator te installeren. Druk op [Nee] om terug te keren naar het hoofdmenu. Sluit alle toegangsdeuren in de volgorde 4 t/m 1 en de toegangsdeur van de generator. Vergrendel de toegangsdeur van de generator en plaats het opbergvak terug.

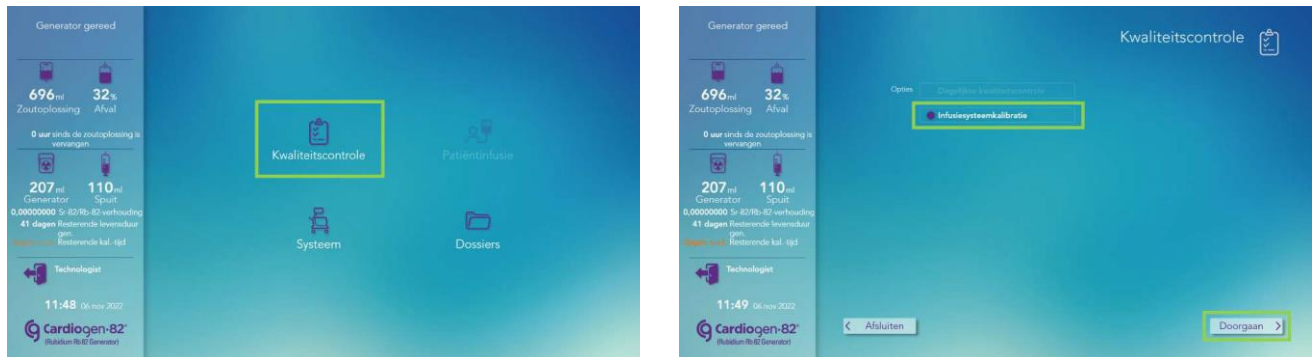


Kalibratie van het infusiesysteem

De volgende workflowinstructies demonstreren de stappen die nodig zijn voor kalibratie bij een flowsnelheid van 50 ml/min. Volg dezelfde workflowstappen om de kalibratie bij een flowsnelheid van 20 ml/min uit te voeren. Als de kalibratie van het infusiesysteem eenmaal is begonnen, moet deze bij beide flowsnelheden met succes voltooid zijn, voordat dagelijkse kwaliteitscontroles en patiëntinfusies kunnen worden hervat.

Stap 1: Selecteer het pictogram Kwaliteitscontrole in het hoofdmenu

Stap 2: Selecteer Infusiesysteemkalibratie Druk op [Doorgaan >].



Stap 3: Bereid het aanvullen van de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset voor door de twee stappen uit te voeren. Sluit een nieuwe, niet-voorgevulde CardioGen-82®- patiënttoedieningsset aan op het infusiesysteem door de vrouwelijke kant van de luerverbinding van de CardioGen-82®- patiënttoedieningsset te verbinden met de patiëntslang van de cassette boven op het infusiesysteem. Plaats het losse uiteinde van de CardioGen-82®- patiënttoedieningsset boven een lege beker [stap 1 op het scherm].



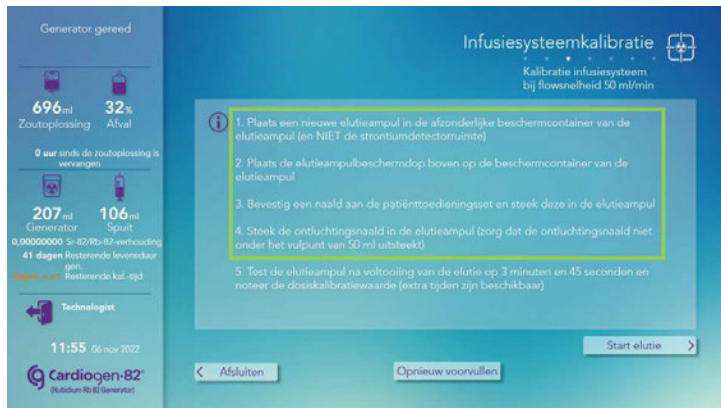
Stap 4: Druk op [Bevestigen >] om de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset met zoutoplossing voor te vullen [stap 2 rechts op het scherm]. Het infusiesysteem leidt nu zoutoplossing om via het spoolvloeistoftraject naar de patiënttoedieningsset, om lucht uit de slangen te spoelen.

Stap 5: Het voortgangsscherm geeft de status aan van het patiëntinfusieproces. Wacht tot het aanvullen is voltooid.

Stap 6: Druk op [Doorgaan >] als het voorvullen van de patiënttoedieningsset is voltooid.



Stap 7: Als het voorvullen is voltooid, is het noodzakelijk stap 7 t/m 10 [stap 1 t/m 4 op het kalibratiescherm van het infusiesysteem uit te voeren alvorens verder te gaan met de kalibratie van het infusiesysteem. Plaats een nieuwe elutieampul] in de afzonderlijke beschermcontainer voor de elutieampul [stap 1 op het scherm].



Stap 8: Plaats het deksel op de beschermcontainer van de elutieampul [stap 2 op het scherm]

Stap 9: Bevestig een naald aan de CardioGen-82® patiënttoedieningsset (PTS) en steek de PTS met de eraan bevestigde naald in de nieuwe elutieampul [stap 3 op het scherm]



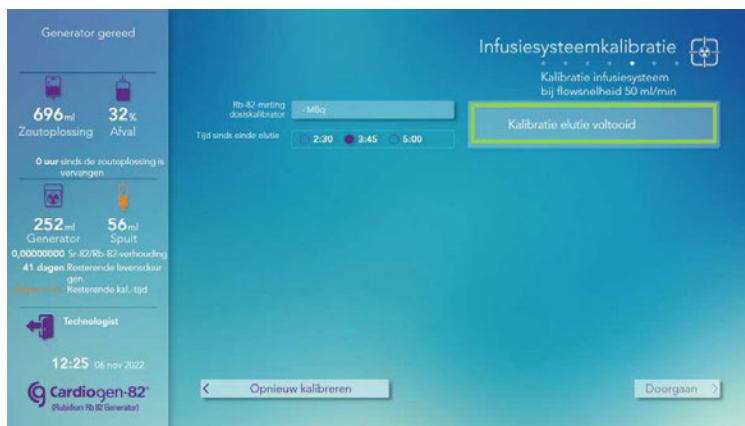
Stap 10: Steek de ontluuchtingsnaald in de elutieampul (zorg dat de ontluuchtingsnaald niet onder het vulpunt van circa 50 ml uitsteekt) [stap 4 op het scherm]

Stap 11: Druk op [Start elutie >] om met de kalibratie-elutie te beginnen. Het infusiesysteem toont de voortgang van de patiëntinfusie. Het statusindicatorlampje gaat branden wanneer een elutie bezig is.

Stap 12: Het voortgangsscherm geeft de status van de dagelijkse kwaliteitscontrole weer. Wacht tot de test voor dosisconstantheid is voltooid.

Stap 13: Als de kalibratie-elutie en de post-infusiespoeling zijn voltooid gaat het statusindicatorlampje uit. Op dat moment moet onmiddellijk een timer worden gestart voor de vervaltijd.

De timer/stopwatch moet worden gestart om de vervaltijd bij te houden zodra het statusindicatorlampje uit gaat aan het eind van een elutie, en de meting van Rb-82-dosistest moet na precies 3 minuten en 45 seconden plaatsvinden, tenzij een andere dosistesttijd is gekozen. Meten van de dosistest op een verkeerd tijdstip kan leiden tot incorrecte dosering voor de patiënt.



Stap 14: Neem de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset met de eraan bevestigde ontluuchtingsnaald uit de elutieampul.

Stap 15: Neem de afgeschermdel elutieampul voor de test mee naar de dosiskalibrator. Test de elutieampul na 3 minuten en 45 seconden en registreer de meetwaarde van de dosiskalibrator. Voer de Rb-82-metwaarde van de dosiskalibrator op het kalibratiescherm in en selecteer 3:45 als de "Tijd sinds einde elutie".

Druk op [Doorgaan >]. Er verschijnt een pop-up waarin u gevraagd wordt te controleren of de ingevoerde meetwaarde en het testtijdstip correct zijn. Druk op [Ja] als de ingevoerde informatie correct is. Druk op [Nee] om de ingevoerde informatie bij te werken. Het infusiesysteem berekent automatisch de gecorrigeerde Rb-82-vervalwaarde (meetwaarde van de dosiskalibrator vermenigvuldigd met de vervalfactor). Druk op [Doorgaan >] en ga verder.

Als de kalibratie bij een flowsnelheid van 50 ml/min binnen acceptabele grenzen ligt (testresultaat Geslaagd) en door de gebruiker geaccepteerd is, drukt u op [Doorgaan >] om de kalibratie van het infusiesysteem bij een flowsnelheid van 20 ml/min uit te voeren. Als de resultaten van de kalibratie van het infusiesysteem bij de flowsnelheden 50 ml/min en 20 ml/min binnen acceptabele grenzen liggen (testresultaten Geslaagd) en door de gebruiker geaccepteerd zijn, drukt u op [Doorgaan >] en gaat u verder naar

Als een kalibratieresultaat niet binnen acceptabele grenzen ligt (testresultaat Mislukt), drukt u op [Doorgaan >] en gaat u verder om met een nieuwe elutietest te beginnen. Het infusiesysteem berekent automatisch een nieuwe kalibratiefactor.

Dagelijkse kwaliteitscontroles

Aan het begin van iedere dag, voordat patiëntinfusieonderzoeken worden uitgevoerd, moeten de volgende

dagelijkse kwaliteitscontroles worden uitgevoerd en geregistreerd:

Sr-detector meting van achtergrondstraling

Sr-detector constantheidstest

Kolomspoeling

Eluaattest (dosisconstantheid en strontiumniveau)

De Sr-detector meting van achtergrondstraling van de dagelijkse kwaliteitscontrole voert een systeemkwaliteitscontrole uit en zorgt dat zich geen gammastralingsbronnen buiten het infusiesysteem bevinden.

De Sr-detector constantheidstest controleert de stabiliteit van de gammadetectorenergie van de Sr-detector door gebruikmaking van Na-22 en controleert of de hoogspanningsvoorziening naar behoren functioneert.

De Kolomspoeling gebruikt 50 ml zoutoplossing voor het uitspoelen van eventueel achtergebleven eluaat in de Cardiogen-82®-generator, voor begin van de eluaattest.

De Eluaattest (dosisconstantheid en strontiumniveau) volgt op de kolomspoeling.

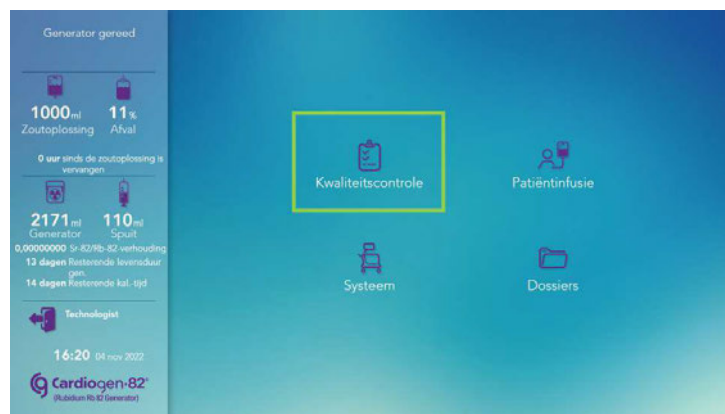
De test voor dosisconstantheid vergelijkt de door het systeem geleverde Rb-82-dosis met een meting van dezelfde dosis uitgevoerd door de gammadetector. Deze test controleert of de dosisconstantheid binnen acceptabele grenzen ligt, en bevestigt de stabiliteit van het Rb-82-dosistoedieningssysteem.

De strontiumniveautest, uitgevoerd met de Sr-detector van het infusiesysteem, meet de niveaus van Sr-82 en Sr-85, om zeker te zijn dat de niveaus de waarschuwinglimieten of vervaldata niet hebben bereikt of overschreden, zoals gespecificeerd in de receptuurinformatie voor de Cardiogen-82®-generator (rubidium Rb-82-generator).

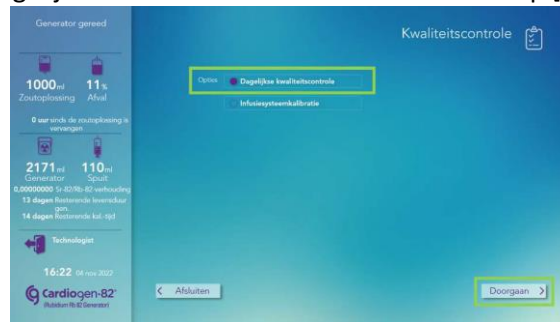
Het CardioGen-82®-infusiesysteem staat het uitvoeren van patiëntinfusies NIET toe als een procedure van de dagelijkse kwaliteitscontrole faalt. Gebruik het CardioGen-82®-infusiesysteem NIET in het geval van dergelijk falen, en neem ONMIDDELIJK contact op met een Bracco CAS voor ondersteuning.

De dagelijkse kwaliteitscontrole wordt geïnitieerd via het menu Kwaliteitscontrole, zoals weergegeven in de volgende stappen.

Stap 1: Selecteer het pictogram Kwaliteitscontrole in het hoofdmenu.

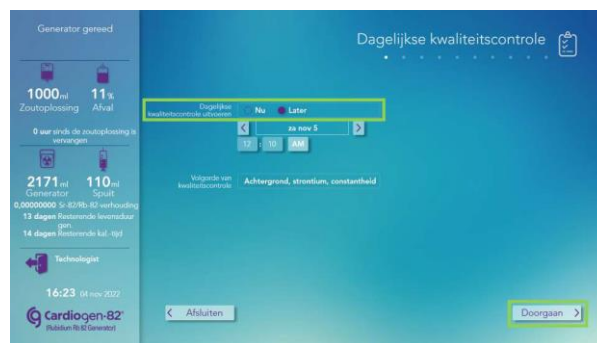


Stap 2: Selecteer de optie Dagelijkse kwaliteitscontrole en druk daarna op [Doorgaan].



Stap 3: Selecteer of u de dagelijkse kwaliteitscontrole “Nu” of “Later” wilt uitvoeren.

Als “Later” wordt geselecteerd, moet de gewenste begindatum en -tijd voor uitvoering van de dagelijkse kwaliteitscontrole worden ingesteld. Druk daarna op [Doorgaan >].

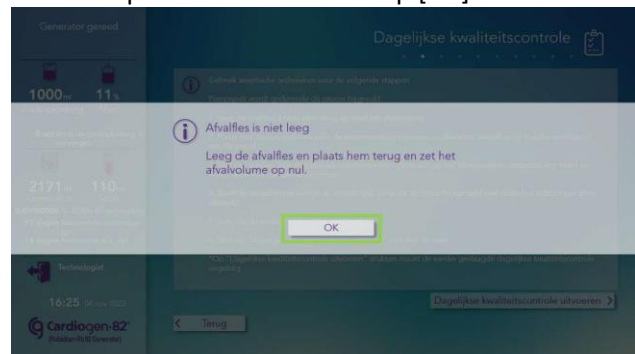
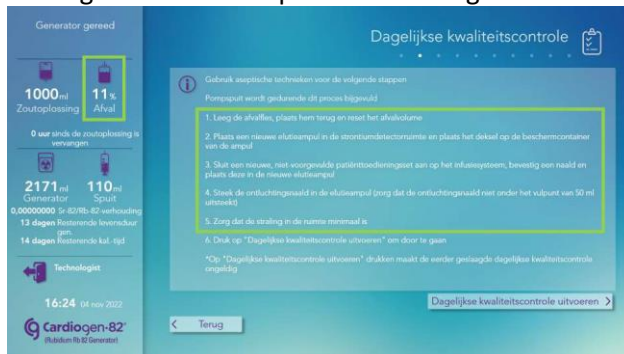


Stap 4: Druk op [Ja] om de strontiumniveautest automatisch uit te voeren na meting van de achtergrondstraling, zonder dat interactie met de gebruiker noodzakelijk is. Ga verder met stap 5.

Stap 5 (A/B): Bereid het automatisch uitvoeren van de strontiumniveautest na de meting van achtergrondstraling voor, door meerdere stappen uit te voeren zoals weergegeven. Leeg de afvalfles en plaats hem terug en zet het afvalvolume op nul [stap 1 op het scherm]

A: Selecteer het pictogram Afval om het proces van legen en terugplaatsen van de afvalfles te beginnen.

B: Leeg de afvalfles en plaats hem terug en zet het afvalvolume op nul en druk daarna op [OK].



Stap 6 (A/B): Plaats een nieuwe elutieampul in de strontiumdetectorruimte en plaats het deksel van de beschermcontainer voor de strontiumdetector erop [stap 2 op het scherm].

A: Neem het deksel van de beschermcontainer voor de strontiumdetector.

B: Plaats een nieuwe elutieampul in de strontiumdetectorruimte en plaats het deksel op de beschermcontainer.



Het infusiesysteem voert geen kwaliteitscontrole uit als het deksel niet op de beschermcontainer voor de strontiumdetector zit. Deze veiligheidsfunctie helpt onbedoelde blootstelling aan straling en/of onnauwkeurige testresultaten voorkomen. Onnauwkeurige testresultaten kunnen leiden tot een overdosis straling en letsel bij de patiënt.

Stap 7 (A/B): Sluit een nieuwe, niet-voorgevulde CardioGen-82®-PTS aan op het infusiesysteem, bevestig een naald en steek deze in de nieuwe elutieampul [stap 3 op het scherm].

A: Sluit de vrouwelijke kant van de luerverbinding van de CardioGen-82®-PTS aan op de slang boven op het infusiesysteem.

B: Bevestig een naald aan de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset en steek deze in de nieuwe elutieampul.

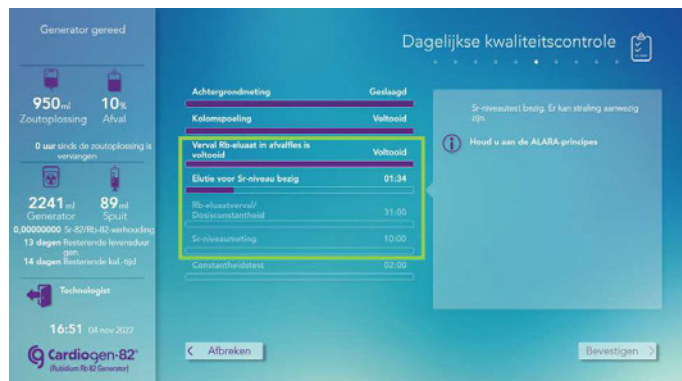
Stap 8: Steek de ontluchttingsnaald in de elutieampul (zorg dat de ontluchttingsnaald niet onder het vulpunt van circa 50 ml uitsteekt) [stap 4 op het scherm].

Stap 9: Zorg voordat de dagelijkse kwaliteitscontrole begint dat de straling in de kamer minimaal is [stap 5 op het scherm in].

Stap 10: Nu de handmatige voorbereidingshandelingen zijn voltooid, is het tijd om met de dagelijkse kwaliteitscontrole te beginnen. Druk op [Dagelijkse kwaliteitscontrole uitvoeren >] om door te gaan [stap 6 op het scherm]. Eerst wordt de meting van achtergrondstraling uitgevoerd; onmiddellijk daarna volgt de strontiumniveautest op het tijdstip dat door de gebruiker is ingevoerd in stap 3:.

Stap 11: Het voortgangsscherm geeft de processtatus van de dagelijkse kwaliteitscontrole weer. Wacht tot elk van de volgende processen is voltooid:

- Achtergrondstraling
- Kolomspoeling
- Rb-eluaatverval in afvalfles is voltooid
- Elutie voor Sr-niveau is bezig
- Rb-eluaatverval/Dosisconstantheid
- Sr-niveau



Als het resultaat van de Sr-niveaumeting voltooid of “Geslaagd” is (afbeelding 2-47) gaat u verder met stap 1 van onderstaande sectie om met de constantheidstest te beginnen.

Constantheidstest uitvoeren

Stap 1 (A/B/C): Voltooi stap 1 t/m 3 voordat u bevestigt de constantheidstest uit te voeren. Verwijder de elutieampul uit de strontiumdetectorruimte.

A: Verwijder de CardioGen-82®-patiënttoedieningsset met de eraan bevestigde ontluuchtingsnaald uit de elutieampul.

B: Verwijder het deksel van de beschermcontainer voor de strontiumdetector.

C: Neem de elutieampul uit de strontiumdetectorruimte.

Stap 2: Plaats de Na22-constantheidsbron in de strontiumdetectorruimte [stap 2 rechts op het scherm] door de lip van de bron uit te lijnen met de uitsparing op de detectorruimte. Zorg dat de Na-22-bron zo in de strontiumdetectorruimte is geplaatst, dat de greep aan de bovenkant van de detectorruimte zit en naar boven wijst, en dat de bron volledig in de detectorruimte zit. Plaats het beschermdeksel terug op de beschermcontainer en laat het daar tijdens uitvoering van de constantheidstest.



Het infusiesysteem voert geen kwaliteitscontrole uit als het deksel niet op de beschermcontainer voor de strontiumdetector zit. Deze veiligheidsfunctie helpt onbedoelde blootstelling aan straling en/of onnauwkeurige testresultaten voorkomen. Onnauwkeurige testresultaten kunnen leiden tot een overdosis straling en letsel bij de patiënt.

Stap 3: Druk op [Bevestigen >] om de constantheidstest te starten [stap 3 rechts op het scherm].



Stap 4: Het voortgangsscherm (afbeelding 2-68) geeft de processtatus van de dagelijkse kwaliteitscontrole weer. Wacht tot de constantheidstest is voltooid.

Stap 5: Als het resultaat van de constantheidstest “Geslaagd” is (afbeelding 2-69) kan de constantheidsbron uit de strontiumdetectorruimte worden genomen (afbeelding 2-70) en in de beschermcontainer voor de constantheidsbron geplaatst worden. De bron moet worden bewaard in een Hot Lab of een ruimte met beperkte toegang, indien niet in gebruik.

Plaats het deksel weer op de beschermcontainer voor de strontiumdetector.

Stap 6: Sluit de toegangsdeur voor de afvalflës en de strontiumdetectorruimte bovenop het infusiesysteem.

Stap 7: Controleer de resultaten van de dagelijkse kwaliteitscontrole. Druk op [Bevestigen >] om door te gaan.



Stap 8: Voer de gebruikersinitialen in om voor het voltooiën van de dagelijkse kwaliteitscontrole te tekenen. Druk op [Doorgaan >].

Bronnen

Activiteit Na-22 Constantheidsbron 0,37 MBq

Activiteit Na-22 Lineariteitsset (enkel voor installatie infusie systeem). 0,37 MBq 0,0222 MBq 0,00148 MBq

Activiteit Cs-137 schijfbron 0,37 MBq (aanschaf door ziekenhuis)

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

1 Identification

Product identifier Sheet Code: 279

Trade name: CardioGen-82

Chemical Name: Rubidium Rb-82 generator for elution of rubidium chloride Rb-82 injection.

Synonyms: For active: Rubidium Chloride 82, Rubidium Chloride Rb-82 Injection.

CAS Number: 7791-11-9

Application of the substance / the mixture:

A myocardial perfusion agent useful in distinguishing normal from abnormal myocardium.

We recommend that you use this product in a manner consistent with the listed use. If your intended use is not consistent with the stated use, please contact your sales or technical service representative.

Rubidium Rb-82 generator supplied in the form of strontium Sr-82 adsorbed on a hydrous stannic oxide column which is encased in a lead shield and surrounded by a plastic container.

Details of the supplier of the safety data sheet

Manufacturer/Supplier:

Bracco Diagnostics Inc.

P.O. Box 5225

Princeton, NJ

08543

Phone number: 1-800-257-5181

Email: HSE@bracco.com (responsible for the SDS)

Information department:

B-Lands Consulting

WTC, 5 Place Robert Schuman, BP

1516 38025 Grenoble, FRANCE

Tel: +33 476 295 869

Fax: +33 476 295 870

Email: clients@reachteam.eu

www.reachteam.eu

Emergency telephone number:

EMERGENCY CONTACT:

Health: 1-800-257-5181

U.S. Transport - Chemtrec: 1-800-424-9300

International Transport - Chemtrec: 1-703-527-3887

2 Hazard(s) identification

Classification of the substance or mixture

The product is not classified, according to the Globally Harmonized System (GHS).

Label elements

GHS label elements Not applicable.

Hazard pictograms Not applicable.

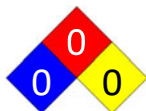
Signal word Not applicable.

Hazard statements Not applicable.

Additional Information:

Classification system:

NFPA ratings (scale 0 - 4)



Health = 0

Fire = 0

Reactivity = 0

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

HMIS-ratings (scale 0 - 4)

HEALTH	0	Health = 0
FIRE	0	Fire = 0
REACTIVITY	0	Reactivity = 0

Other hazards No further relevant information available.

Results of PBT and vPvB assessment

PBT: Not applicable.

vPvB: Not applicable.

3 Composition/information on ingredients

Chemical characterization: Mixtures

Description: Mixture: consisting of the following components.

Hazardous Components			
CAS No.	Name	Classification	Qty.
1310-73-2	Sodium Hydroxide	Skin Corr. 1A, H314, Acute Tox. 4, H302	2 – 2.5 %
7440-24-6	Strontium ⁸² / Strontium ⁸⁵ (**)	Water-react. 1, H260	0.1 – 1 %

Non-Hazardous components		
CAS No.	Name	Qty.
18282-10-5	Tin (IV) Oxide	1 – 10 %

Information on components		
CAS No.	Name	Qty.
18282-10-5	Tin (IV) Oxide	1 – 10 %

Additional information:

** CAS number pertains to Strontium

When sterile, pyrogen-free Sodium Chloride Injection USP is used to elute the generator, the diagnostic agent Rubidium Chloride Rb-82 injection is formed. The resulting material is radioactive.

Rubidium Rb-82 (eluent from CardioGen-82 generator) decays by positron emission and associated gamma emission with a physical half-life of 75 seconds. The specific gamma ray constant for Rb-82 is 6.1 R /h-mCi at 1 cm. The first half-value layer is 0.7 cm of lead (Pb).

4 First-aid measures

Description of first aid measures

General information:

Formulation contains RADIOACTIVE CHROMIUM 51.

As in the use of any radioactive material, care should be taken to insure minimum radiation exposure. Personnel who handle radioactive materials should be trained in their use and should follow appropriate precautions for work with these materials.

See Health Effects and Toxicology sections for additional information.

After inhalation:

Supply fresh air. If required, provide artificial respiration. Consult doctor if symptoms persist.

After skin contact:

Immediately wash with water and soap and rinse thoroughly. Seek medical attention if skin irritation, swelling or redness develops and persists. Swab skin to verify all removable radioactive contamination is gone.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

After eye contact:

Rinse immediately with plenty of water, also under the eyelids for at least 15 minutes. If irritation persists get medical attention. Swab eyelid and surrounding area to verify all removable radioactive contamination is gone.

After swallowing:

Immediately call a doctor.

Vomiting may be induced only if a person is conscious and if ingestion has occurred within the past three hours. Never induce vomiting in a person who is unconscious or experiencing convulsions. If ingestion of eluent from the CardioGen-82 generator (containing radioactive Rubidium-82) inadvertently occurs, the individual may be treated by water hydration or diuresis to facilitate elimination of the radioactive material.

Most important symptoms and effects, both acute and delayed

No further relevant information available.

Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

No further relevant information available

5 Fire-fighting measures

Extinguishing media

Suitable extinguishing agents: Water

Special hazards arising from the substance or mixture

WARNING: Material is RADIOACTIVE

Advice for firefighters

Evacuate personnel to an upwind direction, remove unneeded material and cool container(s) with water from a maximum distance. Move container from fire area if you can do it without risk.

Protective equipment:

Firefighters should wear adequate personal protective equipment with protection of respiratory tract (self-contained breathing apparatus) (SCBA). In addition, firefighters should wear flame and chemicals resistant clothing, boots and gloves.

6 Accidental release measures

Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Wear protective equipment. Keep unprotected persons away.

Radioactive shielding if appropriate to minimize exposure

Environmental precautions:

Do not allow product to reach sewage system or any water course. Do not allow to penetrate the ground/soil.

Inform respective authorities in case of seepage into water course or sewage system.

Methods and material for containment and cleaning up:

Absorb with liquid-binding material.

Place spilt material in an appropriate container for disposal.

The spill area should be ventilated and decontaminated after material is collected.

Dispose of radioactive material in accordance with all local, state, federal and EC Regulations or with the Regulations of the country in which the material is used.

Reference to other sections

No dangerous substances are released.

See Section 7 for information on safe handling.

See Section 8 for information on personal protection equipment.

See Section 13 for disposal information.

Protective Action Criteria for Chemicals

PAC-1:

None of the ingredients are listed.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

PAC-2:

None of the ingredients are listed.

PAC-3:

None of the ingredients are listed.

7 Handling and storage

Precautions for safe handling

Avoid contact with the eyes and skin.

Radioactive materials may pose significant health risks if not properly handled. Personnel who handle radioactive materials should be trained in their use and should follow appropriate precautions for work with these materials.

Information about protection against explosions and fires:

No special measures required.

Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Requirements to be met by storerooms and receptacles:

Store in a cool, dry place in well-sealed receptacles.

Container Requirements: The CardioGen-82 (Rubidium Rb 82 Generator) is encased in a lead shield surrounded by a labeled plastic container.

Storage Conditions: Store at 20-25 degrees C.

Information about storage in one common storage facility:

Not required.

Further information about storage conditions:

None.

Specific end use(s)

No further relevant information available.

8 Exposure controls/personal protection

Control parameters

Components with limit values that require monitoring at the workplace:

The following constituent is the only constituent of the product which has a PEL, TLV or other recommended exposure limit.

At this time, the remaining constituent has no known exposure limits.

1310-73-2 Sodium Hydroxide

TLV-ACGIH	Long-term value: 2 mg/m ³ absolute limit value for 2009
-----------	-----------------------------------------------------------------------

Additional information:

The lists that were valid during the creation were used as basis.

The Exposure Limit for Stannic Oxide as Tin, is 2 mg / m³ for the OSHA Permissible Exposure Limit (PEL) and for the American Conference of Governmental Hygienists (ACGIH) Threshold Limit Value-Time Weighted Average (TLV-TWA).

The Occupational Guideline to Exposure to Radioactive Materials is an effective dose equivalent to 50 mSV per year.

Exposure controls

Appropriate Technical Controls:

Provide adequate aspiration / ventilation in the workplace

Radioactive shielding if appropriate to minimize exposure

Personal protective equipment

General protective and hygienic measures:

The usual precautionary measures for handling chemicals should be followed. Wash hands before breaks and at the end of work.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022



Do not eat, drink and smoke while working.

Breathing equipment:

Not anticipated for normal clinical environment.

In non-routine exposure conditions, where risk assessment shows air-purifying respirators are appropriate, use respirators and components tested and approved under appropriate government standards such as NIOSH (US) or CEN (EU).

Self-contained breathing apparatus should be available for emergency use.

Protection of hands:



Protective gloves

The glove material must be impermeable and resistant to the product/ the substance/ the preparation. Due to missing tests no recommendation to the glove material can be given for the product/ the preparation/ the chemical mixture.

Selection of the glove material on consideration of the penetration times, rates of diffusion and the degradation

Material of gloves

Natural rubber, NR Nitrile rubber, NBR

The selection of the suitable gloves does not only depend on the material, but also on further marks of quality and varies from manufacturer to manufacturer. As the product is a preparation of several substances, the resistance of the glove material cannot be calculated in advance and has therefore to be checked prior to the application.

Penetration time of glove material

The exact break through time has to be found out by the manufacturer of the protective gloves and has to be observed.

Eye protection:



Safety glasses

Body protection: Protective work clothing.

9 Physical and chemical properties

Information on basic physical and chemical properties

General Information:

Appearance

Form:	Solid
Color:	Not applicable
Odor:	Not determined
Odor threshold:	Not determined
pH – Value:	Not applicable
Melting point/Melting range:	Not determined
Boiling point/Boiling range:	Not determined
Flash point:	Not applicable.
Flammability (Solid, Gaseous):	Not determined
Ignition temperature:	Product is not self-igniting

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

Danger of explosion:	Product does not present an explosion hazard
Flammability Limits	
Lower:	Not determined
Upper:	Not determined
Explosion Limits	
Lower:	Not determined
Upper:	Not determined
Oxidizing properties:	Not determined
Vapor pressure:	Not applicable
Density:	Not determined
Relativity density at 20 °C (68 °F):	Not determined
Vapor Density at 20 °C (68 °F):	Not determined
Evaporation rate:	Not determined
Solubility in / Miscibility with	Not determined
Water:	Insoluble
Partition coefficient (n-octanol/water):	Not determined
Viscosity	
Dynamic:	Not determined
Kinematic:	Not determined
Water:	Not determined
VOC Content:	Not determined
Solid content:	11.0 %

Other Information

No further information available

10 Stability and reactivity

Reactivity

There are not particular dangerous reactions with other substances in normal conditions of use.

Chemical stability

This generator contains strontium Sr-82 and Sr-85. Sr-82 decays with a half-life of 25 days and Sr-85 with a half-life of 65 days.

Rubidium Rb-82 (eluent from CardioGen-82 generator) decays by positron emission and associated gamma emission with a physical half-life of 75 seconds. The specific gamma ray constant for Rb-82 is 6.1 R/h-mCi at 1 cm. The first half-value layer is 0.7 cm of lead (Pb).

Thermal decomposition / conditions to be avoided:

No decomposition if used according to specifications.

Possibility of hazardous reactions No dangerous reactions known.

Conditions to avoid No further relevant information available.

Incompatible materials: No further relevant information available.

Hazardous decomposition products: No dangerous decomposition products known.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

11 Toxicological information

Information on toxicological effects

Acute toxicity:

LD/LC50 values that are relevant for classification:		
18282-10-5 TIN (IV) OXIDE		
Oral	LD50	> 20000 mg/kg (Rat)
7647-14-5 sodium chloride		
Oral	LD50	3000 mg/kg (Rat)
1310-73-2 Sodium Hydroxide		
Oral	LD50	2000 mg/kg (Rat)
hydrochloric acid		
Oral	LD50	900 mg/kg (Rabbit)

Primary irritant effect:

on the skin:

No irritant effect.

Material contains low concentration of components that are mild irritants or possible irritants. It may have potential to cause mild irritation, however, moderate or severe irritation is not expected. Acute skin exposure is not expected to exceed 50 mSV/year (Occupational Exposure Guideline)

on the eye: No irritating effect.

Sensitization:

No sensitizing effects known. Biological effects from exposure to radioactive materials are based on exposures higher than those permitted in an occupational setting. No harmful effects are expected from CardioGen-82 under normal use conditions

Other information (about experimental toxicology):

By Inhalation:

Formulation contains some materials that are irritants. Inhaling small amounts of liquid aerosol may result in nasal and other respiratory tract irritation. In general, depending on both the dose and duration, exposure to radioactive materials may produce adverse effects.

By Ingestion:

Inadvertent ingestion of trace amounts of this material would not be expected to result in symptoms. However, ingestion of substantial amounts may cause kidney damage (acute tubular necrosis). In general, depending on both the dose and duration, exposure to radioactive materials may produce adverse effects. Toxic effects of radiation may include development of cancer, adverse reproductive effects, including adverse effects on the fetus.

Additional toxicological information:

The product is not subject to classification according to internally approved calculation methods for preparations. When used and handled according to specifications, the product does not have any harmful effects to our experience and the information provided to us. Contact with small quantities of material for short periods is not expected to result in pharmacologic or toxic effects.

Carcinogenic categories

IARC (International Agency for Research on Cancer)
None of the ingredients are listed.
NTP (National Toxicology Program)
None of the ingredients are listed.
OSHA-Ca (Occupational Safety & Health Administration)
None of the ingredients are listed.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

12 Ecological information

Toxicity

Aquatic toxicity:	
18282-10-5 TIN (IV) OXIDE	
EC50/48 h	> 100 mg/l (Daphnia Magna)
NOEC/48h	> 100 mg/l (Daphnia Magna)
1310-73-2 Sodium Hydroxide	
LC50	180 mg/l (Fish)

Persistence and degradability

No further relevant information available.

Bio accumulative potential

No further relevant information available.

Mobility in soil

No further relevant information available.

Results of PBT and vPvB assessment

PBT: Not applicable.

vPvB: Not applicable.

Other adverse effects

No further relevant information available.

13 Disposal considerations

Waste treatment methods

Recommendation:

Must not be disposed of together with household garbage. Do not allow product to reach sewage system. Reutilize if possible or contact a waste processor for recycling or safe disposal.

Uncleaned packaging:

Recommendation:

Dispose of radioactive material in accordance with all local, state, federal and NRC regulations or with the regulations of the country in which the material is used.

14 Transport information

UN – Number

DOT:

1. Domestic

DOT Shipping Classification: Radioactive Material.

See US Regulations regarding shipment of radioactive materials.

2. International

DOT Shipping Classification: Radioactive material.

See US and other Nations Regulations on shipment of radioactive materials.

ADR:

1. Domestic

ADR Shipping Classification: Radioactive Material.

See US Regulations regarding shipment of radioactive materials.

2. International

ADR Shipping Classification: Radioactive material.

See US and other Nations Regulations on shipment of radioactive materials.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

IMDG:

1. Domestic

IMDG Shipping Classification: Radioactive Material.

See US Regulations regarding shipment of radioactive materials.

2. International

IMDG Shipping Classification: Radioactive material.

See US and other Nations Regulations on shipment of radioactive materials.

IATA:

1. Domestic

ICAO/IATA Shipping Classification: Radioactive Material.

See US Regulations regarding shipment of radioactive materials.

2. International

ICAO/IATA Shipping Classification: Radioactive material.

See US and other Nations Regulations on shipment of radioactive materials.

UN proper shipping name

DOT Not applicable.

Transport hazard class(es)DOT

Class

Not applicable.

Label

8.0

Packing group

DOT

Not applicable.

Environmental hazards:

Marine pollutant:

No

Special precautions for user:

Not applicable.

Transport in bulk according to Annex II of MARPOL73/78 and the IBC Code

Not applicable.

**15 Regulatory information****Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture**

Sara

Section 355 (extremely hazardous substances):	
None of the ingredients are listed.	
Section 313 (Specific toxic chemical listings):	
None of the ingredients is listed.	
TSCA new (21st Century Act) (Substances not listed)	
1310-73-2	Sodium Hydroxide
7440-24-6	Strontium ⁸² /Strontium ⁸⁵ (**)

Proposition 65

Chemicals known to cause cancer:
None of the ingredients is listed.
Chemicals known to cause reproductive toxicity for females:
None of the ingredients are listed.
Chemicals known to cause reproductive toxicity for males:
None of the ingredients are listed.

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

Chemicals known to cause developmental toxicity:

None of the ingredients are listed.

Carcinogenic categories

EPA (Environmental Protection Agency)

None of the ingredients are listed.

TLV (Threshold Limit Value established by ACGIH)

None of the ingredients are listed.

NIOSH-Ca (National Institute for Occupational Safety and Health)

None of the ingredients are listed.

GHS label elements Not applicable.

Hazard pictograms Not applicable.

Signal word Not applicable.

Hazard statements Not applicable.

16 Other information

This information is based on our present knowledge. However, this shall not constitute a guarantee for any specific product features and shall not establish a legally valid contractual relationship.

Description and Property:

The CardioGen-82 Rubidium Rb 82 Generator is a shielded column that contains a slurry of normal saline solution and stannic oxide to which Strontium Sr-82/Sr-85 has been adsorbed.

As in the use of any radioactive material, care should be taken to insure minimum radiation exposure.

Significant Dangers:

If ingestion of eluent from the CardioGen-82 generator (containing radioactive Rubidium-82) inadvertently occurs, the individual may be treated by water hydration or diuresis to facilitate elimination of the radioactive material.

Training Hints:

All persons handling this product should be informed on the existence of the hazard, on any possible risk they might be subjected to and about all required protective measures to prevent such a damage or to reduce the exposition.

WARNINGS:

When transporting an employee for medical assistance, after the employee has had direct contact with a radioactive material, care should be taken to avoid contamination of transport vehicle and medical facility. Skin decontamination and monitoring should be conducted as appropriate.

Radiopharmaceuticals should be used only by physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides) and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides.

Dispose of radioactive material in accordance with all local, state, federal and NRC regulations or with the regulations of the country in which the material is used.

Contact:

Bracco Diagnostics Inc.

P.O. Box 5225

Princeton, NJ

08543

Date of preparation / last revision 03/05/2022, revision 4

Changes: General revision of the entire Safety Data Sheets, modified section 3, section 9, section 14 and section 16.

Abbreviations and acronyms:

ADR: Accord européen sur le transport des marchandises dangereuses par Route (European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road)

IMDG: International Maritime Code for Dangerous Goods

DOT: US Department of Transportation

IATA: International Air Transport Association

Safety Data Sheet

According to OSHA HazCom Standard [2012]

Printing date 12/12/2018

Version 4

Reviewed on 03/05/2022

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists
EINECS: European Inventory of Existing Commercial Chemical
Substances ELINCS: European List of Notified Chemical Substances
CAS: Chemical Abstracts Service (division of the American Chemical Society)
NFPA: National Fire Protection Association (USA)
HMIS: Hazardous Materials Identification System (USA)

LC50: Lethal concentration, 50 percent

LD50: Lethal dose, 50 percent

Water-react. 1: Substances and mixtures which in contact with water emit flammable gases – Category 1

Acute Tox. 4: Acute toxicity – Category 4

Skin Corr. 1A: Skin corrosion/irritation – Category 1A

*** Data compared to the previous version altered.**

- data updating on the basis of the latest amendments.