

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
POUR LE PATIENT

RUBY-FILL^{MD}

Générateur de rubidium Rb 82

Générateur de radionucléides, 3,7 GBq de ⁸²Sr par générateur
Pour élution de chlorure de rubidium Rb 82 injectable, USP
pour voie intraveineuse

Agent radiopharmaceutique de diagnostic (imagerie myocardique)
ATC V09GX04

Jubilant DraxImage Inc.
16 751 autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec H9H 4J4 Canada
1-888-633-5343
www.draximage.com

Date d'approbation initiale :
Le 20 septembre 2011

Date de révision :
Le 28 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247833

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.6 Acquisition d'images et interprétation	6
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation	7
4.8 Dosimétrie des rayonnements	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9	
6.1 Caractéristiques physiques.....	10
6.2 Irradiation externe.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est indiqué :

- comme complément à la tomographie par émissions de positons (TEP) en imagerie myocardique, pour l'évaluation de la perfusion myocardique régionale chez les patients adultes, afin de faciliter le diagnostic ou l'évaluation d'une coronaropathie connue ou soupçonnée.

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

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

1.1 Enfants

***Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.*

1.2 Personnes âgées

Gériatrie : Des patients gériatriques ont été enrôlés dans des études sur l'efficacité et l'innocuité de chlorure de rubidium Rb 82 injectable dans l'indication approuvée.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de RUBY-FILL^{MD} est contre-indiquée si une solution autre que le chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif a été utilisée pour éluer le générateur.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'exposition élevée aux rayonnements avec l'utilisation du mauvais éluant

- Il convient de n'utiliser que du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif pour éluer le générateur. **Voir 4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation**
- Les additifs présents dans d'autres solutions (particulièrement les ions calcium) ont le potentiel d'exposer les patients à des niveaux élevés de rayonnement en provoquant la libération de grandes quantités de ^{82}Sr et de ^{85}Sr dans l'éluat, peu importe l'âge ou l'utilisation antérieure du générateur. **Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**
- Arrêter immédiatement la perfusion du patient et cesser d'utiliser le générateur concerné si le mauvais éluant est utilisé pour éluer le générateur. **Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**
- Évaluer la dose de rayonnement absorbée par le patient et, **si une dose absorbée excessive est soupçonnée ou confirmée**, surveiller les effets des rayonnements sur les organes critiques tels que la moelle osseuse. Lorsque des solutions contenant des ions calcium sont utilisées pour éluer le générateur, des niveaux élevés de radioactivité peuvent être présents dans l'éluat, même avec l'utilisation subséquente d'une solution de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif. **Voir 4.8 Dosimétrie des rayonnements**
- *Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des professionnels de la santé adéquatement qualifiés en ce qui a trait à l'usage de substances prescrites radioactives chez l'homme.*

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Lorsqu'il est prévu d'administrer des radiopharmaceutiques chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer par les médecins si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

La dose unique type pour adulte, utilisée pour l'imagerie par caméra 3D est comprise entre 10 et 15 MBq/kg alors qu'il pourrait convenir de doubler cette activité pour des caméras 2D.

La dose unique maximale de 3700 MBq ne peut être administrée qu'à des patients entre 250 et 370 kg. La plupart des patients ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de $^{82}\text{RbCl}$.

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Aucun ajustement posologique requis en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.4 Administration

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

RUBY-FILL^{MD} doit être utilisé avec un système d'élution spécialement conçu pour être utilisé avec le générateur et doit permettre une mesure et un dosage précis du chlorure de rubidium Rb 82 injectable, à une vitesse comprise entre 10 à 30 mL/min., pour un volume maximal par perfusion de 60 mL. Deux doses uniques (perfusions) sont utilisées par séance d'imagerie repos/stress. Généralement, la perfusion de repos est administrée en premier puis la seconde dose est administrée (après une période appropriée) dans des conditions de stress pharmacologique. La scintigraphie de stress est généralement initiée environ 10 minutes après la fin de la perfusion et de la scintigraphie au repos, afin de permettre une décroissance satisfaisante de l'isotope. Ces paramètres pour une séance de repos et de stress unique reflètent les conditions d'utilisation dans lesquelles ont été menés les essais portant sur la mise au point du médicament.

La scintigraphie TEP débute pendant, ou peu de temps après la perfusion du patient et se termine dans les 10 minutes de l'élution, au maximum.

Certains médicaments peuvent interférer avec la réponse à un test dans des conditions de stress (médicaments anti-angineux, théophyllines) et doivent être suspendus le jour de l'examen. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)

Il convient d'éviter les repas trop copieux dans les 4 heures précédant l'examen dans des conditions de stress. Le patient doit s'abstenir de prendre des médicaments ou des boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant le test, comme le prescrivent les lignes directrices de l'ASNC. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)

L'étalonnage du ^{82}Rb et la diffusion (*breakthrough*) du ^{82}Sr et du ^{85}Sr doivent être déterminés à tous les jours d'utilisation du générateur afin de vérifier la qualité de l'éluat de $^{82}\text{RbCl}$, avant l'administration au patient. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)

4.6 Acquisition d'images et interprétation

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

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

- 70 à 90 secondes après l'injection aux patients présentant une fonction ventriculaire normale (FEVG supérieure à 50 %);

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

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

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

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

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

La monographie de produit de RUBY-FILL^{MD} et le manuel d'utilisation du système d'éluion doivent être revus avant de procéder à l'éluion. Renseignements complémentaires pour l'éluion du générateur RUBY-FILL^{MD} :

- *Il convient de porter des gants étanches pendant la préparation et les processus d'éluion;*
- *Il convient d'appliquer des techniques d'asepsie tout au long de la préparation et des processus d'éluion;*
- *Laisser au moins 6 minutes entre les éluions pour la régénération du ^{82}Rb ;*
- **Utiliser uniquement du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif pour éluer le générateur :**
 - Compléter et signer l'Étiquette de Confirmation de Saline fournie avec RUBY-FILL^{MD};
 - Apposer l'Étiquette de Confirmation de Saline sur le côté transparent du sac de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif et installer celui-ci sur le Système d'éluion de rubidium RUBY;
 - Remplacer le sac de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif dans le cadre de la procédure quotidienne obligatoire de contrôle de la qualité comme indiqué ci-dessous;
- Jeter les premiers 75 mL d'éluat chaque jour où le générateur est élué; et
- Prendre les précautions de sécurité appropriées en considérant que l'éluat contient de la radioactivité.

Directives pour le contrôle de la qualité

L'étalonnage du ^{82}Rb et la diffusion (*breakthrough*) du ^{82}Sr et du ^{85}Sr sont déterminés à l'aide d'un activimètre à chambre d'ionisation (calibrateur de dose), et sont **réalisés par l'utilisateur par le biais d'une procédure quotidienne de contrôle de qualité**. Cette procédure est obligatoire, ce qui veille à ce que le Système d'Éluion ne démarre l'injection-patient que si elle est exécutée. Comme l'indique le manuel d'utilisation fourni avec le Système d'Éluion, l'utilisateur doit procéder

au rinçage et au calibrage au moins une fois toutes les 24 heures et ce, afin d'éliminer toutes les bulles d'air des tubulures et de retirer tout strontium libre du générateur. Dès que le rinçage est effectué, un étalonnage est obligatoire pour valider le compteur d'activité et garantir que l'activité de diffusion se trouve dans les limites acceptables. L'exécution de l'étalonnage sert de test système complet et alerte l'utilisateur quand des niveaux de ^{82}Sr et de ^{85}Sr correspondant à 1/5 des limites *USP* sont atteints. Cela nécessitera au moins un étalonnage supplémentaire au cours de la journée, afin d'assurer le bon fonctionnement de la colonne et de détecter toute diffusion prématurée. Dans ce cas peu probable et pour toute autre information additionnelle, l'utilisateur doit se consulter le manuel d'utilisation du Système d'Élution pour plus d'informations.

NE PAS utiliser d'éluats issus des opérations de rinçage ou d'étalonnage pour administration au patient.

4.8 Dosimétrie des rayonnements

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

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

Tableau 1. Estimations des doses de radiation absorbée (mSv/MBq)

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

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

5 SURDOSAGE

L'administration d'une surdose de rayonnement reliée au ^{82}Rb est très peu probable car les patients peuvent recevoir en toute sécurité l'activité maximale de ^{82}Rb disponible dans le générateur. La dose efficace à partir d'une activité injectée de 3700 MBq est de 2,7 mSv.

Pour traiter une surdose de rayonnement rapportable, veuillez communiquer avec la Commission canadienne de sûreté nucléaire.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicaux
Intraveineuse (éluat $^{82}\text{RbCl}$)	Générateur de radionucléide, 3,7 GBq de ^{82}Sr par générateur	Aucun

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

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

RUBY-FILL^{MD} fournit un éluat de chlorure de rubidium Rb 82 (⁸²RbCl) injectable qui est une solution aqueuse apyrogène stérile de ⁸²RbCl dans du chlorure de sodium 0,9 %, avec un pH entre 4 et 8. L'activité du ⁸²RbCl fournie dans un éluat donné dépend du volume, du taux d'élution et de l'activité du ⁸²Sr adsorbé sur la colonne du générateur. Au terme du processus d'élution, aucun éluat du générateur ne doit contenir plus de 0,02 kBq de ⁸²Sr, pas plus de 0,2 kBq de ⁸⁵Sr par MBq de rubidium-82 contenu dans l'éluat, et pas plus de 1 mcg d'étain par mL de chlorure de rubidium Rb 82 injectable. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable ne contient aucun entraîneur, ni aucun agent stabilisant.

Le générateur est fourni avec un ensemble additionnel de CONNECTEURS RUBY / adaptateurs *Luer* stériles et apyrogènes (c.-à-d., un « corps » CONNECTEUR RUBY, une tige CONNECTEUR RUBY et deux adaptateurs *Luer* fixés à chaque CONNECTEUR RUBY). L'extrémité des CONNECTEURS RUBY reliés au générateur (corps et tige) est identique à celle des connecteurs *Quick-connect* reliés au générateur. Sur le site, et une fois le générateur installé, les connecteurs *Quick-connect* fixés au générateur sont retirés suivant une technique aseptique et sont remplacés par les CONNECTEURS RUBY fournis assurant ainsi la connexion entre le générateur et le SYSTÈME D'ÉLUTION DE RUBIDIUM RUBY.

Des étiquettes de confirmation de saline sont fournies pour être utilisées avec le générateur RUBY-FILL^{MD}. Les espaces vides sur les étiquettes doivent être remplis par les utilisateurs pour confirmer que seuls des sacs de solution de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif doivent être utilisés. L'étiquette de confirmation de saline doit être apposée sur le côté transparent du sac chaque fois que le sac est changé.

6.1 Caractéristiques physiques

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



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

$$\% \text{ restant} = 100 \% \times e^{-0.009 t} \text{ où } t \text{ est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en } \mathbf{\text{secondes}};$$

ou

$$\% \text{ restant} = 100 \% \times e^{-0.544 t} \text{ où } t \text{ est le temps écoulé depuis le calibrage, exprimé en } \mathbf{\text{minutes}}.$$

6.2 Irradiation externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le ⁸²Rb est 0,3 Gy/h/kBq (6,1 R/h/mCi) à 1 cm. La couche de demi-atténuation de faisceau étroit est de 4,1 mm de plomb (et de 3,4 cm de béton). Les facteurs de transmission de faisceau large à 511 keV pour diverses épaisseurs de plomb (Pb) sont présentés au Tableau 2. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de Pb de 7mm atténuera le rayonnement émis par un facteur de transmission d'environ 0,39.

Tableau 2. Facteurs de transmission à faisceau large à 511 keV dans le plomb

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

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

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



Le ^{82}Sr est produit dans un accélérateur par la réaction du ^{85}Rb (p, 4n) ^{82}Sr et du ^{87}Rb (p, 6n) ^{82}Sr , et par Mo (p, spallation). Aucun entraîneur n'a été ajouté au ^{82}Sr . Pour rectifier la décroissance physique du ^{82}Sr , les fractions restantes aux intervalles sélectionnés après calibrage sont indiquées au Tableau 3.

Tableau 3. Décroissance physique du ^{82}Sr

Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
0*	1,000	21	0,559	41	0,321
1	0,973	22	0,543	42	0,312
2	0,946	23	0,529	43	0,304
3	0,920	24	0,514	44	0,295
4	0,895	25	0,500	45	0,287
5	0,871	26	0,486	46	0,279
6	0,847	27	0,473	47	0,272
7	0,824	28	0,460	48	0,264
8	0,801	29	0,448	49	0,257
9	0,779	30	0,435	50	0,250
10	0,758	31	0,423	51	0,243
11	0,737	32	0,412	52	0,237
12	0,717	33	0,401	53	0,230
13	0,697	34	0,390	54	0,224
14	0,678	35	0,379	55	0,218
15	0,660	36	0,369	56	0,212

Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante	Jours	Fraction restante
16	0,642	37	0,358	57	0,206
17	0,624	38	0,349	58	0,200
18	0,607	39	0,339	59	0,195
19	0,591	40	0,330	60	0,189
20	0,574				

*Calibrage

Pour rectifier la décroissance physique du ^{82}Rb , les fractions restantes dans tous les intervalles de 15 secondes jusqu'à 600 secondes après le calibrage sont indiquées au Tableau 4.

Tableau 4 Décroissance physique du ^{82}Rb

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

*Temps de l'éluion

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » à la section 3.](#)

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté en ce qui concerne l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La gestion appropriée de la thérapie et des complications n'est possible que lorsque des installations adéquates de diagnostic et de traitement sont rapidement disponibles.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes

autorisées dans un environnement clinique désigné. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Comme pour toute autre matière radioactive, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition des patients aux rayonnements, conformément à la gestion de soins appropriée, et de réduire au minimum l'exposition des travailleurs aux rayonnements.

Généralités

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable généré à partir de RUBY-FILL^{MD} ne doit être administré qu'avec un système d'élution adéquat, capable de satisfaire aux caractéristiques de performances décrites ci-avant. [Voir 1 INDICATIONS](#)

La solution ne peut être administrée que par des professionnels de la santé qui ont une connaissance approfondie du fonctionnement et de la performance du générateur, et du système d'élution.

Puisque l'éluat obtenu à partir du générateur est destiné à une administration intraveineuse directe, il convient d'observer des techniques aseptiques rigoureuses pour toute manipulation. Ne pas administrer l'éluat du générateur lorsqu'il y a signe de particules étrangères.

Il convient d'utiliser uniquement du chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif pour éluer le générateur. Appliquer l'Étiquette de Confirmation de Saline fournie sur le sac de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif avant son utilisation. Les additifs présents dans d'autres solutions (en particulier les ions calcium) peuvent exposer le patient à des niveaux élevés de rayonnement en provoquant potentiellement la relâche de grandes quantités de Sr-82 et Sr-85 dans l'éluat, quel que soit l'âge du générateur ou son utilisation antérieure.

Arrêter immédiatement la perfusion du patient et cesser d'utiliser le générateur RUBY-FILL affecté si l'éluant incorrect est utilisé. Évaluer la dose absorbée par le patient et surveiller les effets du rayonnement sur les organes critiques tels que la moelle osseuse. Lorsque des solutions contenant des ions calcium sont utilisées pour éluer le générateur, des niveaux élevés de radioactivité peuvent être présents dans l'éluat, même avec l'utilisation subséquente de chlorure de sodium injectable, USP à 0,9 % sans additif.

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

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

L'exposition aux rayonnements ionisants peut être liée à l'induction de cancer. La dose efficace reçue par le patient dans le cadre d'une étude Rb-82 normale est de 1,8 mSv lorsqu'une activité typique de 2100 MBq est administrée par procédure. La contribution du Rb-82 à l'exposition globale du patient au rayonnement est faible. Ce niveau de dose absorbée est comparable aux niveaux de rayonnement ambiant planétaire. Selon les lignes directrices scientifiques actuelles du rapport BEIR

VII, une dose de rayonnement inférieure à 100 mSv de faible rayonnement LET ne devrait pas entraîner une augmentation de l'induction de cancers solides à la suite d'expositions à des fins médicales, comme dans le cas des procédures utilisant le Rb-82.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir cancérigène et le pouvoir mutagène du $^{82}\text{RbCl}$.

Cardiovasculaire

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

Contamination

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que le rubidium (^{82}Rb) ait une incidence sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Endocrinien/métabolisme

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

Rénal

Il faut toujours examiner attentivement le rapport bénéfices-risques chez les patients atteints d'affections comorbides. En raison de la demi-vie très courte du Rb-82 et de la marge de sécurité très favorable au chlorure de rubidium Rb-82, les évaluations ne devraient pas affecter les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Aucune étude animale n'a été réalisée afin d'évaluer si le chlorure de rubidium Rb 82 ($^{82}\text{RbCl}$) a un effet sur la fertilité chez l'homme ou la femme. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

Considérations portant sur le stress pharmacologique

L'induction et l'utilisation d'un stress cardiovasculaire pharmacologique peuvent être associées à des conditions graves comme l'infarctus du myocarde, une dysrythmie, une hypotension, une broncho-constriction ou des troubles cérébrovasculaires. Il convient de suivre les directives indiquées sur l'étiquette de l'agent de stress. De plus, une telle procédure doit être réalisée exclusivement dans un contexte où sont présents du personnel suffisamment formé et expérimenté ainsi que l'équipement nécessaire.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée au sujet de l'impact sur la fertilité après une évaluation au chlorure de rubidium Rb 82. Puisque la dose absorbée n'est pas très différente de celle du rayonnement ambiant, aucun impact significatif sur la fertilité n'est attendu, et aucun n'a été signalé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

La dose de radiation absorbée par le fœtus n'a pas été évaluée. La dose de radiation absorbée par l'utérus est évaluée à 0,6 mSv pour une dose administrée de 1500 MBq (0,00042 mSv/MBq).

Les données de la littérature n'ont rapporté aucune malformation congénitale, retard de croissance, anomalies neurodéveloppementales ou autres effets sur la reproduction dus à une exposition aux rayonnements inférieure ou égale à une dose efficace de 50 mSv chez l'embryon, le fœtus ou le nourrisson. En plus de l'absence de risque foetal individuel pour un rayonnement inférieur à 50 mSv, le risque stochastique aléatoire résultant d'une dose de rayonnement de 50 mSv est significativement inférieur à un pourcent pour la population.

Idéalement, les examens utilisant des produits radiopharmaceutiques, en particulier les procédures non urgentes chez la femme en âge de procréer, devraient être effectués dans les 10 jours qui suivent le début des règles, ou après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte. Il convient d'évaluer le bienfait associé à l'utilisation d'un produit radiopharmaceutique de diagnostic par rapport au risque possible pour un embryon ou un fœtus.

7.1.2 Allaitement

L'excrétion du $^{82}\text{RbCl}$ dans le lait maternel humain n'a pas été étudiée. Puisque le lait maternel peut contenir des traces de rubidium alimentaire (non radioactif), il convient de présumer que le ^{82}Rb est excrété dans le lait maternel. En raison de la courte demi-vie du ^{82}Rb (76 s.), il semble toutefois peu probable que l'excrétion de l'agent lors de l'allaitement induise une exposition significative du nourrisson à la radiation.

Néanmoins, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de chlorure de rubidium Rb 82 injectable aux mères qui allaitent et remplacer le lait maternel par une préparation pour nourrissons.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Des patients gériatriques ont été enrôlés dans les études sur l'efficacité et l'innocuité de chlorure de rubidium Rb 82 injectable dans l'indication approuvée. Aucune limitation n'est connue pour l'utilisation clinique du chlorure de rubidium Rb 82 injectable chez les patients gériatriques.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer aux taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Au Canada, aucun effet indésirable spécifiquement attribué au chlorure de rubidium Rb 82 injectable n'a été rapporté dans le cadre d'essais cliniques menés chez plus de 7200 patients.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucun effet indésirable spécifiquement attribué à l'injection de chlorure de rubidium Rb 82 n'a été signalé à ce jour.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments pouvant interférer avec la réponse au test dans des conditions de stress (antiangineux, théophyllines) doivent être suspendus le jour de l'examen. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)

9.5 Interactions médicament-aliment

Il convient d'éviter les repas trop copieux dans les 4 heures précédant l'examen dans des conditions de stress. Le patient doit s'abstenir de prendre des médicaments ou des boissons contenant de la caféine pendant les 12 heures précédant le test, comme le prescrivent les lignes directrices de l'ASNC. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Après administration intraveineuse, le ^{82}Rb est rapidement éliminé du sang et est extrait par le tissu myocardique d'une façon analogue au potassium. L'absorption myocardique du ^{82}Rb reflète le flot sanguin à travers le myocarde et est utile pour l'imagerie d'infarctus qualitative et la détection de la sténose de l'artère coronaire et sa gravité.

10.2 Pharmacodynamie

La dose administrée en poids, étant de l'ordre du picogramme, le rubidium ne présente aucun effet pharmacodynamique. Le ^{82}Rb est extrait par le tissu myocardique d'une façon analogue au potassium.

Lors d'études sur des sujets humains, l'activité myocardique est observée dans la première minute de l'injection. Quand des zones d'infarctus du myocarde sont détectées par le chlorure de rubidium Rb 82 injectable, elles apparaissent en l'espace de trois à huit minutes après l'injection sous forme de zones pauvres en comptes ou « froides » sur la scintigraphie myocardique. On observe également une captation au niveau du rein, du foie, de la rate et du poumon.

10.3 Pharmacocinétique

Le ^{82}Rb dans le plasma traverse la membrane capillaire relativement librement et est extrait par un myocarde sain proportionnellement au flot sanguin. L'extraction de premier passage du ^{82}Rb par le myocarde a atteint environ 60 % au repos. La pharmacocinétique du ^{82}Rb suit un modèle à deux compartiments. Le ^{82}Rb est principalement éliminé par désintégration radioactive en ^{82}Kr stable qui est à son tour éliminé par les poumons.

Durée de l'effet

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

Populations et états pathologiques particuliers

[Veuillez consulter 7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES](#)

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

RUBY-FILL^{MD} doit être conservé dans son conteneur blindé en plomb. RUBY-FILL^{MD} doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 25 °C).

La durée de vie de RUBY-FILL^{MD} est de 60 jours à partir de la date de calibrage. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette du contenant du générateur.

Le générateur ne doit pas être mis au rebut dans des systèmes de collecte de déchets classiques. La mise au rebut du générateur doit être conforme aux conditions de la *Loi canadienne sur la sûreté et la réglementation nucléaires* de la Commission canadienne de sûreté nucléaire (CCSN) pour les matériaux radioactifs autorisés.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Comme pour toute autre matière radioactive, il faut prendre soin de réduire au minimum l'exposition des patients aux rayonnements, conformément à la gestion de soins appropriée, et de réduire au minimum l'exposition des travailleurs aux rayonnements.

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

Le personnel de l'hôpital doit mesurer la quantité de radioactivité présente dans le générateur avant sa mise au rebut. Le générateur ne doit pas être mis au rebut dans des systèmes de collecte de déchets classiques.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

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

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorure de rubidium Rb 82
Nom chimique : Chlorure de rubidium Rb 82
Formule moléculaire et masse moléculaire : ⁸²RbCl et 117 Da
Propriétés physicochimiques : Solution transparente et incolore

Caractéristiques du produit :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

Tableau 5 Résumé des essais cliniques

Titre	Objectifs	Type d'étude	Sujets
Étude rétrospective de l'efficacité et de l'innocuité de l'IPM* au chlorure de rubidium [Rb-82] dans le diagnostic de coronaropathie	Évaluer la sensibilité, la spécificité et l'innocuité de l'IPM* par imagerie ⁸² Rb-TEP dans le diagnostic de coronaropathie	<ul style="list-style-type: none">• Rétrospective• Imagerie au repos et dans des conditions de stress• Angiographie comme norme de vérité• Lecture à l'aveugle	<ul style="list-style-type: none">• 116 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée• 69 % d'hommes
Analyse documentaire détaillée de la TEP au chlorure de rubidium [⁸² Rb] dans l'évaluation d'une perfusion myocardique chez des	Évaluer la sensibilité, la spécificité et l'innocuité de l'IPM* par imagerie ⁸² Rb-TEP dans le	<ul style="list-style-type: none">• Recherche <i>MEDLINE</i> pour études IPM* au ⁸²Rb-TEP chez 30 patients et plus• Coronarographie comme norme de vérité	<ul style="list-style-type: none">• 674 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée• 70 % d'hommes

patients souffrant de coronaropathie existante ou présumée	diagnostic de coronaropathie		
La biodistribution et la dosimétrie de l'injection de chlorure de rubidium [⁸² Rb] chez l'homme	Déterminer la biodistribution et la dosimétrie du ⁸² Rb	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective • Scintigraphie thoracique et extra-thoracique • Acquisition dynamique de 15 cadres sur 10 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • 26 patients souffrant de coronaropathie connue ou présumée ; 4 volontaires sains • 60 % d'hommes
Étude rétrospective de l'innocuité de l'IPM* au chlorure de rubidium [⁸² Rb] dans le diagnostic de coronaropathie	Évaluer l'innocuité de l'IPM* au ⁸² RbCl-TEP	<ul style="list-style-type: none"> • Examen rétrospectif des données obtenues d'un registre de TEP cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> • 4143 patients consécutifs souffrant de coronaropathie connue ou présumée • 56,4 % d'hommes
Fiabilité interlecteur	Déterminer l'accord interlecteur	<ul style="list-style-type: none"> • Lecture à l'aveugle • Deux lecteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • 448 patients consécutifs souffrant de coronaropathie connue ou présumée • 46 % d'hommes

*IPM : imagerie de perfusion myocardique

14.2 Résultats de l'étude

Performances diagnostiques - estimations de la sensibilité et de la spécificité

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

La prévalence globale de coronaropathie chez cette population de patients était de 80,2 %. L'imagerie de perfusion myocardique ⁸²Rb-TEP était sensible à 94 % (IC 95 % de 86 % à 97 %) et spécifique à 88 % (IC 95 % de 67 % à 97 %) pour la détection de coronaropathie. Les six faux négatifs présentaient tous une coronaropathie unitronculaire. Les trois faux positifs avaient tous des *Summed Stress Score* (SSS) à la valeur seuil de 3. L'utilisation d'une valeur SSS supérieure à 3,5 a résulté en une spécificité de 100 % et une spécificité légèrement plus faible de 88 %.

Les résultats de sensibilité et de spécificité ont également été évalués, excluant les données pour les patients ayant subi des interventions répétées, les patients qui dépassaient un intervalle de temps de 90 jours (pour angiographie) et ceux pour qui une date précise d'angiographie ne pouvait être déterminée. En l'occurrence (n = 84), la prévalence était notée à 81 %, la sensibilité à 93 % (IC 95 % de 83 % à 97 %) et la spécificité à 81 % (IC 95 % de 54 % à 95 %).

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

Performance Diagnostique-accord interlocuteurs

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

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

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

Estimation de la dosimétrie des rayonnements

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

Analyse documentaire

Une étude *MEDLINE* a été menée entre 1986 et 2007 en vue d'identifier les études portant sur la perfusion myocardique utilisant ⁸²Rb-TEP au repos/stress pour le diagnostic de coronaropathie. Seules les études de 30 patients et plus ont été retenues. Les études devaient avoir eu recours à la coronographie comme norme de vérité, et devaient avoir présenté suffisamment de données pour permettre un recalcul de la sensibilité et de la spécificité.

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

Neuf études ont satisfait aux critères d'inclusion : six études prospectives et trois études rétrospectives. En raison de lacunes dans le plan de l'étude ou la façon d'émettre un rapport, des données de deux études rétrospectives ont été exclues des données regroupées.

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

Les résultats des études individuelles sont présentés au Tableau 6 ; ceux des analyses regroupées sont présentés au Tableau 7.

Tableau 6 Résumé des données de l'analyse documentaire

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

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

Des analyses limitées à la ^{82}Rb -TEP ont été faites sur base de données qui excluaient les 174 patients de l'étude Gould/Demer, dans la mesure où pratiquement la moitié des patients avaient subi une scintigraphie à $^{13}\text{NH}_3$ -TEP et non pas au ^{82}Rb -TEP. Des modèles à effets fixes et des modèles à effets aléatoires ont été utilisés. L'exclusion de l'étude Gould/Demer n'a pas eu d'impact majeur sur les estimations et les intervalles de confiance de la sensibilité et de la spécificité depuis le modèle à effets fixes. Les intervalles de confiance plus larges trouvés avec l'utilisation du modèle à effets aléatoires suggèrent, que les véritables sensibilités et spécificités pourraient avoir changé au cours de l'étude. Dans ce cas-ci, les résultats du modèle à effets aléatoires sont généralement plus conservateurs et plus exacts.

Tableau 7 Analyses regroupées

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

* L'étude Gould/ Demer a été exclue puisqu'un certain nombre de patients avait subi une scintigraphie à ¹³NH₃-TEP

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

Étude d'innocuité rétrospective

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

Les patients ont reçu une dose totale

moyenne (± d.s.) de 2203 ± 785 MBq (26,1 ± 8,2 MBq/kg). La dose au repos initiale moyenne était de 1098 ± 393 MBq (13,0 ± 4,1 MBq/kg). La dose moyenne dans les conditions de stress était de 1102 ± 398 MBq (13,0 ± 4,2 MBq/kg). Soixante-dix pourcent (70 %) des patients ont reçu une dose inférieure à 30 MBq/kg.

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

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

La DL₅₀ du chlorure de rubidium « froid » administré par voie intrapéritonéale chez le rat est de 1,2 g/kg. L'administration chronique de chlorure de rubidium « froid » à trois générations de rats

Sprague-Dawley n'a eu aucun effet sur la fertilité, sur la gestation ni sur le développement du fœtus. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec $^{82}\text{RbCl}$.

Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène, le potentiel mutagène ou pour déterminer si le rubidium ^{82}Rb peut affecter la fertilité chez les hommes ou les femmes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RUBY-FILL^{MD} (Générateur de rubidium Rb 82)

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est la solution de médicament élue de RUBY-FILL^{MD} à administrer au patient.

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre RUBY-FILL^{MD}. Ce dépliant est un résumé et ne couvre pas tout ce qui trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de RUBY-FILL^{MD}.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi RUBY-FILL^{MD} est-il utilisé ?

- RUBY-FILL^{MD} produit une solution parentérale de chlorure de rubidium Rb 82 injectable pour perfusion intraveineuse.
- Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est un traceur radioactif qui est utilisé dans un examen de médecine nucléaire appelé tomographie par émission de positons (TEP), pour vérifier si vos artères fournissent suffisamment de sang à votre muscle cardiaque ou si elles sont obstruées.

Comment le RUBY-FILL^{MD} agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients dans RUBY-FILL^{MD} ?

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

RUBY-FILL^{MD} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas RUBY-FILL^{MD} si :

- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RUBY-FILL^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, incluant les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines alternatives.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RUBY-FILL^{MD} :

Les interactions médicamenteuses avec le chlorure de rubidium Rb 82 n'ont pas été évaluées. Il convient de ne pas consommer de boissons contenant de la caféine dans les 12 heures précédant la procédure. Votre médecin vous indiquera également si vous devez arrêter certains de vos médicaments. Certains peuvent en effet interférer avec le test.

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

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

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

Comment prendre RUBY-FILL^{MD} :

Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation de substances radiopharmaceutiques.

Dose habituelle :

La dose unique type pour adulte, utilisée pour l'imagerie par caméra 3D est comprise entre 10 et 15 MBq/kg alors qu'il pourrait convenir de doubler cette activité pour des caméras 2D.

La dose unique maximale de 3700 MBq ne peut être administrée qu'à des patients entre 250 et 370 kg. La plupart des patients ne requièrent pas l'utilisation de la posologie maximale de $^{82}\text{RbCl}$.

Surdosage :

L'administration d'une surdose de rayonnement reliée à ^{82}Rb est peu probable.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RUBY-FILL^{MD} ?

Aucun effet secondaire n'a été rapporté pour ce produit. Le chlorure de rubidium Rb 82 injectable est un « traceur », ce qui signifie qu'il est administré en très faibles doses et comme tel, ne présente aucun effet anticipé ni effet secondaire connu propre, sur votre organisme. Une alimentation normale contient une quantité de plus de 1 million de fois supérieure à la dose de rubidium qui vous sera administrée. La dose radioactive qui vous sera administrée est inférieure à celle d'un lavement baryté ou d'une tomodensitométrie (CT) du thorax.

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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

Pour en savoir d'avantage au sujet de RUBY-FILL^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant <https://www.draximage.com> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-633-5343 / 514-630-7080

Le présent dépliant a été rédigé par :

Jubilant DraxImage Inc.
16 751 autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec H9H 4J4 Canada
1-888-633-5343
www.draximage.com

Dernière révision : Le 28 mai 2021