

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cardiogen 3,3-5,6 GBq generatore di radionuclide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il generatore di radionuclide contiene stronzio-82 (<sup>82</sup>Sr) come nuclide padre che decade al nuclide figlio rubidio-82 (<sup>82</sup>Rb). Cardiogen è un generatore di radionuclide di rubidio-82 (<sup>82</sup>Rb) contenente stronzio-82 (<sup>82</sup>Sr), adsorbito da ossido di stagno su una colonna cromatografica. Consente di ottenere per eluizione una soluzione iniettabile sterile e aprotogena di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro. L'attività del generatore è compresa tra 3,3 e 5,6 GBq di <sup>82</sup>Sr all'ora di calibrazione. L'attività della soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro ottenuta a ogni eluizione dipende dalla capacità di eluizione del generatore.

#### Specifiche

Alla data di calibrazione, durante un'eluizione di portata di 50 mL/minuto, le specifiche dell'eluato sono le seguenti:

- <sup>82</sup>Sr ≤ 2x10<sup>-5</sup> MBq/MBq <sup>82</sup>Rb
- <sup>83</sup>Rb ≤ 5x10<sup>-5</sup> MBq/MBq <sup>82</sup>Rb
- <sup>85</sup>Sr ≤ 2x10<sup>-4</sup> MBq/MBq <sup>82</sup>Rb

- per tutti gli altri radiocontaminanti: ≤ 5x10<sup>-5</sup> MBq/MBq <sup>82</sup>Rb
- la concentrazione di stagno deve essere inferiore a 1 µg/mL.

A ogni utilizzo, durante un'eluizione di portata di 50 mL/minuto, ogni eluato derivato dal generatore non deve contenere più di 1x10<sup>-5</sup> MBq di stronzio <sup>82</sup>Sr, e non più di 1x10<sup>-4</sup> MBq di stronzio <sup>85</sup>Sr per megabecquerel di soluzione iniettabile di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro.

#### Proprietà fisiche

Il rubidio <sup>82</sup>Rb si disintegra in krypton (<sup>82</sup>Kr) stabile con un'emivita di 75 secondi  
- sia mediante l'emissione di positroni che innescano la produzione di 2 fotoni di annichilazione da 511 keV  
- sia mediante la cattura di un elettrone che genera un raggio gamma da 776,5 keV

#### Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 9 mg di cloruro di sodio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Generatore di radionuclide. Consente di ottenere per eluizione soluzioni iniettabili di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Medicinale solo per uso diagnostico. L'eluato del generatore (soluzione iniettabile di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro) è destinato all'uso nell'imaging con tomografia a emissione di positroni (PET) del miocardio a riposo o sotto stress farmacologico, allo scopo di valutare la perfusione miocardica regionale negli adulti con patologia coronarica nota o sospetta.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti e anziani

L'attività raccomandata in un adulto è compresa tra 1100 e 2220 MBq (questa attività deve essere adattata in base alla massa corporea del paziente, al tipo di scanner PET utilizzato e alla modalità di acquisizione delle immagini). Questa attività deve essere somministrata per infusione endovenosa.

##### Insufficienza renale ed epatica

Non si prevede una riduzione della funzionalità epatica o renale che alteri la clearance della soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro poiché <sup>82</sup>Rb decade in gas <sup>82</sup>Kr stabile con un'emivita di 75 secondi e il gas <sup>82</sup>Kr è naturalmente espulso con l'inspirazione.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cardiogen nei bambini non sono state stabilite.

##### Modo di somministrazione

Somministrazione endovenosa per infusione.

Cardiogen-82 deve essere utilizzato con un adeguato sistema di infusione progettato appositamente per l'uso con il generatore Cardiogen-82, ad es. il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510 o Modello 1701.

Per istruzioni sulla preparazione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e 12.

Preparazione dei pazienti: vedere paragrafo 4.4.

La somministrazione di questo radiofarmaco deve essere effettuata con una portata di 50 mL/minuto, (Modello 510 o Modello 1701) o di 20 mL/minuto (solo Modello 1701), per mezzo di un catetere inserito in una vena periferica di grosse dimensioni, per un volume totale non superiore a 100 mL. Non superare mai la velocità di eluizione di 50 mL/min, in quanto ciò potrebbe portare a un rilascio di stronzio <sup>82</sup>Sr.

##### Acquisizione delle immagini

In generale, devono essere somministrate due dosi distinte per eseguire uno studio a riposo e uno studio durante una prova di stress farmacologica:

Per uno studio della perfusione miocardica a riposo:

- somministrare una singola attività di soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro
- avviare l'imaging una volta conclusa l'infusione. In generale, l'acquisizione delle immagini dura 5 minuti.

Per uno studio della perfusione miocardica durante una prova di stress farmacologico:

- per evitare la persistenza dell'attività residua della precedente iniezione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro, attendere almeno 10 minuti dopo l'iniezione dell'attività di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro somministrata in precedenza prima di iniziare la prova farmacologica;

- eseguire la prova farmacologica secondo la procedura in vigore (utilizzando un medicinale vasodilatatore approvato a tale scopo);
- tre minuti dopo l'inizio della prova farmacologica, somministrare una singola attività di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro.

#### Pazienti con grave disfunzione cardiaca

Nei pazienti che presentano una riduzione clinicamente significativa della funzione cardiaca (gittata, LVEF), può essere necessario aumentare il tempo che intercorre tra l'infusione e l'acquisizione delle immagini. Questi pazienti devono essere monitorati clinicamente dopo l'iniezione (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Possibili reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

In caso di ipersensibilità o reazione anafilattica, la somministrazione del medicinale deve essere immediatamente interrotta e, se necessario, deve essere avviato il trattamento per via endovenosa. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali, il personale e le attrezzature necessari, come tubo endotracheale e attrezzature per la ventilazione, devono essere immediatamente disponibili.

##### Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base del beneficio previsto. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

##### Pazienti con insufficienza cardiaca

Durante l'iniezione, si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, a causa dell'aumento temporaneo del volume del sangue.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro nei bambini non sono state stabilite. Deve essere prestata particolare attenzione alla somministrazione nei bambini, poiché la dose efficace in MBq è più elevata nei bambini che negli adulti (vedere paragrafo 11).

##### Preparazione del paziente

Il paziente deve essere a digiuno da almeno 6 ore e deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame. Inoltre, il paziente non deve consumare alimenti che contengono caffeina e/o altri derivati della xantina (ad esempio, caffè, tè, cioccolata, cola e altre bevande analcoliche, matè, guaranà) per almeno 12 ore prima dell'esame. L'assunzione di medicinali che potrebbero influenzare i risultati dell'imaging farmacologico da stress deve essere evitata/interrotta almeno un giorno prima dell'inizio dell'esame in base al parere del medico nucleare/esperto e all'indicazione dell'esame (vedere paragrafo 4.5).

##### Dopo l'esame PET

In considerazione della brevissima emivita, non ci sono precauzioni particolari da adottare per quanto riguarda la radioattività.

##### Avvertenze specifiche

La soluzione iniettabile di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro è destinata alla somministrazione per via endovenosa esclusivamente per mezzo di un adeguato sistema di infusione (vedere paragrafo 12), che consenta la misurazione e la somministrazione di attività precise di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro non superiori a 2220 MBq in singola attività e 4440 MBq in attività cumulativa, con una portata di 50 mL/minuto, un volume massimo per infusione di 100 mL e un volume totale non superiore a 200 mL. La soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro contiene sodio. A seconda del momento dell'iniezione, la quantità di sodio somministrata può in alcuni casi essere superiore a 1 mmol. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. Per le precauzioni da prendere in relazione al rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6. La soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro contribuisce all'esposizione cumulativa alle radiazioni ionizzanti.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle possibili interazioni tra il rubidio-82 e altri medicinali. La quantità di <sup>82</sup>Rb per somministrazione è minima e non si prevede che <sup>82</sup>Rb eserciti un effetto su altri medicinali. I farmaci noti per inibire l'attività delle pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPasi del miocardio, come i glicosidi cardiaci (ad esempio la digossina), l'amiodarone e il dronedarone, possono generalmente ridurre la captazione miocardica di <sup>82</sup>Rb. I glicosidi cardiaci devono essere sospesi almeno 48 ore prima dell'imaging. A causa di lunghe emivite medie apparenti di eliminazione plasmatica finale dell'amiodarone, del dronedarone e dei metaboliti attivi (ad esempio, DEA), l'interruzione prima dell'imaging potrebbe probabilmente avere valore limitato; inoltre, l'amiodarone e il dronedarone dovrebbero essere sospesi solo sotto stretto controllo medico per la possibile comparsa di aritmie ventricolari pericolose per la vita. Per quanto riguarda i potenziali effetti di altri medicinali sul processo di imaging:

- I β-bloccanti, i calcio antagonisti e i nitrati devono essere sospesi almeno 48 ore prima dell'imaging.
- Il Dipyridamolo deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'imaging.
- I farmaci derivati della xantina (ad es. aminofillina, teofillina) devono essere sospesi almeno 48 ore prima dell'imaging.
- L'assunzione di cibi e bevande contenenti caffeina e/o altri derivati della xantina deve essere interrotta 12 ore prima dell'imaging (vedere paragrafo 4.4).
- L'interruzione dell'assunzione di inibitori della pompa protonica 36 ore prima dell'imaging può ridurre la potenziale ricaduta dell'assorbimento gastrico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile

La gravidanza deve essere esclusa prima dell'esecuzione dell'esame. Quando si somministra un radiofarmaco a una donna in età fertile, è importante informarsi su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in gravidanza.

##### Gravidanza

Questo medicinale è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione su animali con il rubidio-82. La pericolosità di <sup>82</sup>Rb sul feto quando somministrato a una donna in gravidanza non è nota. Tuttavia, la radioattività può potenzialmente causare anomalie genetiche, che a questo livello di attività non sono tuttavia emerse.

## Allattamento

Non è noto se il rubidio-82 sia escreto nel latte materno. In considerazione della breve emivita di  $^{82}\text{Rb}$  (75 secondi), è poco probabile che questo prodotto si ritrovi nel latte materno. Tuttavia, poiché molti principi attivi vengono escreti nel latte materno, è necessario adottare delle precauzioni quando lo si somministra a una donna che allatta con latte materno. In generale è sufficiente non riprendere l'allattamento nell'ora successiva all'ultima iniezione di  $^{82}\text{RbCl}$  e scartare il latte estratto.

## Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non sono stati studiati. Per determinare tale capacità devono essere presi in considerazione lo stato cardiovascolare del paziente e i possibili effetti indesiderati.

### 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici non sono stati osservati eventi avversi associati a Cardiogen. L'esposizione a radiazioni ionizzanti può indurre il cancro e il potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di 6 mSv, quando viene somministrata la massima radioattività cumulativa raccomandata di 4440 MBq, la probabilità che si verifichino questi effetti indesiderati è ritenuta bassa. Nei pazienti che ricevono il rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro prodotto dal generatore Cardiogen può verificarsi un'esposizione involontaria alle radiazioni ionizzanti dovute alla contaminazione da stronzio quando il controllo di qualità non viene eseguito correttamente presso il centro di somministrazione. Devono essere rigorosamente rispettate le linee guida per il controllo della qualità presso i centri di somministrazione (vedere paragrafo 12).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### 4.9 Sovradosaggio

In considerazione della natura del prodotto e del suo utilizzo, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio clinicamente significativo di rubidio  $^{82}\text{Rb}$ . Al fine di evitare la somministrazione di una quantità significativa di stronzio  $^{82}\text{Sr}$  e  $^{85}\text{Sr}$  (rilascio), è necessario attenersi scrupolosamente alla procedura di utilizzo e non superare la velocità massima di eluizione di 50 mL/min.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci diagnostici, altri radiofarmaci diagnostici del sistema cardiovascolare, codice ATC: V09GX04

### Meccanismo d'azione

Non è stata osservata alcuna attività farmacologica con le attività somministrate a scopo diagnostico. L'impiego di Cardiogen nella diagnostica medica si basa principalmente sulle proprietà di biodistribuzione di  $^{82}\text{Rb}$ .

### Effetti farmacodinamici

Alle concentrazioni chimiche e alle attività raccomandate per gli esami diagnostici, il rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro non sembra esercitare alcuna attività farmacodinamica. Negli studi sull'uomo, un'attività miocardica è stata riscontrata nel primo minuto successivo all'iniezione endovenosa periferica di  $^{82}\text{Rb}$ . Quando nel miocardio sono presenti aree di infarto o ischemia, è possibile visualizzare queste aree ipofissanti entro 2-7 minuti dall'iniezione. Nei pazienti con disfunzione cardiaca (LVEF <50%), il tempo di circolazione può risultare prolungato e anche assorbimento miocardico di rubidio  $^{82}\text{Rb}$  può risultare ritardato/diminuito (vedere paragrafo 4.4). Poiché la circolazione sistemica distribuisce  $^{82}\text{Rb}$  in tutto il corpo al primo passaggio, la diffusione del tracciante si osserva anche in altri tessuti come reni, fegato, milza e polmoni.

### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio descrittivo, prospettico, di interpretazione delle immagini, condotto in cieco in pazienti adulti con malattia coronarica accertata o sospetta, i deficit di perfusione miocardica osservati nelle immagini tomografiche ottenute sotto stress e a riposo con ammoniaca N-13 (n = 111) o rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro (n = 82) sono stati confrontati con le variazioni della riserva di flusso coronarico stenotico (FFR) determinata mediante angiografia coronarica. Le anomalie tomografiche della perfusione osservate a riposo e sotto stress per sette regioni cardiache (anteriore, apicale, antero-settate, postero-settate, antero-laterale, postero-laterale e pareti inferiori) sono state classificate in base a una scala da 0 (normale) a 5 (grave). I valori del flusso di riserva in presenza di stenosi coronariche, definiti come il rapporto tra il flusso alla vasodilatazione coronarica massima e il flusso a riposo, sono risultate comprese tra 0 (occlusione totale) e 5 (normale). La gravità soggettiva delle anomalie tomografiche è aumentata proporzionalmente al grado di insufficienza del flusso di riserva coronarico. È stata osservata una correlazione positiva con il deficit di riserva di flusso coronarico stenotico (FFR <3) per un punteggio di anomalia tomografica pari o superiore a 2. Una revisione sistematica della letteratura pubblicata, effettuata utilizzando criteri di inclusione/esclusione predefiniti, ha identificato 10 studi che hanno valutato l'impiego dell'imaging di perfusione miocardica (MPI) mediante PET con  $^{82}\text{Rb}$  per identificare le malattie coronariche determinate mediante angiografia con catetere. In questi studi, l'unità di analisi era il paziente e la soglia di malattia coronarica clinicamente significativa era una stenosi del 50%. Di questi 10 studi, 9 sono stati inclusi in una metanalisi di sensibilità (escludendo uno studio con sensibilità del 100%) e 7 studi sono stati inclusi in una meta-analisi della specificità (escludendo 3 studi con specificità del 100%). Un modello A effetti casuali ha consentito di ottenere valori generali stimati di sensibilità e specificità rispettivamente del 92% (IC 95%: 89-95%) e dell'81% (IC 95%: 76-86%). L'uso della meta-analisi nella definizione delle caratteristiche di prestazione presenta dei limiti, in particolare per la possibilità di un bias di pubblicazione (è più probabile che vengano pubblicati risultati positivi rispetto ai risultati negativi), che è difficile da rilevare, soprattutto nel caso di un numero limitato di piccoli studi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento e distribuzione

$^{82}\text{Rb}$  viene assorbito dalle cellule del miocardio tramite pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi. L'aumento dell'assorbimento di  $^{82}\text{Rb}$  diminuisce parallelamente all'aumento del flusso sanguigno

del miocardio. Le aree miocardiche con ischemia o infarto possono essere visualizzate come aree con carenza di fissazione nell'immagine del miocardio. L'assorbimento miocardico di  $^{82}\text{Rb}$  si osserva nel primo minuto successivo all'iniezione di rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro. Nei pazienti con una compromissione clinicamente significativa della funzione cardiaca, questo tempo può essere prolungato. L'assorbimento di  $^{82}\text{Rb}$  si osserva anche nei reni, nel fegato, nella milza e nei polmoni. Dopo la somministrazione endovenosa, la clearance ematica di  $^{82}\text{Rb}$  è rapida a causa dell'elevata diffusione interstiziale nei capillari del miocardio, con una frazione di estrazione di  $^{82}\text{Rb}$  pari al 65%.

### Eliminazione

Con un'emivita fisica di 75 secondi, il  $^{82}\text{Rb}$  viene convertito molto rapidamente per decadimento radioattivo in una quantità minima di gas stabile  $^{82}\text{Kr}$ , che viene espirato naturalmente dai polmoni. L'escrezione renale e l'escrezione epatica non dovrebbero svolgere un ruolo rilevante nell'eliminazione di  $^{82}\text{Rb}$ , sebbene parte della dose di  $^{82}\text{Rb}$  possa essere escreta nelle urine prima del decadimento radioattivo.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La singola somministrazione endovenosa di campioni di rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro alla dose massima (20 mL/kg con una velocità di flusso di 0,1 mL/5s) non ha causato tossicità nei topi. Non è stata osservata tossicità con la somministrazione ripetuta di 10 mL/kg/die per 14 giorni nei topi e con la somministrazione ripetuta di 3,0 mL/kg/die per 14 giorni nei cani. Il rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro non è destinato alla somministrazione regolare o continua. Non sono stati effettuati studi di mutagenicità o cancerogenicità a lungo termine.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione per eluizione: cloruro di sodio 9 mg/mL

Matrice della Colonna: ossido stannico idrato

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

### 6.3 Periodo di validità

Generatore: 42 giorni dalla data di calibrazione. La data di calibrazione e la data di scadenza sono indicate sull'etichetta del generatore. Eluato di rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro: deve essere utilizzato immediatamente dopo l'eluizione a causa della brevissima emivita.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Generatore: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Eluato: Per le condizioni di conservazione dopo l'eluizione vedere paragrafo 6.3. Il generatore non deve essere utilizzato se viene superato uno dei limiti di scadenza:

- utilizzo 42 giorni dopo la data di calibrazione,
- superamento di un volume di eluizione totale di 17 L nella colonna dall'inizio dell'uso del generatore
- concentrazione di  $^{82}\text{Sr}$  superiore a 1x10-5MBq/MBq di  $^{82}\text{Rb}$  alla fine dell'eluizione,
- concentrazione di  $^{85}\text{Sr}$  superiore a 1x10-4MBq/MBq di  $^{82}\text{Rb}$  alla fine dell'eluizione.

A causa della breve emivita di  $^{82}\text{Rb}$ , praticamente tutta la radioattività dell'eluato scompare entro 15 minuti dalla fine dell'eluizione. I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con le normative vigenti in materia di materiali radioattivi.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene un generatore fornito in un contenitore di tipo A per il trasporto ed è alloggiato in un contenitore di plastica con schermatura in piombo.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato presso strutture appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alle normative e/o alle autorizzazioni appropriate delle autorità competenti. I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme in materia di radioprotezione e di qualità farmaceutica. Si devono adottare adeguate precauzioni di asepsi. Se in qualsiasi momento nella preparazione del medicinale l'integrità del recipiente risulta compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato. La somministrazione deve essere effettuata in modo da limitare il rischio di contaminazione del medicinale e l'esposizione dell'operatore alle radiazioni. È obbligatoria una schermatura adeguata. La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa dell'irradiazione esterna o della contaminazione attraverso le urine, il vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le opportune misure di protezione contro le radiazioni in conformità alle normative nazionali vigenti. Prima della somministrazione deve essere effettuata un'ispezione visiva del prodotto per rilevare eventuali particelle e segni di scolorimento, se la soluzione e il relativo contenitore lo consentono. Non somministrare l'eluato ricavato dal generatore in caso si sospetti la presenza di materiali estranei. All'inizio di ogni giornata in cui si utilizza il generatore deve essere effettuata la misurazione dell'attività di rubidio  $^{82}\text{Rb}$  nell'eluato e dei livelli di stronzio  $^{82}\text{Sr}$  e  $^{85}\text{Sr}$  dopo il decadimento di  $^{82}\text{Rb}$  (test di rilascio). Le eluizioni per questi controlli e le somministrazioni ai pazienti devono essere condotte esattamente allo stesso modo (vedere paragrafo 12).

#### Smaltimento

Il personale ospedaliero deve verificare la quantità di radioattività presente nel generatore prima di smaltirlo. Il generatore non deve essere smaltito tramite il consueto sistema di raccolta rifiuti. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### BRACCO IMAGING SPA

Via Egidio Folli, 50 - 20134 Milano - ITALIA

### 8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050439013 "3,3-5,6 GBq GENERATORE DI RADIONUCLIDI" 1 GENERATORE DA 3,3-5,6 GBq

### 9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Aprile 2023

26 Aprile 2024

### 10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2023

## 11 DOSIMETRIA

I dati elencati nella Tabella 1 sono estratti dalla pubblicazione n°128 della CIPR (Commissione Internazionale di Protezione Radiologica).

**Tabella 1: Dose di radiazioni assorbite attraverso il rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro**

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,6 x 10 <sup>-3</sup>	5,1 x 10 <sup>-3</sup>	7,0 x 10 <sup>-3</sup>	1,0 x 10 <sup>-2</sup>
Superfici ossee	4,2 x 10 <sup>-4</sup>	5,6 x 10 <sup>-4</sup>	8,5 x 10 <sup>-4</sup>	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,1 x 10 <sup>-3</sup>
Cervello	1,4 x 10 <sup>-4</sup>	1,4 x 10 <sup>-4</sup>	1,6 x 10 <sup>-4</sup>	1,9 x 10 <sup>-4</sup>	2,8 x 10 <sup>-4</sup>
Mammella	1,9 x 10 <sup>-4</sup>	2,0 x 10 <sup>-4</sup>	1,3 x 10 <sup>-2</sup>	2,2 x 10 <sup>-2</sup>	4,3 x 10 <sup>-2</sup>
Cistifellea	7,2 x 10 <sup>-4</sup>	8,5 x 10 <sup>-4</sup>	1,2 x 10 <sup>-3</sup>	2,0 x 10 <sup>-3</sup>	5,7 x 10 <sup>-3</sup>
Tratto gastrointestinale					
Stomaco	8,3 x 10 <sup>-4</sup>	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,6 x 10 <sup>-3</sup>	2,7 x 10 <sup>-3</sup>	5,4 x 10 <sup>-3</sup>
Intestino tenue	2,0 x 10 <sup>-3</sup>	2,6 x 10 <sup>-3</sup>	4,6 x 10 <sup>-3</sup>	7,7 x 10 <sup>-3</sup>	1,5 x 10 <sup>-2</sup>
Colon	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	2,5 x 10 <sup>-3</sup>	4,1 x 10 <sup>-3</sup>	7,8 x 10 <sup>-3</sup>
Colon ascendente	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	2,5 x 10 <sup>-3</sup>	4,1 x 10 <sup>-3</sup>	7,9 x 10 <sup>-3</sup>
Colon discendente	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,9 x 10 <sup>-3</sup>	7,6 x 10 <sup>-3</sup>
Cuore	4,0 x 10 <sup>-3</sup>	5,2 x 10 <sup>-3</sup>	8,2 x 10 <sup>-3</sup>	1,3 x 10 <sup>-2</sup>	2,4 x 10 <sup>-2</sup>
Reni	9,3 x 10 <sup>-3</sup>	1,1 x 10 <sup>-2</sup>	1,6 x 10 <sup>-2</sup>	2,4 x 10 <sup>-2</sup>	4,3 x 10 <sup>-2</sup>
Fegato	9,8 x 10 <sup>-4</sup>	1,3 x 10 <sup>-3</sup>	2,0 x 10 <sup>-3</sup>	3,0 x 10 <sup>-3</sup>	5,8 x 10 <sup>-3</sup>
Polmoni	2,6 x 10 <sup>-3</sup>	3,8 x 10 <sup>-3</sup>	5,5 x 10 <sup>-3</sup>	8,5 x 10 <sup>-3</sup>	1,7 x 10 <sup>-2</sup>
Muscoli	2,3 x 10 <sup>-4</sup>	3,6 x 10 <sup>-4</sup>	7,2 x 10 <sup>-4</sup>	2,2 x 10 <sup>-3</sup>	4,3 x 10 <sup>-3</sup>
Esofago	1,5 x 10 <sup>-3</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	8,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,5 x 10 <sup>-2</sup>
Ovaie	5,0 x 10 <sup>-4</sup>	4,9 x 10 <sup>-4</sup>	1,2 x 10 <sup>-3</sup>	2,0 x 10 <sup>-3</sup>	4,4 x 10 <sup>-3</sup>
Pancreas	2,6 x 10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	7,6 x 10 <sup>-3</sup>	9,7 x 10 <sup>-3</sup>	2,1 x 10 <sup>-2</sup>
Midollo osseo rosso	3,8 x 10 <sup>-4</sup>	4,6 x 10 <sup>-4</sup>	7,8 x 10 <sup>-4</sup>	1,5 x 10 <sup>-3</sup>	3,8 x 10 <sup>-3</sup>
Cute	1,8 x 10 <sup>-4</sup>	2,3 x 10 <sup>-4</sup>	3,7 x 10 <sup>-4</sup>	6,1 x 10 <sup>-4</sup>	1,2 x 10 <sup>-3</sup>
Milza	1,8 x 10 <sup>-4</sup>	3,9 x 10 <sup>-4</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	2,8 x 10 <sup>-3</sup>	3,8 x 10 <sup>-3</sup>
Testicoli	2,6 x 10 <sup>-4</sup>	3,3 x 10 <sup>-4</sup>	5,0 x 10 <sup>-4</sup>	7,9 x 10 <sup>-4</sup>	1,5 x 10 <sup>-3</sup>
Timo	1,5 x 10 <sup>-3</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	8,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,5 x 10 <sup>-2</sup>
Tiroide	3,1 x 10 <sup>-4</sup>	3,8 x 10 <sup>-4</sup>	6,2 x 10 <sup>-4</sup>	1,0 x 10 <sup>-3</sup>	1,9 x 10 <sup>-3</sup>
Parete della vescica	1,8 x 10 <sup>-4</sup>	3,9 x 10 <sup>-4</sup>	2,4 x 10 <sup>-3</sup>	2,8 x 10 <sup>-3</sup>	3,8 x 10 <sup>-3</sup>
Utero	1,0 x 10 <sup>-3</sup>	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,5 x 10 <sup>-2</sup>	2,3 x 10 <sup>-2</sup>	4,1 x 10 <sup>-2</sup>
Altri tessuti	3,1 x 10 <sup>-4</sup>	5,0 x 10 <sup>-4</sup>	9,3 x 10 <sup>-4</sup>	2,1 x 10 <sup>-3</sup>	4,7 x 10 <sup>-3</sup>
Dose efficace per unità di attività somministrata (mSv/MBq)	1,1 x 10 <sup>-3</sup>	1,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,0 x 10 <sup>-3</sup>	4,9 x 10 <sup>-3</sup>	8,5 x 10 <sup>-3</sup>

Per il rubidio-82 (<sup>82</sup>Rb) la dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività massima di 2220 MBq è di 2,44 mSv.

Per questa attività di 2220 MBq, le tipiche dosi successive di radiazioni vengono rilasciate agli organi critici: reni: 20,65 mGy, cuore: 8,88 mGy, polmoni: 5,77 mGy e pancreas: 5,77 mGy.

## 12 ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

### 12.1 Formazione degli utilizzatori

L'utilizzatore deve ricevere dal distributore del generatore una formazione e una documentazione specifiche. Quando il prodotto viene portato per la prima volta in un centro di medicina nucleare, tutto il personale interessato deve essere adeguatamente formato sotto la supervisione dell'azienda titolare dell'AIC.

Cardiogen (generatore di <sup>82</sup>Rb) deve essere utilizzato esclusivamente con un adeguato sistema di infusione progettato appositamente per l'uso con il generatore Cardiogen-82, ad es. il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510 o Modello 1701

### 12.2 Principio di funzionamento:

Una pompa a siringa consente di far passare la soluzione sterile di NaCl 9 mg/mL attraverso il generatore.

**Per l'eluizione del generatore può essere utilizzata soltanto una soluzione di NaCl 9 mg/mL di qualità conforme alla Farmacopea, senza impurità o additivi. L'utilizzo di qualsiasi altra soluzione (in particolare di una soluzione contenente calcio, anche in tracce, o additivi) è assolutamente vietato, in quanto potrebbe portare a un rilascio significativo del nuclide padre <sup>82</sup>Sr, che potrebbe potenzialmente avere conseguenze per il paziente.**

L'eluato ottenuto dal generatore contiene il rubidio-82. Se l'attività dell'eluato misurata da un rivelatore di positroni raggiunge un livello sufficiente, la valvola indirizza l'eluato verso la linea per l'iniezione al paziente. Il valore dell'attività desiderata, e quindi della dose iniettata, è preimpostato per mezzo di un sistema elettronico.

### 12.3 Purezza del radionuclide e controllo della qualità: misurazione della concentrazione di <sup>82</sup>Rb, <sup>82</sup>Sr e <sup>85</sup>Sr

All'inizio di ogni giornata in cui il generatore viene utilizzato, prima della somministrazione al primo paziente, si deve obbligatoriamente effettuare il controllo della purezza del radionuclide dell'eluato con le seguenti modalità: un primo eluato da 50 mL deve essere gettato (il sistema di infusione Modello 1701 eseguirà questa operazione in automatico) adottando le opportune precauzioni di sicurezza. Dopo la rigenerazione della colonna (10 min), si deve procedere a un attento controllo della qualità (attività di rubidio <sup>82</sup>Rb e misurazione di <sup>82</sup>Sr e di <sup>85</sup>Sr nell'eluato), rispettando fedelmente le indicazioni riportate di seguito. I risultati del controllo devono essere conservati.

Di seguito sono riportate informazioni sull'eluazione del generatore Cardiogen:

- indossare guanti impermeabili e una protezione efficace quando si maneggia la soluzione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro
- adottare tecniche di asepsi durante l'intero processo di preparazione ed eluizione;
- lasciare trascorrere almeno 10 minuti tra un'eluizione e l'altra in modo da consentire la rigenerazione di <sup>82</sup>Rb;
- eluire soltanto mediante soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL di qualità conforme alla Farmacopea, senza impurità o additivi;
- l'intera procedura deve essere tracciabile in termini di volume e attività iniettati.

### 12.4 Valori limite

Il generatore non deve essere utilizzato se viene superato uno dei seguenti limiti di scadenza:

- utilizzo 42 giorni dopo la data di calibrazione,
- superamento di un volume di eluizione totale di 17L nella colonna dall'inizio dell'uso del generatore,
- concentrazione di <sup>82</sup>Sr superiore a 1x10<sup>-5</sup> MBq/MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione,
- concentrazione di <sup>85</sup>Sr superiore a 1x10<sup>-4</sup> MBq/MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione.

### 12.5 Controlli supplementari

Ogni volta che si sostituisce l'eluente NaCl 9 mg/mL (collegamento di un nuovo flaconci-

no), deve essere eseguito un nuovo test di controllo della qualità dell'eluato. È inoltre necessario effettuare un ulteriore controllo della qualità se viene superato uno dei seguenti limiti di allerta:

- superamento di un volume di eluizione totale di 14 L nella colonna dall'inizio dell'uso del generatore,
  - concentrazione di <sup>82</sup>Sr superiore a 2x10<sup>-6</sup> MBq/MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione,
  - concentrazione di <sup>85</sup>Sr superiore a 2x10<sup>-5</sup> MBq/MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione.
- Questi controlli di qualità supplementari devono essere effettuati anche in momenti diversi, in funzione del volume di eluizione della giornata. Devono essere eseguiti ogni 750 mL. Ad esempio, se il centro clinico ha eluito meno di 750 mL dal generatore durante la giornata, non sarà necessario effettuare ulteriori controlli in quel giorno. Se il giorno successivo lo stesso centro clinico eluisce 1500 mL dal generatore, il centro dovrà eseguire 3 controlli durante la giornata:
- 1) il controllo di routine previsto prima della somministrazione al primo paziente,
  - 2) un controllo a 750 mL di eluizione,
  - 3) un controllo a 1500 mL di eluizione.
- Non appena viene superata una soglia di allerta e per tutta la durata d'uso del generatore, devono essere effettuati ulteriori controlli di qualità, a intervalli di 750 mL di eluito e secondo le modalità descritte in precedenza.

### 12.6 Procedura e calcoli

Utilizzare Cardiogen-82 con un adeguato sistema di infusione progettato appositamente per l'uso con il generatore Cardiogen-82, ad es. il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510 o Modello 1701.

- Se si utilizza il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510, consultare il protocollo di controllo dell'eluato nel paragrafo 12.6.1.

- Se si utilizza il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701, consultare il protocollo di controllo dell'eluato nel paragrafo 12.6.2.

Per la preparazione e l'infusione endovenosa della/e dose/i iniettabile/i di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro, seguire le istruzioni riportate nel manuale d'uso del sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510 o Modello 1701.

#### 12.6.1 Protocollo di controllo dell'eluato per il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 510

La determinazione del livello di rubidio <sup>82</sup>Rb e la concentrazione di <sup>82</sup>Sr et <sup>85</sup>Sr sarà effettuata utilizzando un attivimetro basato sul principio della camera di ionizzazione. Devono essere eseguite le procedure dalla 1 alla 11 riportate di seguito.

La concentrazione di rubidio (<sup>82</sup>Rb) cloruro della soluzione iniettabile è determinata con la seguente modalità: 1. Impostare un attivimetro per <sup>82</sup>Rb seguendo le raccomandazioni del fabbricante oppure utilizzare le impostazioni per <sup>60</sup>Co e dividere la misura ottenuta per 0,548. Leggere il valore fornito dal dispositivo in MBq (megabecquerel). 2. Eluire in modo aseptico il generatore utilizzando 50 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio (9 mg/mL di qualità conforme alla Farmacopea, senza impurità o additivi), ed eliminare l'eluato (prima eluizione). 3. Attendere almeno 10 minuti per la rigenerazione di <sup>82</sup>Rb, quindi eluire il generatore asepticamente utilizzando 50 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (di qualità conforme alla Farmacopea, senza impurità o additivi), con una portata di 50 mL/minuto e raccogliere l'eluato in un flaconcino di vetro con tappo (non utilizzare contenitori di plastica). Annotare l'ora esatta (hh:mm:ss) della conclusione del processo di eluizione (End of Elution, EOE). 4. Con l'aiuto dell'attivimetro, determinare l'attività di <sup>82</sup>Rb (ARb (h)) e annotare l'ora (t) della misurazione. Correggere il valore letto, dall'ora di fine eluizione, utilizzando la frazione rimanente corrispondente a <sup>82</sup>Rb (vedere Tabella 1).

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

Esempio: se la misurazione viene effettuata 2,5 minuti dopo la fine dell'eluizione, la correzione per decadimento si effettua dividendo il valore indicato dall'attivimetro per 0,250. Per misurare la concentrazione di <sup>82</sup>Sr nell'eluato, procedere come segue:

5. Lavorando con il campione utilizzato per determinare l'attività di <sup>82</sup>Rb, lasciare riposare il campione per almeno un'ora per consentire il completo decadimento di <sup>82</sup>Rb.
6. Misurare l'attività del campione utilizzando un attivimetro regolato secondo le impostazioni raccomandate dal fabbricante per <sup>82</sup>Rb e/o per <sup>82</sup>Sr. Metodo alternativo: utilizzare le impostazioni raccomandate per <sup>60</sup>Co e dividere la misura ottenuta per 0,548. Leggere il valore fornito dal dispositivo in MBq (megabecquerel).
7. Leggere sull'etichetta del generatore il rapporto <sup>85</sup>Sr/<sup>82</sup>Sr alla data di calibrazione. Utilizzando la Tabella 2, leggere il fattore di correzione del rapporto <sup>85</sup>Sr/<sup>82</sup>Sr per il giorno di utilizzo dopo la calibrazione. Calcolare il rapporto R con la seguente formula:

$$R = \frac{85Sr}{82Sr} \text{ alla data di calibrazione } \times \text{ il fattore di correzione alla data di misurazione}$$

8. Applicare un fattore di correzione (F) di 0,478 per compensare il contributo di <sup>85</sup>Sr al valore misurato.
9. Calcolare la concentrazione di <sup>82</sup>Sr nel campione utilizzando la seguente equazione:

$$82Sr \text{ (MBq)} = \frac{\text{valore misurato (MBq)}}{[1 + (R \times F)]}$$

Esempio:

Valore misurato sull'attivimetro (MBq) = 2,96 x 10<sup>-2</sup>

Rapporto <sup>85</sup>Sr/<sup>82</sup>Sr il giorno della calibrazione: 1,0172.

Giorno di utilizzo dopo giorno di calibrazione: 22.

Fattore di correzione a 22 giorni secondo la Tabella 2: 1,46

R = 1,0172 x 1,46 = 1,48

Fattore di correzione (F) = 0,478

<sup>82</sup>Sr (MBq) = 2,96 x 10<sup>-2</sup> / [1 + (1,48 x 0,478)]

<sup>82</sup>Sr (MBq) = 1,734 x 10<sup>-2</sup>

10. Determinare la concentrazione di <sup>82</sup>Sr dividendo i MBq di <sup>82</sup>Sr per i MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione.

Esempio:

1,734 x 10<sup>-2</sup> MBq di <sup>82</sup>Sr

1850 MBq di <sup>82</sup>Rb alla fine dell'eluizione

(1,734 x 10<sup>-2</sup> MBq <sup>82</sup>Sr) / (1850 MBq di <sup>82</sup>Rb) = 9,4 x 10<sup>-6</sup> MBq/MBq <sup>82</sup>Rb

In questo esempio, la concentrazione di <sup>82</sup>Sr è superiore al limite di allerta di 2x10<sup>-6</sup> MBq/MBq di <sup>82</sup>Rb. Deve pertanto essere effettuato un ulteriore controllo di rilascio.

11. Determinare la concentrazione <sup>85</sup>Sr moltiplicando il risultato ottenuto nel passaggio 10 per il rapporto (R) <sup>85</sup>Sr / <sup>82</sup>Sr.

Esempio:

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

In questo esempio, la concentrazione di  $^{85}\text{Sr}$  è inferiore al limite di allerta di  $2 \times 10^{-5}$  MBq/MBq di  $^{82}\text{Rb}$ .

**Tabella 2 : rapporto  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$**

Giorni	Fattore di correzione	Giorni	Fattore di correzione
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		

\* giorno di calibrazione

#### 12.6.2 Protocollo di controllo dell'eluato per il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701

La concentrazione di **rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro** della soluzione iniettabile è determinata con la seguente modalità:

1. Impostare un attivimetro per  $^{82}\text{Rb}$  seguendo le raccomandazioni del fabbricante. Visualizzare il valore fornito dal dispositivo in megabecquerel (MBq).

2. Seguendo le indicazioni dell'interfaccia grafica (GUI) del sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701, eluire il generatore con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9% m/V) senza additivi a una portata di 50 mL/minuto e raccogliere l'eluato nel flaconcino con tappo appositamente fornito per l'uso con il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701 (altri flaconcini in vetro o plastica non sono adatti). Annotare l'ora esatta della conclusione del processo di eluizione (End of Eluition, EOE).

3. Con l'aiuto dell'attivimetro esterno, testare l'eluato esattamente 2:30, 3:45 o 5:00 minuti dopo l'EOE.

4. Seguendo le indicazioni della GUI del sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701, inserire il valore di  $^{82}\text{Rb}$  fornito dall'attivimetro e il tempo trascorso dall'EOE.

5. Il software del sistema di infusione calcolerà in automatico il rapporto di calibrazione.  
 - Se il rapporto è compreso tra +/- 2% (0,98-1,02), il sistema di infusione consentirà di accettare il fattore di calibrazione usato per l'eluizione.  
 - Se il rapporto non è compreso tra +/- 2% (0,98-1,02), il sistema richiede un'altra eluizione per la calibrazione (passaggi da 1 a 4).

6. Ripetere i passaggi da 1 a 4 per una portata di 20 mL/min. Effettuare una nuova calibrazione del sistema ogni 14 giorni.

Per misurare la **concentrazione di  $^{85}\text{Sr}$**  nell'eluato, procedere come segue:  
 Ogni giorno, prima di somministrare l'iniezione di rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro, effettuare il seguente controllo, compreso il controllo obbligatorio dell'eluato:

1. Inserire il flaconcino con tappo, appositamente fornito per l'uso con il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701 (altri flaconcini in vetro o plastica non sono adatti), nel pozzetto del rilevatore di Sr del sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701 e, seguendo le indicazioni della GUI del sistema di infusione, avviare il flusso di lavoro del controllo della qualità giornaliero.

2. Il sistema di infusione effettuerà in automatico la misurazione in background del rilevatore di Sr.

3. Il sistema di infusione effettuerà in automatico il lavaggio della colonna del generatore.

4. Controllo dei livelli di stronzio e costanza della dose:

**A.** Il sistema di infusione eluirà il generatore con 50 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9% senza additivi conforme alla Farmacopea statunitense (USP) a una portata di 50 mL/min nel flaconcino con tappo (appositamente fornito per l'uso con il sistema di infusione Cardiogen-82 Modello 1701).

**B.** Il rilevatore di Sr misura la concentrazione di  $^{82}\text{Rb}$  e stronzio nell'eluato da 50 mL.

**C.** Il software del sistema di infusione calcolerà in automatico i livelli di  $^{82}\text{Sr}$  e  $^{85}\text{Sr}$  il giorno (dopo la calibrazione) della misurazione usando il rapporto  $^{85}\text{Sr}/^{82}\text{Sr}$  indicato sull'etichetta del generatore il giorno della calibrazione e il calcolo del decadimento esponenziale totale di ciascuno di essi, tenendo conto dell'età del generatore.

**D.** Usando le misurazioni della concentrazione di  $^{82}\text{Rb}$  e stronzio, il software del sistema di infusione calcolerà in automatico i MBq di  $^{82}\text{Sr}/\text{MBq}$  di  $^{82}\text{Rb}$  e i MBq di  $^{85}\text{Sr}/\text{MBq}$  di  $^{82}\text{Rb}$ . La GUI indicherà in automatico se i risultati superano i limiti di allerta o scadenza.

**E.** Il software del sistema di infusione calcolerà in automatico la costanza della dose.

5. Verifica della costanza del rilevatore di Sr: la GUI del sistema di infusione chiederà all'utente di effettuare la verifica della costanza del rilevatore di Sr.

**A.** Inserire la fonte esterna di costanza nel pozzetto del rilevatore del sistema di infusione. Quando indicato, il software del sistema di infusione calcolerà in automatico la costanza del rilevatore di Sr rispetto alla fonte esterna di costanza.

#### Emissione di radiazioni

Lo spessore di dimezzamento è di 0,7 cm di piombo (Pb). La **tabella 3**, riporta un intervallo di valori di attenuazione relativa delle radiazioni emesse dai radionuclidi, che si ottiene interponendo diversi spessori di piombo. Ad esempio, l'interposizione di uno spessore di Pb di 7,0 cm attenua le radiazioni emesse di un fattore vicino a 1.000.

**Tabella 3: Attenuazione delle radiazioni mediante schermatura in piombo**

Spessore schermatura (Pb, cm)	Fattore di attenuazione
0,7	0,5
2,3	$10^{-1}$
4,7	$10^{-2}$
7,0	$10^{-3}$
9,3	$10^{-4}$

Lo stronzio-82, che ha un'emivita di 25 giorni (600 ore), decade in rubidio-82  $^{82}\text{Rb}$ . Nella Tabella 4 sono riportate le frazioni rimanenti a intervalli selezionati dopo l'ora di calibrazione per correggere il decadimento fisico dello stronzio  $^{82}\text{Sr}$ .

**Tabella 4: Tabella sul decadimento radioattivo:**

Giorni	Frazione rimanente	Giorni	Frazione rimanente	Giorni	Frazione rimanente
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	34	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		

\* Data di calibrazione

Per applicare una correzione del decadimento fisico del rubidio  $^{82}\text{Rb}$ , nella Tabella 5 è riportata la frazione rimanente di rubidio ( $^{82}\text{Rb}$ ) cloruro soluzione iniettabile, in intervalli di 15 secondi e fino a 300 secondi dopo l'ora di calibrazione.

**Tabella 5: tabella sul decadimento radioattivo:**

Secondi	Frazione rimanente	Secondi	Frazione rimanente
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		

\* Tempo trascorso dall'eluizione.

Regime di fornitura: esclusivo uso ospedaliero  
 Dispensazione a carico del SSN: Classe C  
 Prezzo al pubblico: € 154.000,00