

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thallous (^{201}Tl) chloride 37 MBq/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

^{201}Tl -talliumia talliumkloridina 37 MBq/ml.

Spesifinen aktiivisuus on yli 18,5 GBq / mg talliumia. ^{201}Tl hajoaa ^{201}Hg :ksi elektronisieppauksen kautta, ja sen puoliintumisaika on 73,1 tuntia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

- Sydänlihaksen gammakuvaus tutkittaessa koronaariperfuusiota ja sydänlihassolujen elinkelpoisuutta: iskeemisissä sydäntaudeissa, kardiomyopatiassa, myokardiitissa, sydänlihaskontuusioissa ja sekundaarisissa sydänvaurioissa.
- Lihasten gammakuvaus: lihasperfuusio ääreisverisuonten häiriöissä.
- Lisäkilpirauhasen gammakuvaus.
- Talliumille herkkien kasvainten kuvantamiseen eri elimissä, erityisesti aivokasvaimissa, kilpirauhaskasvaimissa ja metastaaseissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vanhuks

- Tallium(^{201}Tl)kloridi-injektiona laskimonsisäisesti aikuisille ja vanhuksille 0,74–1,11 MBq/kg. Tätä määrää voidaan korottaa viidelläkymmenellä prosentilla SPECT-kuvauksissa 110 MBq:iin saakka.

Antotapa

Moniannoskäyttöön.

Laskimoon.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet potilaan valmisteluista.

Kuvantaminen

Sydänlihaksen gammakuvaus

Neljän tunnin paastoa ennen tutkimusta suositellaan.

Tallium(²⁰¹Tl)kloridi-ruiske voidaan antaa joko potilaan levätessä tai intervention aikana: konventionaalinen rasisuskoe tai vastaavanlaiset, kuten sähköstimulointi- tai farmakologinen rasisus. Ensimmäiset kuvat voi ottaa haluttaessa jo muutaman minuutin kuluttua ruiskeen antamisesta. Talliumin uudelleen jakautumista voidaan tutkia uusista kuvasarjoista, jotka otetaan 3–24 tuntia ruiskeen antamisesta. Joissakin tapauksissa voidaan redistribuutiokuvien sijasta (tai niiden jälkeen) antaa potilaalle uusi 37 MBq:n talliumruiske sydänlihaksen viabiliteetin arvioimiseksi.

Ei-sydänlihasindikaatiot

Kuvantaminen voidaan aloittaa ruisketta annettaessa tai siitä muutaman minuutin kuluttua ("virtauskuvat") ja/tai myöhemmin ("solukertymäkuvat").

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tallium(²⁰¹Tl)kloridi-ruiskeita ei saa antaa odottaville tai imettäville äideille eikä lapsille tai nuorille.
- Tutkimukseen liittyvien interventiotestien mahdolliset kontraindikaatiot on huomioitava.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys- tai anafylaktisten reaktioiden riski

Jos yliherkkyys- tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava heti ja aloitettava tarvittaessa lääkehoito laskimoon. Jotta hätätilanne voidaan hoitaa välittömästi, saatavilla on oltava heti tarvittavat lääkkeet ja laitteet, kuten intubaatioputki ja ventilaattori.

Yksilöllinen hyöty-riskisuhteen arviointi

Potilaalle aiheutettavan säteilyaltistuksen on oltava perusteltavissa altistuksesta todennäköisesti saatavalla hyödyllä. Potilaalle käytettävän aktiivisuuden on oltava sellainen, että siitä saatava säteilyannos on niin pieni kuin kohtuudella on mahdollista halutun diagnostisen tiedon saamiseksi.

Pediatriset potilaat

Pienillä lapsilla kannattaa käyttää ^{99m}Tc-leimattavia sydänlihasperfuusion kuvausaineita niiden pienemmän säderasituksen vuoksi.

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista. Häntä on kehoitettava virtsaamaan mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina säteilyn vähentämiseksi. Potilaalle suositellaan laitettavaksi taipuisa kestopatentti koko tutkimuksen ajaksi.

Interventiotestejä (rasisuskoe, farmakologinen rasisuskoe, sähköstimulointikoe) tehtäessä on erittäin tärkeää, että potilaan sydämen tilaa tarkkaillaan koko ajan ja että hätäensiapuvarusteet pidetään paikalla.

Tuoretta sydäninfarktia ei tavallisesti kyetä erottamaan aiemmasta, eikä tuoretta sydäninfarktia voida erottaa tarkasti iskemiasta.

Parvenoosi-injektiota on vältettävä paikallisen kudoksen riskin vuoksi. Ruiske on annettava tarkasti laskimonsisäisenä tallium(²⁰¹Tl)kloridin paikallisen deposition ja säteilyärsytyksen välttämiseksi. Parvenoosi-injektion sattuessa injisointi on lopetettava heti, pistokohtaa on viilennettävä, ja se on asetettava koholle. Mahdollisesti syntynyt säteilykuolio on ehkä poistettava kirurgisesti.

Erityisvaroitukset

Yksi annos tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia eli käytännössä ei juuri lainkaan.

Ks. kohdasta 6.6 varotoimet ympäristöön kohdistuvien riskien vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jotkut lääkkeet muuttavat (^{201}Tl)talliumin kertymistä sydänlihakseen.

Kolmenlaisia vaikutuksia voi ilmetä:

- Suoria tai epäsuoria muutoksia koronaariverenkierrossa (dipyridamoli, adenosini, isoprenalini, dobutamiini, nitraatit)
- Vaikutus interventiokokeisiin (beetasalpaajat ja stressikokeet, metyyliksantiinit (esim. teofylliini) ja dipyridamoli)
- Talliumin soluun kertymisen muuttuminen, vaikkakaan varmoja tietoja asiasta ei ole (digitalis-analogit, insuliini on mainittu esimerkkeinä).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja tallium(^{201}Tl)kloridin käytöstä raskauden aikana ei ole. Tallium(^{201}Tl)kloridi-ruiskeen antaminen raskauden aikana on vasta-aiheista johtuen kohtuun kohdistuvasta suuresta säteilyannoksesta.

Hedelmällisyys

Aiottaessa antaa radioaktiivisia lääkevalmisteita hedelmällisessä iässä olevalle naiselle on tärkeää selvittää, onko potilas raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on todettu toisin. Epävarmoissa tapauksissa (esim. naiselta on jäänyt väliin yhdet kuukautiset, kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset, jne.), potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava jotakin vaihtoehtoista menetelmää, jossa ei käytetä ionisoivaa säteilyä. Epävarmoissa tilanteissa on tärkeää pitää säteilyaltistus minimitasolla, joka tarvitaan halutun klinisen tiedon saamiseksi.

Imetys

Tallium(^{201}Tl)kloridi-ruiske on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivisia lääkevalmisteita, on harkittava, voidaanko radionukliditutkimus tehdä vasta sitten, kun äiti on lopettanut imetyksen. Lisäksi on harkittava, mikä radioaktiivinen valmiste on naiselle sopivin ottaen huomioon, ettei ^{201}Tl :n erittymisestä rintamaitoon ole tietoa. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai laitteiden käyttökykyyn ei ole kuvattu.

4.8 Haittavaikutukset

Tietoa haittavaikutuksista on saatavana spontaaneista haittavaikutusilmoituksista. Niissä on kuvattu lieviä ja keskivaikeita anafylaksin kaltaisia, vasovagaalisia ja pistokohdan reaktioita, jotka ovat tavallisesti hävinneet joko ilman hoitoa tai oireenmukaisella hoidolla.

Haittavaikutukset elinjärjestelmittäin:

Immuunijärjestelmä

Esiintymistiheys tuntematon*: anafylaksin kaltaiset reaktiot (esim. laryngismi, nielutulehdus, kurkunpään turvotus, hengenahdistus, märkärakkulainen ihottuma; punoittava ihottuma, yliherkkyys, ihokipu, kasvokipu, kielen turvotus, kasvojen turvotus, turvotus, silmän sidekalvotulehdus, kyynelerityksen häiriö, punoitus, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen ja kaulan punoitus, liikahikoilu, yskä.

Hermosto

Esiintymistiheys tuntematon*: vasovagaaliset reaktiot (esim. pyörtyminen, huimaus, bradykardia, hypotensio, vapina, päänsärky, kalpeus).

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat
Esiintymistiheys tuntematon*: pistokohdan reaktio.

*Spontaaniin haettavaikutuserilmoitusten haettavaikutukset

Tallium(²⁰¹Tl)kloridia käytetään usein sydämen rasisuskokeen yhteydessä. Sydäntä rasisutetaan ergometrillä tai sopivalla lääkkeellä. Sydämeen kohdistuva rasisus voi aiheuttaa potilaalle haettavaikutuksia. Käytetyn rasisusmenetelmän mukaan potilaalla voi ilmetä verenkiertoelimiin kohdistuvat oireet, kuten sydämentykytys, EKG-poikkeavuudet, rytmihäiriöt, rintakipu, hengenahdistus ja ääritapauksessa sydäninfarkti. Muita aiheutettuun rasisukseen liittyviä oireita ovat hypertensio tai hypotensio, vilunväristykset, makuhäiriö, pahoinvointi, oksentelu ja yleinen uupumus tai sairaudentunne.

Altistus ionisoivalle säteilylle liittyy syövän syntyyn ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska 110 MBq:n suositellusta enimmäisannoksesta saatava efektiivinen annos on 15,4 mSv, edellä mainittujen haettavaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on pieni. Paravenoosi-injektio voi aiheuttaa paikallisia säteilykuolioita.

Epäillyistä haettavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haettavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haettavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haettavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tahattoman suuri altistus ionisoivalle säteilylle aiheuttaa yliannostusriskin. Tallium(²⁰¹Tl)kloridin yliannostuksessa potilaaseen kertynyttä annosta on mahdollisuuksien mukaan vähennettävä kiihdyttämällä radionuklidin poistumista kehosta tehostetun diureesin ja sen myötä tiheän virtsaamisen avulla sekä stimuloimalla aineen läpikulkua maha-suolikanavassa. Tallium(²⁰¹Tl)kloridin imeytymistä maha-suolikanavasta voidaan estää antamalla vastalääkkeenä rauta(III)heksasyanoferraattia(II).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, sydän ja verisuonet, ATC-koodi: V09GX01

Tallium(²⁰¹Tl)kloridi ei näytä aiheuttavan farmakodynaamisia vaikutuksia diagnostisissa toimenpiteissä käytetyillä kemiallisilla konsentraatioilla ja annoksilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Potilaan saatu tallium(²⁰¹Tl)kloridia laskimonsisäisenä ruiskeena se poistuu nopeasti verestä, josta arviolta 90 % on puhdistunut ensimmäisen kierron jälkeen. Suhteellinen kertyminen riippuu alueellisesta perfuusiosta ja eri elinten solujen ekstraktiokyvystä. Sydänlihaksen ekstraktio-osuus on noin 85 % ensikierron aikana, ja sydänlihaksen huippuaktiivisuus on 4–5 % ruiskeena saadusta annoksesta ja säilyy suhteellisen vakaana noin 20–25 minuutin ajan. Tarkka kertymämekanismi soluissa ei ole vielä täysin selvillä, mutta natrium-kalium-ATP-pumpulla on luultavasti ainakin osansa

prosessiin. Kertyminen lihaksiin riippuu kuormituksesta ja lepotilaan verrattuna se kasvaa fyysisessä rasituksessa luustolihasissa ja sydänlihaksessa kaksin–kolminkertaiseksi ja samalla vähenee muissa elimissä.

Eliminaatio

Tallium erittyy pääasiallisesti ulosteisiin (80 %) ja virtsaan (20 %). Sen efektiivinen puoliintumisaika on noin 60 tuntia ja biologinen puoliintumisaika noin 10 vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tallium on yksi toksisimpia kemiallisia aineita, ja sen tappava annos ihmisillä on noin 500 mg. Eläimille talliumsuoloilla tehdyt laskimonsisäiset toksisuuskokeet osoittavat tappavan annoksen olevan 8–45 mg eläimen painokiloa kohti. Ihmisiin gammakuvauksessa käytetyt annokset ovat kymmenentuhatta kertaa näitä toksisia annoksia pienempiä. Hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat talliumin kulkeutuvan huomattavissa määrin istukan kautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

7 päivää aktiivisuuden referenssiajankohdasta.
Ensimmäisen annoksen aseptisen siirron jälkeen: 8 tuntia.
Säilytä ensimmäisen annoksen aseptisen siirron jälkeen 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytyksessä on noudatettava kunkin maan kansallisia määräyksiä radioaktiivisten aineiden säilytyksestä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n lasipullo (tyyppi I Ph. Eur.) on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja alumiinisulkimella. Lasipullo toimitetaan lyijysuojuksessa.

Tallium(²⁰¹Tl)kloridi-injektioneste toimitetaan aktiivisuudeltaan (aktiivisuuden referenssiajankohtana) seuraavina annoksina:

63 MBq	1,7 ml:ssa
85 MBq	2,3 ml:ssa
213 MBq	5,8 ml:ssa
370 MBq	10,0 ml:ssa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleisvaroitukset

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa potilaille vain valtuutetut henkilöt näihin tarkoituksiin varatuissa tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä,

kuljetusta ja hävitystä säädellään paikallisen toimivaltaisen viranomaisten antamilla määräyksillä ja/tai asianmukaisilla luvilla.

Käyttäjän tulee valmistaa radioaktiiviset lääkkeet sekä säteilyturvallisuutta että lääkkeiden laatua koskevien vaatimusten mukaisesti. Asianmukaisia aseptiikkaan liittyviä varotoimia on noudatettava.

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi ennen antoa.

Jos injektiopullo vaurioituu valmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana, sitä ei saa käyttää.

Valmiste on annettava siten, että sen kontaminaatoriski ja lääkettä käsittelevien henkilöiden säteilyriski on mahdollisimman pieni. Riittävä suojaus on pakollinen.

Radioaktiivisia lääkkeitä annettaessa ulkoinen säteily tai virtsaroiskeen, oksennuksen tms. aiheuttama kontaminaatio on riski myös muille henkilöille. Säteilyltä on siis suojauduttava kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11264

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2019

11. DOSIMETRIA

²⁰¹Tl tuotetaan syklotronilla, ja se hajoaa Hg²⁰¹:ksi elektronisieppauksen kautta seuraavassa taulukossa mainitulla energialla ja 73,1 tunnin puoliintumisajalla.

Gamma-säteily	135 keV	(2,7 %:n osuus)
Gamma-säteily	166 keV	(1,6 %:n osuus)
Gamma-säteily	167 keV	(10,0 %:n osuus)
Röntgensäteily	68 keV	(27,4 %:n osuus)
Röntgensäteily	80 keV	(20,5 %:n osuus)

Seuraavan taulukon tiedot ovat ICRP Publication 106:stä:

Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)

Elin	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
Lisämunuaiset	0,057	0,070	0,10	0,15	0,27
Virtsarakon seinämä	0,039	0,054	0,079	0,12	0,22
Luiden pinnat	0,38	0,39	0,69	1,2	1,9
Aivot	0,022	0,024	0,036	0,054	0,11
Rinta	0,024	0,027	0,044	0,066	0,13
Sappirakko	0,065	0,081	0,13	0,19	0,31
Maha-suolikanava					
Mahalaukku	0,11	0,15	0,22	0,35	0,73
Ohutsuoli	0,14	0,18	0,30	0,50	0,94
Paksusuoli	0,25	0,32	0,55	0,92	1,8
Paksusuolen yläosa	0,18	0,23	0,39	0,64	1,2
Paksusuolen alaosa	0,34	0,45	0,76	1,3	2,5
Sydän	0,19	0,24	0,38	0,60	1,1
Munuaiset	0,48	0,58	0,82	1,2	2,2
Maksa	0,15	0,20	0,31	0,45	0,84
Keuhkot	0,11	0,16	0,23	0,36	0,69
Lihakset	0,052	0,082	0,16	0,45	0,76
Ruokatorvi	0,036	0,042	0,060	0,090	0,16
Munasarjat	0,12	0,12	0,29	0,49	2,8
Haima	0,057	0,070	0,11	0,16	0,28
Punainen luuydin	0,11	0,13	0,22	0,45	1,1
Iho	0,021	0,024	0,038	0,058	0,11
Perna	0,12	0,17	0,26	0,41	0,74
Kivekset	0,18	0,41	3,1	3,6	4,9
Kateenkorva	0,036	0,042	0,002	0,090	0,16
Kilpirauhanen	0,22	0,35	0,54	1,2	2,3
Kohtu	0,050	0,062	0,099	0,15	0,27
Muut kudokset	0,054	0,082	0,16	0,34	0,55
Efektiiäinen annos (mSv/MBq)	0,14	0,20	0,56	0,79	1,3

Tallium(²⁰¹Tl)kloridin efektiivinen annos on 110 MBq:n enimmäisannostuksella yleensä noin 15 mSv (70-kiloisilla potilailla).

Tällä 110 MBq:n annetulla annostuksella kohde-elimeen (sydänlihas) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 21 mGy ja tyypillisten elinten (munuaiset ja paksusuolen alaosa) tyypilliset säteilyannokset ovat 53 mGy ja 37 mGy.

Efektiiäinen annos suhteessa epäpuhtauksiin (mSv/MBq)

Elin	Aikuiset	15-vuotiaat	10-vuotiaat	5-vuotiaat	1-vuotiaat
²⁰⁰ Tl(26.1h)	0,31	0,47	1,2	1,5	2,3
²⁰² Tl(12.23d)	0,81	1,1	3,1	4,2	6,5

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Lääkkeen siirto injektiopullostta on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloa ei saa avata ennen tulpan desinfiomista. Liuos vedetään injektiopullostta tulpan läpi sopivalla suojuksella varustetulla kertakäyttöruiskulla ja steriilillä kertakäyttöneulalla tai hyväksytyllä automatisoidulla siirtolaitteella.

Jos injektiopullo vaurioituu, sitä ei saa käyttää.