

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thallous (Tl-201) chloride 37 MBq/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 37 MBq tallium(Tl-201)kloridia kalibroitipäivänä ja -hetkellä.

Spesifinen aktiivisuus on yli 18,5 GBq / mg talliumia. Tl-201 hajoaa Hg-201:ksi elektronisieppauksen kautta, ja sen puoliintumisaika on 3,04 vuorokautta. Päägammasäteilyn energiat ovat 167 keV (10 %) ja 135 keV (2,6 %). Röntgensäteiden energiat ovat 69–83 keV.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen ml tallium(Tl-201)kloridi-injektiota sisältää 3,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 4,0–7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Tallium(Tl201)kloridi-injektio on tarkoitettu aikuisille seuraaviin käyttötarkoituksiin:

- Sydänlihaksen gammakuvaus tutkittaessa koronaariperfuusiota ja sydänlihassolujen elinkelpoisuutta: iskeemisissä sydäntaudeissa, kardiomyopatiassa, myokardiitissa, sydänlihaskontuusioissa ja sekundaarisissa sydänvaurioissa.
- Lihasen 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

Suosittelun aktiivisuus keskipainoiselle (70 kg) potilaalle on 50–80 MBq tallium(²⁰¹Tl)kloridiliuosta, annettuna suonensisäisenä injektiona rasiuksessa tai levossa. Tätä määrää voidaan korottaa viidelläkymmenellä prosentilla SPECT-kuvauksissa 110 MBq:iin saakka.

Toista 40 MBq:n injektioita levossa voidaan harkita, jos ensimmäinen injektio on annettu rasiuksessa (uudelleeninjektio)

Pediatriset potilaat

Tallium(Tl201)kloridi on vasta-aiheista lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten heikentynyt toiminta/maksan heikentynyt toiminta

Annettavaa aktiivisuutta on harkittava huolellisesti, sillä näiden potilaiden kohdalla suurentunut altistuminen säteilylle on mahdollista.

Antotapa

Moniannoskäyttöön.

Laskimoon. Laskimonsisäisen joustavan katetrin käyttämistä suositellaan koko tutkimuksen ajan.

Injektion jälkeen katetri on huuhdeltava keittosuolaliuoksella ennen katetrin poistamista.

Tallium(²⁰¹Tl)kloridi-injektio voidaan tehdä joko levossa tai interventiotestien aikana (esim. tavanomainen rasituskoee tai farmakologinen testi).

Kohdassa 12 on ohjeet lääkevalmisteen saattamiseksi käyttövalmiiksi.

Luvussa 4.4 on ohjeet potilaan valmisteleemisestä.

Kuvan ottaminen

Sydänlihaksen gammakuvaus:

Kuvaus voidaan suorittaa 5–10 minuutin kuluttua injektioista portitetulla tai ei-portitetulla SPECT-kuvauksella.

Talliumin uudelleen jakautumista voidaan tutkia uusista kuvasarjoista, jotka otetaan 3-4 tuntia injektion antamisesta. Joissakin tapauksissa voidaan redistribuutiokuvien sijasta (tai niiden jälkeen) antaa potilaalle uusi 40 MBq:n talliuminjektio sydänlihaksen viabiliteetin arvioimiseksi.

Ei-sydänlihasindikaatiot:

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus
- Imettävät naiset
- Alle 18-vuotiaat lapset
- Tutkimukseen liittyvien interventiotestien mahdolliset kontraindikaatiot on huomioitava.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktion tai anafylaktisen reaktion mahdollisuus

Jos ilmenee yliherkkyyttä tai anafylaktisia reaktioita, lääkevalmisteen annostus on keskeytettävä välittömästi ja laskimonsisäinen hoito aloitettava tarvittaessa. Hätätilanteiden varalta on huolehdittava, että tarvittavat lääkevalmisteet ja välineet, kuten intubaatioputki ja ventilaattori, ovat välittömästi saatavilla.

Yksilöllinen hyöty-riskiperuste

Jokaisen potilaan säteilyaltistus on määritettävä niin, että se on perusteltavissa suhteessa potilaan todennäköisesti saamaan hyötyyn. Potilaalle käytettävän aktiivisuuden on oltava sellainen, että siitä saatava säteilyannos on niin pieni kuin kohtuudella on mahdollista halutun diagnostisen tiedon saamiseksi.

Munuaisten/maksan heikentynyt toiminta

Näiden potilaiden hyöty-riskisuhdetta on harkittava huolellisesti, koska lisääntynyt altistuminen säteilylle on mahdollista.

Potilaan valmisteleminen

Paastoa 4 tuntia ennen tutkimusta suositellaan.

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista. Häntä on kehoitettava virtsaamaan mahdollisimman tiheään tutkimuksen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina säteilyn vähentämiseksi.

Potilaalle suositellaan laitettavaksi taipuisa laskimonsisäinen katetri koko tutkimuksen ajaksi.

Interventiotestejä (rasituskoe, farmakologinen rasituskoe) 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.

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

Erityiset varoitukset

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 3,5 mg natriumia. Natriumpitoisuus pitää ottaa huomioon, jos yli 6,5 ml:n annos (vastaa 23 mg:aa natriumia) annetaan vähäsuolaista ruokavaliota noudattavalle potilaalle.

Ympäristövaaroja koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun kyseessä on **farmakologinen altistus** vasodilaattorille (esim. adnosiini, dipyridamoli tai regadenosoni), metyyliksantiineja (esim. kofeiinijuomia, migreenilääkkeitä ja teofylliinia) ei saa käyttää vähintään 12 tuntia ennen altistustestää. Dipyridamolia sisältävien lääkkeiden käyttö pitää keskeyttää vähintään 24 tunniksi.

Kun kyseessä on **farmakologinen altistus** ino-/kronotrooppiselle aineelle (esim. dobutamiini), beetasalpaajien käyttö pitää keskeyttää ennen toimenpidettä. Atropiinia saatetaan tarvita sykevasteen suurentamiseksi.

Kun kyseessä on **ergometrinen rasituskoe**, angina pectoris -lääkkeet voivat peittää rasituksen aiheuttamaa iskemiaa (esim. beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat ja nitraatit). Näiden käyttö pitää keskeyttää vähintään 24 tunniksi. Kielenalaista nitroglyseriiniä voidaan käyttää enintään 2 tuntia ennen rasitusta.

Jos angina pectoris -hoidon tehokkuutta on tarkoitus dokumentoida sydänlihaksen perfuusion gammakuvauksella, tutkimus kannattaa tehdä lääkkeen käyttöä jatkaen.

Digoksiini saattaa vähentää talliumin(²⁰¹Tl) kertymistä sydänlihakseen, vaikkakaan lopullista tietoa ei ole saatavilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Kun on tarkoitus antaa radiofarmaseuttista valmistetta hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on tärkeää selvittää, onko hän raskaana. Naisen, jolta on jäänyt kuukautiset väliin, tulee olettaa olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos ei ole varmuutta mahdollisesta raskaudesta (jos kuukautiset ovat jääneet väliin tai ne ovat hyvin epäsäännölliset), potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava muita menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

Raskaus

Tietoja tallium(²⁰¹Tl)kloridin käytöstä raskauden aikana ei ole. Tallium(²⁰¹Tl)kloridin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista johtuen kohtuun kohdistuvasta suuresta säteilyannoksesta (ks. kohta 4,3).

Imetys

Tallium(²⁰¹Tl)kloridi-ruiske saattaa erittyä rintamaitoon, ja on tämän vuoksi 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 aktiivisuuden erittyminen rintamaitoon. Mikäli lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 48 tunniksi, ja tänä aikana kertynyt maito on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tallium(Tl²⁰¹)kloridilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Tietoa haittavaikutuksista on saatavilla spontaanista raportoinnista. Niissä on kuvattu lieviä ja keskivaikkeitä anafylaksin kaltaisia, vasovagaalisia ja pistokohdan reaktioita, jotka ovat tavallisesti hävinneet joko ilman hoitoa tai oireenmukaisella hoidolla.

Seuraava luettelo sisältää havaitut reaktiotyypit ja oireet elinjärjestelmän mukaan lajiteltuina.

Alla lueteltu esiintyvyys määritellään seuraavasti:

erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), epätavallinen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$);
harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$), esiintyvyys ei tiedossa (ei voi arvioida käytettävissä olevista tiedoista).

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Esiintymistiheys tuntematon*: pistokohdan reaktio

Vammat ja myrkytykset sekä toimenpidekomplikaatiot

Esiintymistiheys tuntematon*: Paikallinen säteilykuolio paravenoosi-injektion jälkeen

*Spontaanien haittavaikutusilmoitusten haittavaikutukset

Tallium(²⁰¹Tl)kloridia käytetään usein sydämen rasisuskokeen yhteydessä. Sydäntä rasisetaan ergometrillä tai sopivalla lääkkeellä. Sydämeen kohdistuva rasisus voi aiheuttaa potilaalle haittavaikutuksia. Käytetyn rasisusmenetelmän mukaan potilaalla voi ilmetä verenkiertoelimiin kohdistuvia oireita, kuten sydämentykytyks, EKG-poikkeavuudet, rytmihäiriöt, rintakipu,

hengenhädistus ja ääritapauksessa sydäninfarkti. Muita aiheutettuun rasitukseen liittyviä oireita ovat hypertensio tai hypotensio, vilunväristykset, makuhäiriö, pahoinvointi, oksentelu ja yleinen uupumus tai sairautentunne.

Altistus ionisoivalle säteilylle on yhteydessä syövän kehittymiseen ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vikoja. Koska suurimman suositeltavan aktiivisuusannoksen (150 MBq) aikaansaama efektiivinen annos on 21 mSv, näiden haittavaikutusten ilmaantumisen todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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 rautaheksasyanoferraattia(II).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Diagnostisissa tutkimuksissa käytetyillä kemiallisilla pitoisuuksilla tallium (²⁰¹Tl)kloridilla ei näytä olevan farmakodynaamista vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Potilaan saatua tallium(²⁰¹Tl)kloridia laskimonsisäisenä injektiona se poistuu nopeasti verestä. Ensikierron puhdistuma on arviolta 90 %.

Kertyminen elimeen

Suhteellinen kertyminen riippuu alueellisesta perfuusiosta ja eri elinten solujen ekstraktiokyvystä. ²⁰¹Tl:n sydänlihaksen ekstraktio-osuus on noin 85 % ensikierron aikana, ja sydänlihaksen huippuaktiivisuus on 4-5 % injektiona saadusta annoksesta. Normaalin sydänlihaksen maksimikertyminen saavutetaan noin 10 minuutissa injektion jälkeen levossa ja noin 5 minuutissa injektion jälkeen rasituksessa. Se säilyy suhteellisen vakaana noin 20-25 minuutin ajan. Jakaantuminen sydänlihaksessa korreloi selvästi paikallisverenkierron kanssa. ²⁰¹Tl-tallium säilyy heikosti tai ei lainkaan niillä sydänlihaksen alueilla, joiden verenkierto on heikentynyt tai joissa on iskemia tai infarkti. Talliumin(²⁰¹Tl) sydäimestä poistumisen puoliintumisaika on 4,4 tuntia.

Tarkka kertymämekanismi soluissa ei ole vielä täysin selvillä, mutta natrium-kalium-ATP-pumppu luultavasti osallistuu prosessiin. Kertyminen lihaksiin riippuu kuormituksesta ja lepotilaan verrattuna

se kasvaa fyysisessä rasituksessa luustoliha- ja sydänlihaksissa kaksin-kolminkertaiseksi ja samalla vähenee muissa elimissä.

Eliminaatio

Tallium erittyy pääasiallisesti ulosteisiin (80 %) ja virtsaan (20 %). Pysyvää radioaktiivisuutta on havaittu 24 tunnin kuluttua erityisesti munuaisissa, paksusuolella ja kiveksissä.

Puoliintumisaika

Fyysinen puoliintumisaika on 3,04 vuorokautta, biologinen puoliintumisaika noin 10 vuorokautta ja efektiivinen puoliintumisaika noin 60 tuntia.

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 yksi kymmenestuhannesosa näistä toksisista annoksista. Hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat talliumin kulkeutuvan huomattavissa määrin istukan kautta.

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan antoon.

Mutageenisuustutkimuksia ja pitkäaikaisia tutkimuksia karsinogeenisyydestä ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Suolahappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

7 päivää aktiivisuuden referenssiajankohdasta.

Säilytä ensimmäisen annoksen aseptisen siirron jälkeen 2-8 °C:ssa.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajan 2 °C - 8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna käyttövalmis liuos pitää käyttää välittömästi, ellei käyttövalmiiksi saattamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Mikäli valmistetta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjien vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä yli 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen on kuvattu kohdassa 6.3.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

Yleinen varoitus

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt määrätyissä kliinisissä olosuhteissa. Niiden vastaanottamiseen, varastointiin, käyttöön, siirtoon ja hävittämiseen sovelletaan toimivaltaisen viranomaisen määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava niin, että ne täyttävät sekä säteilyturvallisuutta että farmaseuttisten valmisteiden laatua koskevat vaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteen käyttökuntoon saattamiseksi ennen antoa.

Valmistetta ei saa käyttää, jos infuusiopullon epäillään vaurioituneen jossain vaiheessa, kun valmistetta saatetaan käyttökuntoon.

Valmiste on annosteltava niin, että kontaminaatoriski ja käyttäjien altistuminen säteilylle on mahdollisimman vähäinen. Riittävästä suojauksesta huolehtiminen on pakollista.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden annosteluun liittyy riski, että muut henkilöt joutuvat alttiiksi ulkoiselle säteilylle tai esimerkiksi virtsaroiskeiden tai oksennuksen aikaansaamalle kontaminaatiolle. Tästä syystä on noudatettava kansallisten määräysten mukaisia säteilysuojauksen varotoimia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11264

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.9.2008

25384774

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.12.2022

11. DOSIMETRIA

ICRP:n (International Commission on Radiological Protection) Publication 128:n mukaan potilaiden absorboimat säteilyannokset ovat seuraavat:

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivista yksikköä kohden (mGy/MBq)
	Aikuinen
Lisämunuaiset	0,057
Luun pinnat	0,38
Aivot	0,022
Rinta	0,024
Sappirakon seinämä	0,065
Maha-suolikanava	
Mahan seinämä	0,11
Ohutsuolen seinämä	0,14
Paksusuolen seinämä	0,25
(ULI-seinämä	0,18
LLI-seinämä)	0,34
Sydämen seinämä	0,19
Munuaiset	0,48
Maksa	0,15
Keuhkot	0,11
Lihakset	0,052
Ruokatorvi	0,036
Munasarjat	0,12
Haima	0,057
Punainen luuydin	0,11
Iho	0,021
Perna	0,12
Kivekset	0,18
Kateenkorva	0,036
Kilpirauhanen	0,22
Virtsarakon seinämä	0,039
Kohtu	0,050
Muut elimet	0,054
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,14

70 kg painavan aikuisen efektiivinen annos maksimiannoksen 150 MBq antamisen jälkeen on noin 21 mSv.

150 MBq:n annetulla annostuksella kohde-elimeen (sydänlihas) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 29 mGy ja kriittisten elinten (munuaiset ja laskeva paksusuoli) tyypilliset säteilyannokset ovat 72 mGy ja 51 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Käyttövalmis. Ei edellytä valmisteluja.

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

Jos injektiopullon epäillään vioittuneen, tuotetta ei saa käyttää.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thallos (Tl-201) chloride 37 MBq/ml, injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 37 MBq tallium(Tl-201)klorid på datumet och tidpunkten för kalibreringen.

Den specifika aktiviteten är högre än 18,5 GBq/mg tallium. Tl-201 sönderfaller via elektroninfångning till Hg-201 med en halveringstid på 3,04 dagar. Energinivåerna i gammastrålningen ligger huvudsakligen på 167 keV (10 %) och 135 keV (2,6 %). Energinivåerna i röntgenstrålningen ligger på 69 till 83 keV.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml tallium(Tl-201)klorid-injektionsvätska innehåller 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning med pH 4,0 till 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostisk användning.

Tallium(Tl-201)klorid-injektionsvätska är indicerad hos vuxna för:

- Myokardscintigrafi vid utvärdering av koronarperfusion och cellviabilitet: ischemisk hjärtsjukdom, kardiomyopati, myokardit, myokardkontusioner och sekundära hjärtskador.
- Scintigrafi av musklerna: muskelperfusion vid perifera kärlsjukdomar.
- Paratyreoideascintigrafi.
- Visualisering av talliumupptagande tumörer i olika organ, särskilt hjärntumörer, tyreoideatumörer och metastaser

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Den rekommenderade aktiviteten för en patient av medellängd (70 kg) är 50 till 80 MBq tallium(Tl-201)kloridlösning, som administreras via intravenös injektion vid arbete eller vila. Om SPECT-undersökning övervägs kan denna aktivitet ökas med 50 % till den maximala aktiviteten 110 MBq. Ytterligare en injektion med 40 Mbq vid vila kan övervägas efter den första injektionen vid arbete (ny injektion)

Pediatrisk population

Tallium(Tl-201)klorid är kontraindicerat hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njur-/leverfunktion

Mängden administrerad aktivitet måste noggrant övervägas, eftersom det föreligger en risk för ökad strålningsexponering hos dessa patienter.

Administreringssätt

För flerdosanvändning.

Administrering genom intravenös injektion. Insättning av en intravenös flexibel kateter rekommenderas under hela undersökningen. Efter injektionen måste katetern sköljas med koksaltlösning innan den tas ut.

Tallium(Tl-201)klorid-injektionsvätska kan administreras antingen vid vila eller under interventionsundersökningar: (t.ex. konventionellt arbetsprov eller farmakologiskt test).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

För information om hur man förbereder patienten, se avsnitt 4.4.

Bildtagning

Myokardscintigrafi:

Bildtagningen kan utföras 5–10 min efter injektionen med hjälp av ”gated” eller ”non-gated” SPECT. Omdistributionen av tallium kan studeras med en ny serie bilder som erhålls 3 till 4 timmar efter injektion. I stället för omdistributionsundersökningen (eller efter den) kan i vissa fall ytterligare 40 MBq tallium injiceras för att utvärdera myokardiets viabilitet.

Indikationer som ej är relaterade till myokardiet:

Bildtagningen kan påbörjas under/några minuter efter injektionen (”flödesbilder”) och/eller senare (”bilder av cellupptag”).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet
- Ammande kvinnor
- Barn under 18 års ålder
- De specifika kontraindikationerna för åtföljande interventionsundersökningar bör beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Vid fall av överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner, måste administreringen av läkemedlet avbrytas omedelbart och intravenös behandling påbörjas vid behov. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i nödsituationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning, såsom endotrakealtub och respirator, vara omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för strålning vara motiverad av den sannolika nyttan. Den administrerade radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla önskad diagnostisk information.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas för dessa patienter på grund av risken för ökad strålningsexponering.

Patientförberedelse

Fyra (4) timmars fasta rekommenderas före undersökningen.

Patienten ska vara väl hydrerad före undersökningen och ombes tömma urinblåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Införande av en flexibel kvarkateter rekommenderas under hela undersökningen.

Interventionsundersökningar (arbetsprov eller farmakologiska tester) ska göras under noggrann kardiologisk övervakning och med tillgång till utrustning för akutbehandling.

Det går oftast inte att differentiera mellan en aktuell och en gammal hjärtinfarkt eller att differentiera exakt mellan en aktuell hjärtinfarkt och ischemi.

Paravenös injektion måste undvikas på grund av risken för lokal vävnadsnekros. Injektionen bör vara strikt intravenös för att undvika lokal ansamling av tallium(Tl-201)klorid och strålning från denna. Vid paravenös injektion ska injektionen stoppas omedelbart och injektionsstället bör värmas och få vila i upphöjt läge. Vid fall av strålningsnekros kan kirurgisk intervention bli nödvändig.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml. Natriuminnehållet bör beaktas om en dos på över 6,5 ml (motsvarande 23 mg natrium) administreras till en patient som ordinerats saltfattig kost.

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid **farmakologisk exponering** för ett käravidgande medel (t.ex. adenosin, dipyridamol eller regadenoson), ska inga metylxantiner (t.ex. koffeininnehållande drycker, läkemedel mot migrän och teofyllin) intas på minst 12 timmar före exponeringstestet. Läkemedel som innehåller dipyridamol ska också sättas ut i minst 24 timmar.

Vid **farmakologisk exponering** för ett ino-/kronotropt medel (t.ex. dobutamin) ska betablockerare sättas ut före förfarandet. Atropin kan krävas för att öka hjärtfrekvensresponsen.

Vid **ergometriska arbetsprov** kan läkemedel mot kärkramp maskera träningsinducerad ischemi (t.ex. betablockerare, kalciumantagonister och nitrater). De ska sättas ut i minst 24 timmar. Sublinguallt nitroglycerin kan intas upp till 2 timmar före träning.

Om kärkrampsbehandlingens effektivitet ska dokumenteras med myokardperfusionsscintigrafi är det klokt att utföra undersökningen med pågående medicinering.

Digoxin kan minska upptaget av tallium (Tl-201) i myokardiet, men inga definitiva data finns tillgängliga.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När man planerar administrering av radioaktiva läkemedel till en kvinna i fertil ålder, är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller ej. En kvinna med utebliven menstruation ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om det råder tveksamhet om huruvida kvinnan är gravid (om en menstruation har uteblivit, vid mycket oregelbundna menstruationer, etc.) bör man erbjuda patienten alternativa metoder utan joniserande strålning (om sådana finns).

Graviditet

Inga data om användning av tallium(Tl-201)klorid under graviditeten finns tillgängliga. Användning av tallium(Tl-201)klorid är kontraindicerat hos gravida kvinnor på grund av de höga strålningsdoserna i livmodern (se avsnitt 4.3).

Amning

Administrerad tallium(Tl-201)klorid-injektionsvätska kan utsöndras i bröstmjolk och är därför kontraindicerat för ammande mödrar.

Innan radioaktiva läkemedel administreras till ammande mödrar bör man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionuklid tills amningen har upphört samt välja lämpligaste radioaktiva läkemedel och ta hänsyn till att radioaktivitet utsöndras i bröstmjolk. Om administreringen anses vara nödvändig bör amningen avbrytas under 48 timmar och den urmjolkade bröstmjölken kastas.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tallium(Tl-201)klorid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Information om biverkningar finns tillgängligt genom spontan rapportering. Rapporterna beskriver anafylaktiska och vasovagala reaktioner och reaktioner på injektionsstället som varit lindriga till måttliga och som vanligtvis gått över antingen utan eller med symtomatisk behandling.

Följande lista omfattar observerade reaktioner och symtom indelade efter organsystem.

Frekvenserna som listas nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens*: anafylaktiska reaktioner (t.ex. laryngospasm, faryngit, larynxödem, dyspné, pustulösa utslag, erytematösa utslag, överkänslighet, hudsmärta, ansiktssmärta, tungödem, ansiktsödem, ödem, konjunktivit, lakrimal störning, erytem, klåda, utslag, urticaria, rodnad, hyperhidros, hosta).

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens*: Vasovagala reaktioner (t.ex. synkope, yrsel, bradykardi, hypotoni, tremor, huvudvärk, blekhet).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens*: Reaktioner på injektionsstället

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens*: Lokal strålningsnekros efter paravenös injektion

* Biverkningar erhållna från spontana rapporter

Tallium(Tl-201)klorid används ofta i samband med arbetsprov av hjärtat. Hjärtats arbete induceras härmed genom ergometrisk träning eller med lämpliga läkemedel. Patienten kan uppleva biverkningar till följd av kardiell stress. Beroende på vilken belastningsinducerande metod som används, kan sådana reaktioner inkludera kardiovaskulära symtom såsom hjärtklappning, EKG-avvikelser, arrytmi, bröstsmärta, andnöd och slutligen hjärtinfarkt. Andra symtom som förknippas med inducerad belastning är hypertoni eller hypotoni, köldrysningar, dysgeusi, illamående, kräkningar och allmän trötthet eller sjukdomskänsla.

Exponering för joniserande strålning innebär risk för cancerinduktion och utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 21 mSv när maximal rekommenderad aktivitet på 150 MBq administreras, förväntas risken för dessa biverkningar vara låg.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

www-sivusto: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Risken för överdosering ligger i en oavsiktlig hög exponering för joniserande strålning. Om en strålningsöverdos av tallium(Tl-201)klorid administreras ska patientens absorberade dos om möjligt reduceras genom att öka elimineringen av radionuklid från kroppen genom forcerad diures med frekvent blåstömning och stimulering av gastrointestinal passage. Gastrointestinal absorption av tallium(Tl-201)klorid kan förhindras genom administrering av antidoten järnhexacyanoferrat(II).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga radiofarmaceutiska diagnostika för hjärta och kretslopp ATC-kod: V09GX01.

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostik tycks tallium(Tl-201)klorid inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös injektion av tallium(Tl-201)klorid lämnar tallium snabbt blodet, eftersom cirka 90 % försvinner efter första passagen.

Upptag i organ

Det relativa vävnadsupptaget styrs av regional perfusion och av cellernas extraktionseffektivitet i olika organ.

Myokardiets extraktionsfraktion av Tl-201 är cirka 85 % under första passagen och det högsta värdet för myokardaktiviteten är 4-5 % av den injicerade dosen. Den maximala ansamlingen i en normal hjärtmuskel uppnås cirka 10 minuter efter injektionen vid vila och cirka 5 minuter efter injektionen vid arbete. Den förblir relativt konstant i cirka 20–25 minuter. Distributionen i myokardiet är tydligt korrelerad med det lokala blodflödet. I delar av myokardiet med nedsatt blodflöde, ischemi eller infarkt kommer mindre mängder eller inget 201-tallium att lagras. Halveringstiden för kardiell (²⁰¹Tl) tallium-clearance är 4,4 timmar.

Den exakta cellulära upptagsprocessen är ännu oklar, men natrium-kalium-ATPas-pumpen spelar troligen en viss roll. Muskelupptaget beror på arbetsbelastningen och jämfört med vilotillståndet ökar upptaget i skelettmuskulaturen och myokardiet 2-3 gånger under fysisk träning med åtföljande minskning i andra organ.

Eliminering

Tallium utsöndras huvudsakligen i avföringen (80 %) och urinen (20 %). Kvarstående radioaktivitet har observerats efter 24 timmar, särskilt i njurar, tjocktarm och testiklar.

Halveringstid

Den fysiska halveringstiden är ca 3,04 dagar, den biologiska halveringstiden är cirka 10 dagar och den effektiva halveringstiden är cirka 60 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tallium är ett av de mest toxiska grundämnena med en dödlig dos på cirka 500 mg hos människor. Toxikologiska studier hos djur där talliumsalter och intravenös administrering använts visar att den dödliga dosen varierar mellan 8-45 mg/kg kroppsvikt. De doser som används hos människa vid scintigrafi är tio tusen gånger mindre än dessa toxiska doser. Studier hos mus och råttor har visat på en avsevärd transplacentär passage av tallium.

Detta preparat är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

Studier av mutagena effekter och långsiktiga karcinogena effekter har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

7 dagar efter referenstidpunkten för aktiviteten.

Förvaras vid 2 °C–8 °C efter aseptiskt uttag av den första dosen.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 8 timmar vid 2°C - 8°C.

Om beredningsmetoden inte förhindrar risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten användas omedelbart ur en mikrobiologisk synvinkel. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden för användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter det första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med nationella föreskrifter för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av glas (typ 1 Ph.Eur.), som försluts med propp av brombutylgummi och förseglas med aluminiumkapsyl. Injektionsflaskan levereras i blyskydd.

Tallium(Tl-201)klorid-injektionsvätska tillhandahålls med följande aktivitetsmängd vid referenstidpunkten:

63 MBq i 1,7 ml

85 MBq i 2,3 ml

213 MBq i 5,8 ml

370 MBq i 10,0 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Deras mottagande, lagring, användning, transport och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller tillämpliga licenser utfärdade av lokal behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska av användaren beredas på ett sätt som tillgodoser strålskydds krav såväl som farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om injektionsflaskorna inte är intakta under beredningen av detta läkemedel ska de inte användas.

Administreringsmetoderna ska utföras på så sätt att det föreligger minimal risk att läkemedlet kontamineras eller att användaren utsätts för strålning. Användning av adekvat strålskydd är obligatoriskt

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risker för andra personer till följd av extern strålning eller kontaminering från spill av urin, kräkningar, etc. Åtgärder för strålskydd ska därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11264

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 11.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.12.2022

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Enligt Publication 128 från ICRP (International Commission on Radiological Protection) absorberar patienterna följande strålningsdoser:

Organ	Absorberad dos per administrerad aktivitetseenhet (mGy/MBq)
	Vuxna
Binjurar	0,057
Benytor	0,38
Hjärna	0,022
Bröst	0,024
Gallblåsans vägg	0,065
Magtarmkanalen	
Magsäckens vägg	0,11
Tunntarmens vägg	0,14
Tjocktarmens vägg	0,25
(Övre tjocktarmens vägg)	0,18
Nedre tjocktarmens vägg)	0,34
Hjärtvägg	0,19
Njurar	0,48
Lever	0,15
Lungor	0,11
Muskler	0,052
Matstrupe	0,036
Äggstockar	0,12
Bukspottkörtel	0,057
Röd benmärg	0,11
Hud	0,021
Mjälte	0,12
Testiklar	0,18
Tymus	0,036
Sköldkörtel	0,22
Urinblåsans vägg	0,039
Livmoder	0,050
Övriga organ	0,054
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,14

Den effektiva dos som uppnås vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 150 MBq för en vuxen som väger 70 kg är 21 mSv.

För en administrerad aktivitet på 150 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (myokardiet) 21 mGy och de typiska stråldoserna till de typiska kritiska organen (njurar och colon descendens) är 72 respektive 51 mGy.

12. INSTRUKTIONER FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Bruksfärdig. Inga förberedelser krävs.

Uppdragningarna ska göras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskan får inte öppnas innan proppen har desinficerats, lösningen ska dras upp genom proppen med en endosspruta som är försedd med lämpligt strålskydd och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt, automatiserat applikationssystem.

Om injektionsflaskan inte är intakt, ska läkemedlet inte användas.