

1. A GYÓGYSZER NEVE

[²⁰¹Tl] Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[²⁰¹Tl] Tallium, tallium-klorid formájában 37 MBq/ml

A tallium specifikus aktivitása több mint 18,5 GBq/mg. A ²⁰¹Tl 73,1 órás felezési idővel, elektronbefogással bomlik ²⁰¹Hg-ra.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

- Myocardium-szcintigráfia a coronariaperfusio és a sejtek életképességének vizsgálatára: ischaemiás szívbetegségben, cardiomyopathiában, myocarditisben, myocardium contusióban és a szív másodlagos elváltozásaiban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek és idősek

Felnőtteknek és időseknek 0,74–1,11 MBq/ttkg [²⁰¹Tl] tallium-klorid oldat intravénás injekcióban beadva. Ha SPECT vizsgálatot terveznek, akkor ez az aktivitás 50%-kal növelhető, a 110 MBq értékű maximális aktivitás eléréséig.

Az alkalmazás módja

Többadagos alkalmazásra.

Alkalmazás intravénás injekció útján.

A gyógyszer elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

A beteg előkészítésére vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

Felvétel készítése

Myocardium-szcintigráfia:

A vizsgálat előtt ajánlott 4 óra carentia.

A [²⁰¹Tl] Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció

beadható nyugalomban, vagy intervenciós vizsgálatok alatt: hagyományos terheléses vizsgálat, vagy hasonló, elektrostimulációs, illetve gyógyszeres terhelés során.

Az első felvételsorozat az injekció után néhány perccel elkészíthető.

A tallium redisztribúciója egy további, az injekció után 3-24 órával készült felvételsorozat segítségével tanulmányozható. Néhány esetben a redisztribúciós vizsgálat helyett (vagy azt követően) a szívizom életképességének vizsgálatára beadható újabb 37 MBq tallium.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A $[^{201}\text{Tl}]$ Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekciót tilos terhes vagy szoptató nőknek, valamint gyermekeknek és serdülőknek adni.
- A kapcsolódó intervenciós vizsgálatok speciális ellenjavallatait figyelembe kell venni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi vagy anaphylaxiás reakciók kockázata

Amennyiben túlérzékenységi vagy anaphylaxiás reakciók fordulnak elő, a gyógyszer alkalmazását haladéktalanul félbe kell szakítani, és szükség esetén intravénás kezelést kell kezdeni. Annak érdekében, hogy sürgősségi helyzetekben az azonnali intézkedések lehetségesek legyenek, a szükséges gyógyszereknek és felszereléseknek, például endotracheális tubusnak és lélegeztetőgépnek azonnal elérhetőnek kell lennie.

Az előny/kockázat egyéni igazolása

Minden egyes betegnél meg kell állapítani, hogy a valószínűsíthető előny indokolja az ionizáló sugárzásnak való expozíciót. A beadott aktivitás minden esetben a diagnosztikus információ eléréséhez szükséges legalacsonyabb dózis legyen.

Gyermekek

Kisgyermek esetén javasolt a $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -mal jelölt myocardium perfúziós anyagok használata az alacsonyabb sugarterhelés miatt.

A beteg előkészítése

A betegnek a vizsgálat megkezdése előtt jól hidratálnak kell lennie, és ösztönözni kell arra, hogy a sugárzás csökkentése érdekében a lehető leggyakrabban ürítsen vizeletet a vizsgálatot követő első órákban. A vizsgálat időtartama alatt javasolt egy rugalmas katéter behelyezése.

Az intervenciós vizsgálatok végzése során (testmozgásos, gyógyszeres, elektromos terhelés) elengedhetetlen a szigorú kardiológiai monitorozás, valamint a sürgősségi kezelés elérhetősége.

Általában nem lehetséges a friss és a régi myocardialis infarctus megkülönböztetése, illetve a friss infarctus és az ischaemia pontos megkülönböztetése.

Az injekció véna mellé történő beadását a helyi szöveti nekrosis kockázata miatt el kell kerülni. Az injekciót szigorúan intravénásan szabad csak beadni a $[^{201}\text{Tl}]$ tallium-klorid helyi lerakódásának és sugárzásának elkerülése érdekében. Ha az injekció a véna mellé megy, akkor az injekciót azonnal meg kell szakítani, az injekció helyét hűteni kell, és felemelt helyzetben kell pihentetni. Radiációs nekrosis esetén sebészi beavatkozásra lehet szükség.

Különleges figyelmeztetések

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A környezetvédelmi kockázatokra vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a myocardium $[^{201}\text{Tl}]$ tallium-felvételét.

Ez háromféle mechanizmussal jöhet létre:

- A coronariaáramlás közvetlen vagy közvetett befolyásolása (dipiridamol, adenzin, izoprenalin, dobutamin, nitrát);
- Az intervenciós vizsgálatok befolyásolása (béta-blokkolók és terheléses tesztek, metil-xantinon (pl. teofillin) és dipiridamol);
- A sejtek tallium-felvételének módosítása, erről azonban nem állnak rendelkezésre végleges adatok (példaként digitális analógokat és inzulint említenek).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nincs adat a $[^{201}\text{Tl}]$ Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció terhesség alatti használatáról. Mivel az uterust nagy sugárdózis éri, a $[^{201}\text{Tl}]$ Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt.

Fogamzóképes nők

Radioaktív gyógyszer fogamzóképes nőnél tervezett alkalmazása esetén lényeges annak meghatározása, hogy a beteg terhes-e vagy sem. Minden nőt, akinek elmaradt egy menstruációja, terhesnek kell tekinteni, amíg ennek ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha a potenciális terhességgel kapcsolatban bizonytalan (ha a nőnek elmaradt egy menstruációja, ha a ciklusa nagyon rendszertelen stb.), ionizáló sugárzást nem használó alternatív technikát kell ajánlani a betegnek (ha ilyen technika létezik). Bizonytalanság esetén fontos, hogy a beteget érő sugárzás a kívánt klinikai információk megszerzését még éppen biztosító, minimális dózisu legyen.

Szoptatás

A $[^{201}\text{Tl}]$ Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció alkalmazása szoptató anyák számára ellenjavallt.

Radioaktív gyógyszer szoptató anyának történő beadása előtt fontolóra kell venni a radionuklid alkalmazásának esetleges elhalasztását a szoptatás befejezéséig, illetve azt, hogy mely radioaktív gyógyszer a legjobb választás, tekintettel arra, hogy a $[^{201}\text{Tl}]$ tallium anyatejbe történő kiválasztására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ha az alkalmazás indokolt, akkor a szoptatást abba kell hagyni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítmény gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását nem írták le.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nemkívánatos reakciókra vonatkozó információk spontán jelentésekből állnak rendelkezésre. A jelentések anaphylactoid, vasovagalis és az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat írnak le, amelyek enyhe–közepes súlyosságúak voltak, és általában kezelés nélkül vagy tüneti kezelésre megoldódtak.

Nemkívánatos reakciók szervrendszeri osztályozás szerint:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakoriság nem ismert*: Anaphylactoid reakciók (pl. laryngismus, pharyngitis, gégeödéma, nehézlégzés, pustularis kiütés, erythemás kiütés, túlérzékenység, bőrfájdalom, arcfájdalom, nyelvödéma, arcödéma, ödéma, conjunctivitis, könnyelválasztási rendellenesség, erythema, pruritus, kiütés, urticaria, kipirulás, hyperhidrosis, köhögés)

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakoriság nem ismert*: Vasovagalis reakciók (pl. syncope, szédülés, bradycardia, hypotonia, tremor, fejfájás, sápadtság)

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakoriság nem ismert*: Az injekció beadásának helyén fellépő reakció

* Spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók

A ^{201}Tl Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekciót gyakran alkalmazzák cardialis terheléses tesztek során. A szív terhelését kerékpár-ergometriás terheléssel vagy megfelelő gyógyszerekkel idézik elő. A betegek a szív terhelése miatt nemkívánatos reakciókat tapasztalhatnak. A terhelés előidézésre alkalmazott módszertől függően ezek a reakciók lehetnek cardiovascularis tünetek, például palpitatio, EKG-eltérések, arrhythmia, mellkasi fájdalom, nehézlégzés és végső esetben myocardialis infarctus. A terheléssel kapcsolatos egyéb tünetek lehetnek: hypertonia vagy hypotonia, hidegrázás, dysgeusia, nausea, hányás és általános fáradtság vagy rossz közérzet.

Az ionizáló sugárzásnak való kitettséget rák előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével hozzák összefüggésbe. Mivel az effektív dózis 15,4 mSv a 110 MBq maximális ajánlott aktivitás alkalmazásakor, ezek a nemkívánatos események várhatóan alacsony valószínűséggel fordulnak elő.

A véna mellé adott injekció esetén helyi radiációs nekrozis fordulhat elő.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségek valamelyikén

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás kockázata a nagymértékű ionizáló sugárzásnak való véletlen kitettséget jelenti. ^{201}Tl Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció alkalmazása útján bekövetkező sugárdózis-túlادagolás esetén a beteg szervezetébe felszívódó dózist lehetőleg csökkenteni kell a radionuklid szervezetből való kiürülésének elősegítésével, mégpedig gyakori vizeletürítést kiváltó forszírozott diuresissel, illetve a bélpasszázs stimulációjával. A ^{201}Tl Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció gastrointestinalis felszívódása megakadályozható ferri-hexacianoferrát (II) antidotummal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb szív- és érrendszeri diagnosztikus radiofarmakon; ATC-kód: V09GX01.

A diagnosztikai eljárásokban alkalmazott kémiai koncentrációban és aktivitással a ^{201}Tl Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció nem mutat farmakodinámiás hatást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

A ^{201}Tl Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció intravénás injekciója után a tallium gyorsan elhagyja a keringést, mivel körülbelül 90%-a kiürül a first pass effektusnak köszönhetően. A relatív felvétel attól függ, milyen a regionális perfúzió, és milyen hatékonysággal tudják kivonni az egyes

OGYÉI/4165/2020

14 APP 8103 Hungary Alkalmazasi Eloiras 24082020_imp

szervek sejtjei az izotópot a keringésből. A $[^{201}\text{Tl}]$ izotóp myocardium által a keringésből kivont frakciója a first pass során körülbelül 85%, a myocardium aktivitásának csúcserőteke a beadott dózis 4–5%-a, és körülbelül 20–25 percig viszonylag állandó. A tallium felvételének pontos sejtszintű mechanizmusa még nem tisztázott, azonban a nátrium-kálium ATP-áz pumpa feltehetőleg legalább részben szerepet játszik a folyamatban. Az izmok felvétele a terheléstől függ, és a pihenés közben felvett mennyiséghez képest terhelés alatt a vázizmok és a szívizom felvétele 2-3-szorosára fokozódik, aminek következtében az egyéb szervek felvétele csökken.

Elimináció

A tallium legnagyobb részben a széklettel (80%), illetve a vizelettel (20%) választódik ki. Az effektív felezési idő 60 óra körül van, a biológiai felezési idő körülbelül 10 nap.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tallium az egyik legmérgezőbb kémiai elem, ember esetén a letális dózis 500 mg körül van. Állatokon végzett toxikológiai vizsgálatok során az intravénásan alkalmazott talliumsók letális dózisa 8-45 mg/ttkg között volt. Emberben a szcintigráfia során alkalmazott dózisok tízezerszer kisebbek ezeknél a toxikus dózisoknál. Egéren és patkányon végzett vizsgálatok során a tallium jelentős mértékben átjutott a placentán.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető egyéb gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Az aktivitásra vonatkozó referencia-időponttól számított 7 napig használható fel.

Az első adag aseptikus eltávolítása után: 8 óra.

Az első adag aseptikus eltávolítása után hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Oldat, brómbutil gumidugóval és sajtolt alumíniumkupakkal lezárt, 10 ml-es (Ph.Eur 1-es típusú) injekciós üvegben. Az injekciós üveg ólomárnyékolással kerül forgalomba.

A $[^{201}\text{Tl}]$ Tallium-klorid 37 MBq/ml oldatos injekció az aktivitásra vonatkozó referenciaidőpontban az alábbi aktivitásmennyiségekben kerül szállításra:

63 MBq 1,7 ml-ben

85 MBq 2,3 ml-ben

213 MBq 5,8 ml-ben

370 MBq 10,0 ml-ben

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános figyelmeztetések

A radioaktív gyógyszereket kizárólag arra felhatalmazott személyek vehetik át, használhatják és alkalmazhatják e célra kijelölt klinikai intézményekben. A termék átvételének, tárolásának, felhasználásának, szállításának és ártalmatlanításának a helyileg illetékes hatóság által meghatározott szabályok szerint, és/vagy a megfelelő hatósági engedély birtokában kell történnie.

A radioaktív gyógyszereket a felhasználónak oly módon kell elkészítenie, amely megfelel mind a sugárzásbiztonsági, mind a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell tenni.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Ha az injekciós üveg az előkészítés során bármikor megsérül, akkor a készítmény nem használható fel.

Az alkalmazási eljárásokat úgy kell elvégezni, hogy a gyógyszer szennyeződésének és a kezelőket érő sugárzásnak a kockázata minimális legyen. A megfelelő sugárvédelem kötelező.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása más személyek számára külső sugárzásból eredő, illetve vizelet, hányadék stb. kifröccsenéséből származó kontaminációja révén kockázattal jár. Ennek megfelelően a nemzeti szabályozással összhangban sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖✖ (két kereszt)

Osztályozás: **II./3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-9369/01	(63 MBq	1,7 ml)
OGYI-T-9369/02	(85 MBq	2,3 ml)
OGYI-T-9369/03	(213 MBq	5,8 ml)
OGYI-T-9369/04	(370 MBq	10,0 ml)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1994. június 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2020. augusztus 10.

OGYÉI/4165/2020

14 APP 8103 Hungary Alkalmazasi Eloiras 24082020_imp

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

A ^{201}Tl -ot ciklotronban állítják elő, és 73,1 órás felezési idővel, elektronbefogással bomlik ^{201}Hg -ra, miközben az alábbi táblázatban látható energiamennyiségek szabadulnak fel.

Gamma-sugárzás	135 keV	(2,7% felesleg)
Gamma-sugárzás	166 keV	(1,6% felesleg)
Gamma-sugárzás	167 keV	(10,0% felesleg)
Röntgensugárzás	68 keV	(27,4% felesleg)
Röntgensugárzás	80 keV	(20,5% felesleg)

Az alábbi lista az ICRP 106 közleményből származik.
Elnyelt dózis / egységnyi beadott aktivitás (mGy/MBq)

Szerv	Felnőtt	15 év	10 év	5 év	1 év
Mellékvese	0,057	0,070	0,10	0,15	0,27
Húgyhólyagfal	0,039	0,054	0,079	0,12	0,22
Csontfelszín	0,38	0,39	0,69	1,2	1,9
Agyvelő	0,022	0,024	0,036	0,054	0,11
Emlő		0,024	0,027	0,044	0,066
Epehólyag	0,065	0,081	0,13	0,19	0,31
Tápcsatorna					
Gyomor	0,11	0,15	0,22	0,35	0,73
Vékonybél	0,14	0,18	0,30	0,50	0,94
Vastagbél	0,25	0,32	0,55	0,92	1,8
(Vastagbél felszálló szakasza)	0,18	0,23	0,39	0,64	1,2
(Vastagbél leszálló szakasza)	0,34	0,45	0,76	1,3	2,5
Szív	0,19	0,24	0,38	0,60	1,1
Vese	0,48	0,58	0,82	1,2	2,2
Máj	0,15	0,20	0,31	0,45	0,84
Tüdő	0,11	0,16	0,23	0,36	0,69
Izmok	0,052	0,082	0,16	0,45	0,76
Nyelőcső	0,036	0,042	0,060	0,090	0,16
Petefészkek	0,12	0,12	0,29	0,49	2,8
Hasnyálmirigy	0,057	0,070	0,11	0,16	0,28
Vörös csontvelő	0,11	0,13	0,22	0,45	1,1
Bőr	0,021	0,024	0,038	0,058	0,11
Lép	0,12	0,17	0,26	0,41	0,74
Herék	0,18	0,41	3,1	3,6	4,9
Csecsemőmirigy	0,036	0,042	0,002	0,090	0,16
Pajzsmirigy	0,22	0,35	0,54	1,2	2,3
Méh	0,050	0,062	0,099	0,15	0,27
Többi szerv	0,054	0,082	0,16	0,34	0,55
Effektív dózis (mSv/MBq)	0,14	0,20	0,56	0,79	1,3

Egy 70 kg testtömegű felnőttél 110 MBq (a maximális javasolt) aktivitás alkalmazása 15 mSv effektív dózist eredményez.

Ez a beadott 110 MBq aktivitás esetén a célszervet (szívizmot) érő sugárdózis általában 21 mGy, és a jellegzetes szervekre (vese és a vastagbél leszálló szakasza) vonatkozó jellemző sugárdózis 53, illetve 37 mGy.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

A készítményt aseptikus körülmények között kell felszívni az injekciós üvegből. Az injekciós üveg felnyitása előtt a dugót fertőtleníteni kell, az oldatot a dugón keresztül, egy egyetlen dózist tartalmazó, megfelelő árnyékolással ellátott, steril tűvel rendelkező fecskendővel vagy egy jóváhagyott automata applikációs rendszer segítségével kell kiszívni.

Ha az injekciós üveg megsérült, a készítmény nem használható fel.