

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Thallous (Tl201) Chloride Injection, 37 MBq/ml, oplossing voor injectie.

### **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml bevat 37 MBq thallium (Tl201)-chloride op activiteitsreferentietijdstip.

De specifieke activiteit is groter dan 18,5 GBq/mg thallium. Tl-201 vervalt tot Hg-201 door elektronenvangst met een halfwaardetijd van 3,04 dagen. De energieën van de belangrijkste uitgezonden gammastralen zijn 167 keV (10%) en 135 keV (2,6%). De energieën van röntgenstraling zijn 69 tot 83 keV.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml Thallous (Tl201) Chloride Injection bevat 3,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH-waarde van 4,0 tot 7,0

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Thallous (Tl201) Chloride Injection is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Myocardscintigrafie ter beoordeling van de coronaire perfusie en de kwaliteit van de cellen: ischemische hartaandoening, cardiomyopathieën, myocarditis, contusie van de hartspier en secundaire hartlesies.
- Scintigrafie van de spieren: spierdoorbloeding bij perifere vaatstoornissen.
- Bij schildklierscintigrafie.
- Visualisatie van thalliumopnemende tumoren in verschillende organen, met name voor hersentumoren en schildkliertumoren en metastasen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

*Volwassenen en ouderen:*

De aanbevolen activiteit voor een patiënt met gemiddeld gewicht (70 kg) is 50 tot 80 MBq thallium (Tl201) chloride oplossing, toegediend via intraveneuze injectie tijdens inspanning of in rust. Deze activiteit kan met 50% worden verhoogd als SPECT-beeldvorming in aanmerking komt tot een maximale activiteit van 110 MBq.

Een aanvullende injectie van 40 MBq in rust kan overwogen worden na initiële toediening tijdens inspanning.

### *Pediatrische patiënten*

Thallium (Tl201) chloride is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.3)

### *Nier- of leverfunctiestoornis*

Zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit is vereist, aangezien bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

### Wijze van toediening

Voor meerdere doseringen.

Toediening door middel van intraveneuze injectie. Het inbrengen van een intraveneuze flexibele katheter wordt aanbevolen voor de gehele duur van het onderzoek. Na de injectie moet de katheter worden nagespoeld met zoutoplossing, voordat deze verwijderd wordt.

Thallium (Tl201) chloride kan worden gegeven hetzij in rust hetzij tijdens interventietests (b.v. conventionele inspanningstest of farmacologische test).

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

### Beeldvorming

#### *Myocardscintigrafie*

Acquisitie kan 5 tot 10 minuten na de injectie worden uitgevoerd door middel van gated of non-gated SPECT.

De herverdeling van thallium kan worden bestudeerd met een nieuwe reeks beelden die tussen 3 en 4 uur na de injectie zijn verkregen. In sommige gevallen kan in plaats van het herverdelings-onderzoek (of erna) opnieuw 40 MBq thallium worden ingespoten om de vitaliteit van het myocard te beoordelen.

#### *Andere indicaties dan myocardscintigrafie*

Met de opname van de beelden kan tijdens of enkele minuten na de injectie ("beelden van de flow") en/of later ("beelden van de opname in de cel") worden begonnen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap
- Vrouwen die borstvoeding geven
- Kinderen jonger dan 18 jaar
- Rekening moet worden gehouden met de specifieke contra-indicaties voor uit te voeren interventietests.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Mogelijkheid van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet - indien nodig - worden gestart met een intraveneuze behandeling. Om onmiddellijke noodmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen en uitrusting, zoals een endotracheaaltube en een beademingsapparaat, binnen handbereik aanwezig te zijn.

#### Individuele risico/baten afweging

Voor elke patiënt dient de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd te zijn op basis van het verwachte voordeel. De toegediende activiteit dient zodanig te zijn dat de resulterende stralingsdosis zo laag mogelijk is voor het beoogde diagnostische resultaat.

### Nier- of leverfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de baten/risicoverhouding zorgvuldig worden beoordeeld, aangezien verhoogde blootstelling aan straling kan optreden.

### Vorbereiding van de patiënt

Aanbevolen wordt 4 uur voor het onderzoek te vasten.

De patiënt dient vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd te zijn en aangemoedigd te worden om in de eerste uren na het onderzoek de blaas zo vaak mogelijk te legen om de straling te verminderen.

Het inbrengen van een flexibele intraveneuze katheter wordt voor het gehele onderzoek aanbevolen.

Streng hartbewaking en het voor spoedbehandeling benodigde materiaal zijn bij het uitvoeren van interventietests essentieel (b.v. inspanning of farmacologisch).

Het is doorgaans niet mogelijk om recente myocardinfarcten te onderscheiden van oudere, of om exact onderscheid te maken tussen een recent myocardinfarct of ischemie.

Paraveneuze injectie moet worden vermeden, vanwege het risico van lokale weefselnecrose. De injectie moet uitsluitend nauwkeurig intraveneus worden gegeven ter vermindering van lokale afzetting en straling van thallium (TI201)-chloride. In geval van paraveneuze injectie dient het injecteren onmiddellijk te worden gestopt en dient de plaats van injectie verwarmd te worden en omhoog te worden gehouden. Wanneer stralingsnecrose optreedt, kan een chirurgische ingreep noodzakelijk zijn.

### Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml. Er moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid natrium indien een dosis van meer dan 6,5 ml (overeenkomend met 23 mg natrium) wordt toegediend aan een patiënt met een natriumbepert diët.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het omgevingsrisico, zie rubriek 6.6.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In geval van **farmacologische blootstelling** aan een vasodilatator (b.v. adenosine, dipyridamol of regadenoson), mogen tenminste 12 uur voor de blootstellingstest geen methylxanthines worden gebruikt (b.v. cafeïnehoudende dranken, medicatie tegen migraine, en theofylline). Geneesmiddelen die dipyridamol bevatten moeten ook gestaakt worden voor minimaal 24 uur.

In geval van **farmacologische blootstelling** aan een ino- of chronotropisch middel (b.v. dobutamine), dienen bèta-blokkers te worden gestaakt voorafgaand aan de procedure. Atropine kan worden gebruikt om de hartslagrespons te verhogen.

In geval van een **ergometrisch inspanningsonderzoek** kunnen anti-angineuze middelen een door inspanning veroorzaakte ischemie verhullen (b.v. bèta-blokkers, calcium antagonisten en nitraten). Deze dienen te worden gestaakt voor tenminste 24 uur. Sublinguaal nitroglycerine kan worden gebruikt tot maximaal 2 uur voor de inspanningstest.

Indien de effectiviteit van anti-angineuze behandeling moet worden bepaald door middel van myocardperfusiescintigrafie is het zinvol om het onderzoek uit te voeren met voorzetting van de medicatie.

Digoxine kan de opname van thallium (TI-201) in het myocard verminderen, hoewel er geen absolute gegevens beschikbaar zijn

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag naar eventuele zwangerschap te worden gedaan. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. Bij twijfel over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft gemist, of een onregelmatige cyclus heeft etc.), moeten alternatieve technieken (als die er zijn) aan de patiënt worden aangeboden.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van thallium (Tl201)-chloride tijdens de zwangerschap. Gezien de hoge stralingsdosis voor de uterus is thallium (Tl201)-chloride tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd.

### Borstvoeding

Thallium (Tl201)-chloride kan worden uitgescheiden in moedermelk en is daarom gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en of wel het juiste radiofarmacon is gekozen, gezien het gebrek aan gegevens over de uitscheiding van activiteit in de melk. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 48 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden vernietigd.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Thallous (Tl201) Chloride Injection heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen. De meldingen beschrijven anafylactoïde en vasovagale reacties en reacties op de plaats van injectie. Deze reacties waren mild tot matig van aard en verdwenen doorgaans zonder of met symptomatische behandeling.

De volgende lijst geeft de geobserveerde reacties en symptomen weer volgens de systeem-orgaanklasse.

De onderstaande frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie niet bekend\*: Anafylactische reacties (bijv. laryngospasme, faryngitis, larynxoedeem, dyspneu, pustuleuze huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, overgevoeligheid, pijn aan de huid, aangezichtspijn, tongoedeem, gezichtsoedeem, oedeem, conjunctivitis, traanaandoening, erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria, overmatig blozen, hyperhidrose, hoest)

### Zenuwstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend\*: Vasovagale reacties (bijv. syncope, duizeligheid, bradycardie, hypotensie, tremor, hoofdpijn, pallor)

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Frequentie niet bekend\*: reacties op de injectieplaats

### Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend\*: lokale stralingsnecrose na paraveneuze injectie.

\*Bijwerkingen afgeleid uit spontane meldingen

Thallium (Tl201) chloride wordt vaak in combinatie met een hart-stresstest gebruikt. De hart-stress wordt hierbij geïnduceerd door ergometrische inspanning of door gebruik van geschikte medicatie. Er kunnen bij een patiënt bijwerkingen optreden als gevolg van hart-stress. Afhankelijk van de toegepaste methode voor het induceren van stress, bestaan dergelijke reacties uit cardiovasculaire symptomen zoals palpitaties, afwijkingen op het ECG, aritmie, pijn op de borst, kortademigheid en uiteindelijk myocardinfarct.

Ander symptomen die verband houden met de geïnduceerde stress zijn hypertensie of hypotensie, koude rillingen, dysgeusie, nausea, braken en algehele vermoeidheid.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve stralingsdosis 21 mSv is bij de maximaal aanbevolen activiteit van 150 MBq, zullen deze bijwerkingen zich naar verwachting met een lage waarschijnlijkheid voordoen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Het risico van overdosering bestaat uit een onbedoeld hoge blootstelling aan ioniserende straling. In geval van toediening van een stralingsoverdosis van thallium (Tl201)-chloride dient de geabsorbeerde dosis bij de patiënt waar mogelijk te worden verlaagd door eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te verhogen door geforceerde diurese met frequent urineren en door stimulering van de passage door het maag-darm kanaal. Gastro-intestinale absorptie van thallium (Tl201)-chloride kan worden voorkomen door toediening van het antidotum ferrihexacyanoferrat(II).

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Radiofarmaceutisch product voor diagnostisch gebruik.

ATC code: V09GX01

In de voor diagnostische doeleinden gebruikte chemische concentraties en activiteiten blijkt thallium (Tl201)-chloride geen enkel farmacodynamisch effect uit te oefenen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Distributie

Na intraveneuze injectie van thallium (Tl201)-chloride verlaat het thallium het bloed snel, want circa 90% wordt na de eerste passage geklaard.

#### Opname in organen

De relatieve opname hangt af van de regionale perfusie en van het vermogen tot opname van de cellen in de verschillende organen. De fractie van (Tl201) die door het myocard wordt opgenomen is tijdens

de eerste passage ongeveer 85% en de maximale activiteit bedraagt 4-5% van de toegediende dosis. De maximale accumulatie in normaal hartweefsel wordt bereikt na ongeveer 10 minuten bij toediening in rust, en na ongeveer 5 minuten bij toediening bij inspanning. Deze blijft ongeveer 20-25 minuten betrekkelijk constant. De distributie in het myocard hangt duidelijk samen met de lokale doorbloeding. In delen van het hart met verminderde doorbloeding, ischemie of infarct, wordt minder, of helemaal geen thallium (Tl-201) opgeslagen. De halfwaardetijd van cardiale thallium (Tl-201) klaring is 4,4 uur.

Het mechanisme van opname door de cel is nog onopgehelderd, maar waarschijnlijk is de natrium/kalium-ATPase-pomp er ten minste voor een deel bij betrokken. De opname door de spieren hangt af van de belasting en de opname in de skeletspieren en de hartspier en wordt, in vergelijking met de rusttoestand, tijdens inspanning twee tot drie keer zo groot, met als gevolg een vermindering van de opname in de andere organen.

### Eliminatie

Thallium wordt voornamelijk met de faeces (80%) en in de urine (20%) uitgescheiden. Persisterende activiteit werd na 24 uur gezien, met name in de nieren, colon en testes.

### Halfwaardetijd

De fysische halfwaardetijd is 3,04 dagen, de biologische halfwaardetijd is ongeveer 10 dagen en de effectieve halfwaardetijd ongeveer 60 uur.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Thallium is een van de meest toxische elementen met een voor de mens letale dosis van ongeveer 500 mg. Resultaten uit toxicologisch onderzoek bij dieren met intraveneuze toediening van thalliumzouten leveren letale doses op die variëren van 8-45 mg/kg lichaamsgewicht. De bij de mens voor scintigrafie gebruikte doses zijn 10.000 keer zo klein als die toxische doses. Onderzoekingen bij de muis en de rat lieten zien dat thallium de placenta in aanzienlijke mate passeert.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar mutageniteit en carcinogeniteit op de lange termijn.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Water voor injecties

Natriumhydroxide (voor pH instelling)

Zoutzuur (voor pH instelling)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

7 dagen na activiteitsreferentietijdstip.

Na aseptisch onttrekken van de eerste dosis bewaren bij 2°C-8°C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij 2 °C - 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen en onttrekken van de dosis het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities na het eerste gebruik, zie rubriek 6.3.

Opslag van radioactieve geneesmiddelen moet voldoen aan nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml glazen injectieflacon (Type I Ph.Eur.) afgesloten met een broombutyl rubber stop, gefelst met een aluminium felskap. De flacon wordt geleverd in een loodpot.

Thallos (Tl201) Chloride Injection wordt geleverd in de volgende activiteitshoeveelheden op activiteitsreferentietijdstip:

63 MBq in 1,7 ml

85 MBq in 2,3 ml

213 MBq in 5,8 ml

370 MBq in 10,0 ml

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

##### Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in een daartoe bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en de afvoer vallen onder voorschriften en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bereid met inachtneming van zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen. Adequate aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Als tijdens de bereiding van dit product de flacon beschadigd raakt, mag deze niet gebruikt worden.

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en stralingsblootstelling van de gebruikers tot een minimum worden beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Patiënten die behandeld zijn met radiofarmaca vormen een risicofactor voor andere personen vanwege de externe stralingsbelasting of vanwege besmetting door spetters urine, braaksel e.d.

Voorzorgsmaatregelen in overeenstemming met nationale regelgeving betreffende stralingsveiligheid dienen om die reden te worden nageleefd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE PETTEN

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 57738

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 1996

Datum van laatste verlenging: 5 juni 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.1-4.8, 5.2, 5.3, 6.1, 6.3, 6.6, 11 en 12: 21 oktober 2022

**11. DOSIMETRIE**

Data uit publicatie 128 van de ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) geeft de volgende geabsorbeerde stralingsdoses voor patiënten:

<b>Orgaan</b>	<b>Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)</b>
	<b>Volwassene</b>
Bijnieren	0.057
Bot	0.38
Hersenen	0.022
Borst	0.024
Galblaaswand	0.065
Maag-darmkanaal	
Maagwand	0.11
Dunne darmwand	0.14
Colonwand	0.25
(colon ascendens	0.18
colon descendens)	0.34
Hartwand	0.19
Nieren	0.48
Lever	0.15
Longen	0.11
Spieren	0.052
Slokdarm	0.036
Ovariën	0.12
Pancreas	0.057
Rode beenmerg	0.11
Huid	0.021
Milt	0.12
Testikels	0.18
Thymus	0.036
Schildklier	0.22
Urineblaaswand	0.039
Uterus	0.050
Overige organen	0.054
<b>Effectieve dosis</b>	
<b>(mSv/MBq)</b>	<b>0.14</b>

De effectieve dosis resulterend uit een toegediende activiteit van 150 MBq bij een volwassene van 70 kg is 21 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 150 MBq is de normale stralingsdosis voor het doelorgaan (myocard) 29 mGy en zijn de normale stralingsdoses voor de kritieke organen (nieren en colon descendens) respectievelijk 72 en 51 mGy.

## **12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN**

Klaar voor gebruik. Geen bereiding nodig.

Opname van de oplossing dient te worden uitgevoerd onder aseptische condities. De flacon mag niet worden geopend voordat de stop gedesinfecteerd is. De oplossing dient te worden opgetrokken via de stop met een enkele dosis spuit die is uitgerust met een geschikte beschermende huls en een steriele wegwerpnaald, of een goedgekeurd toedieningssysteem.

Als de integriteit van de injectieflacon is aangetast, mag het product niet worden gebruikt.