

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 37 MBq thallium (Tl-201)-chloride op activiteitsreferentietijdstip.

De specifieke activiteit is groter dan 18,5 GBq/mg thallium. Tl-201 vervalst 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 (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie 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 (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie 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.
- Bijschildklierscintigrafie.
- 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 (Tl-201)-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 (Tl-201)-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 injectie kan worden gegeven hetzij in rust hetzij tijdens interventietests (b.v. conventionele inspanningstest of farmacologische test).

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, 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 herverdelingsonderzoek (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 het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap
- Vrouwen die borstvoeding geven
- Kinderen jonger dan 18 jaar
- Specifieke contra-indicaties voor het uitvoeren van interventietests moeten gerespecteerd worden

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van overgevoeligheid en anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet er – 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 moet vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd 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 verblijfskatheter wordt aanbevolen gedurende het gehele onderzoek.

Streng hartbewaking en het voor spoedbehandeling benodigde materiaal zijn bij het uitvoeren van interventietests essentieel (vb. 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 vermijding van lokale afzetting en straling van thallium (Tl201)-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.

Bijzondere 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 dieet.

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 bètablokkers 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. bètablokkers, calciumantagonisten 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 (Tl-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 (Tl-201)-chloride in de zwangerschap. Gezien de hoge stralingsdosis voor de uterus is thallium (Tl-201)-chloride tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd.

Borstvoeding

Thallium (Tl201)-chloride injectie 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 (Tl-201) in de moedermelk. 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 bedienen

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml oplossing voor injectie 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 met of zonder symptomatische behandeling.

De volgende lijst geeft de geobserveerde reacties en symptomen volgens de systemorgaanklasse. 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).

Immunysysteemaandoeningen

Frequentie niet bekend*: anafylactoïde reacties (bijv. laryngospasme, faryngitis, larynxoedeem, dyspneu, pustuleuze huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, overgevoeligheid, pijn ter hoogte van de huid, aangezichtspijn, tongoedeem, gezichtsoedeem, oedeem, conjunctivitis, aandoening ter hoogte van de traanklieren, erytheem, pruritus, huiduitslag, urticaria, overmatig blozen, hyperhidrose, hoesten)

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

Frequentie niet bekend*: lokale stralingsnecrose na paraveneuze injectie

*Bijwerkingen afgeleid uit spontane meldingen

Thallium (Tl-201)-chloride wordt vaak in combinatie met een hartstresstest gebruikt. De hartstress wordt hierbij geïnduceerd door ergometrische inspanning of door gebruik van geschikte medicatie. Er kunnen bij een patiënt bijwerkingen optreden als gevolg van de hartstresstest. Afhankelijk van de toegepaste methode voor het induceren van stress, bestaan dergelijke reacties uit cardiovasculaire symptomen zoals palpitations, 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 vermoeidheid of malaise.

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL. Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

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 (Tl-201)-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 maagdarmkanaal. Gastro-intestinale absorptie van thallium (Tl-201)-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 voor het cardiovasculair systeem. ATC code: V09GX01

In de voor diagnostische doeleinden gebruikte chemische concentraties blijkt thallium (Tl-201)-chloride geen enkel farmacodynamisch effect uit te oefenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie van thallium (Tl-201)-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 thallium-201 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 feces (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 één van de meest toxische chemische 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. 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 injectie
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 te gebruiken binnen de 8 uur en bewaren in de koelkast (bij 2°C-8°C).

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C - 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen en onttrekken van de dosis het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk 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 onttrekken van de eerste dosis, zie rubriek 6.3.

Opslag van radioactieve geneesmiddelen moet voldoen aan de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq oplossing voor injectie 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

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Curium Belgium BV, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

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

BE340365

Afleveringswijze: op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2009

Datum van laatste verlenging: 07/2015

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

10/2022

Goedkeuringsdatum: 10/2022

11. DOSIMETRIE

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

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)
	Volwassene
Bijnieren	0,057
Botoppervlak	0,38
Hersenen	0,022
Borsten	0,024
Galblaaswand	0,065
Maagdarmkanaal	
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
Effectieve dosis	
(mSv/MBq)	0,14

De effectieve dosis resulterend uit een toegediende activiteit van 150 MBq (maximale aanbevolen activiteit) bij een volwassene van 70 kg is ongeveer 21 mSv.

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

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 37 MBq de chlorure de thallium (Tl-201) à la date et heure de calibration.

L'activité spécifique est supérieure à 18,5 GBq/mg de thallium. Tl-201 décroît en mercure (Hg-201) par capture électronique avec une période de 3,04 jours. Les énergies émises par les principales radiations gamma sont de 167 keV (10%) et de 135 keV (2,6%). Les énergies émises par les rayons X vont de 69 à 83 keV.

Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution injectable de chlorure de thallium (Tl-201) de Curium contient 3,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore et limpide de pH compris entre 4,0 et 7,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml solution injectable est indiqué chez l'adulte pour

- Scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.
- Scintigraphie des muscles squelettiques pour l'évaluation des troubles de perfusion en cas d'artériopathie périphérique.
- Scintigraphie des glandes parathyroïdes.
- Visualisation de tumeurs fixant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, les tumeurs thyroïdiennes ainsi que leurs métastases.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

L'activité recommandée est comprise entre 50 et 80 MBq pour un patient de poids moyen (70 kg), administrée par voie intraveineuse lors d'un test d'effort ou au repos. Pour la tomoscintigraphie, cette activité peut être accrue de 50% jusqu'à une activité maximale de 110 MBq. Une injection supplémentaire de 40 MBq au repos peut être considérée après une première injection au cours d'un test d'effort (réinjection).

Population pédiatrique

Le chlorure de thallium (Tl-201) est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale/hépatique

L'activité à administrer doit être déterminée avec soin, l'exposition aux radiations pouvant être accrue chez ces patients.

Mode d'administration

Pour usage multidose.

Administration par voie intraveineuse. La pose d'un cathéter intraveineux souple est recommandée pendant toute la durée de l'examen. L'injection doit être suivie d'un lavage du cathéter avec une solution saline avant son retrait.

Le chlorure de thallium (Tl-201) peut être injecté au repos ou au cours d'un test interventionnel (test d'effort classique ou stimulation pharmacologique).

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images*Scintigraphie du myocarde*

L'acquisition des images peut être effectuée 5 à 10 minutes après l'injection par acquisition TEMP synchronisée ou non-synchronisée. La redistribution du thallium peut être étudiée par de nouvelles images acquises entre 3 et 4 heures après injection. Dans certains cas, à la place de l'étude de redistribution (ou après celle-ci), la viabilité du myocarde peut être étudiée après une seconde injection au repos de 40 MBq de thallium (Tl-201).

Indications autres que myocardiques

L'acquisition des images peut commencer pendant ou quelques minutes après l'injection (« images de débit ») et/ou plus tard (« images de fixation cellulaire »).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Allaitement.
- Enfants âgés de moins de 18 ans
- Les contre-indications spécifiques des tests interventionnels associés doivent être respectées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques*

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification du bénéfice/ risque individuel

Chez chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique requise.

Insuffisance rénale/hépatique

Un examen attentif du rapport bénéfice/risque chez ces patients est nécessaire car une exposition accrue aux rayonnements est possible.

Préparation du patient

Il est recommandé que le patient soit à jeun depuis au moins 4 heures avant l'examen.

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations.

La pose d'un cathéter intraveineux souple est recommandée pendant la durée complète de l'examen.

Une stricte surveillance cardiologique et la présence de tout le matériel nécessaire en cas d'urgence sont indispensables lors de la réalisation des tests interventionnels (test d'effort ou stimulation pharmacologique).

Il n'est généralement pas possible de différencier un infarctus du myocarde récent d'un ancien, ou de différencier avec exactitude un infarctus du myocarde récent d'une ischémie.

L'injection paraveineuse doit être évitée en raison du risque de nécrose tissulaire locale. L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation due à l'extravasation locale de chlorure de thallium (Tl-201). En cas d'injection paraveineuse, l'injection doit être immédiatement interrompue et le site d'injection doit être réchauffé et laissé au repos en position surélevée. En cas de nécrose radique, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Mises en garde spéciales

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml. La quantité de sodium doit être prise en compte pour les doses administrées supérieures à 6,5 ml (équivalent à 23 mg de sodium) chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir la rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas de **test pharmacologique** par un vasodilatateur (par ex. l'adénosine, le dipyridamole ou le régadénoson), les méthylxanthines (par ex. les boissons caféinées, les antimigraux et la théophylline) ne doivent pas être consommés dans les 12 heures précédant le test pharmacologique. Les médicaments contenant du dipyridamole doivent également être arrêtés au moins 24 heures avant.

En cas de **test pharmacologique** par des agents inotropes ou chronotropes (par ex. la dobutamine), les bêtabloquants doivent être arrêtés avant l'examen. L'utilisation d'atropine peut s'avérer nécessaire pour augmenter la réponse de la fréquence cardiaque.

En cas de **test d'effort ergométrique**, les médicaments anti-angineux (par ex. les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les dérivés nitrés) peuvent masquer l'ischémie induite par le test. Ils doivent être arrêtés au moins 24 heures avant. La trinitrine sublinguale peut être prise jusqu'à 2 heures avant le test.

Si l'efficacité d'un traitement anti-angineux doit être documentée par une scintigraphie de perfusion myocardique, il est logique de réaliser l'examen avec le traitement en cours.

La digoxine peut réduire l'absorption de thallium (Tl-201) dans la myocarde bien qu'aucune donnée définitive ne soit disponible.

4.6 Fertilité; grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur la présence éventuelle d'une grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.) d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du chlorure de thallium (Tl-201) pendant la grossesse. En raison des fortes doses de radiations absorbées par l'utérus, l'injection de chlorure de thallium (Tl-201) est contre-indiquée pendant la grossesse.

Allaitement

Le chlorure de thallium-201 est contre indiqué en période d'allaitement car il peut être excrété dans le lait maternel. Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement et choisir le produit radiopharmaceutique le plus approprié en tenant compte de la sécrétion d'activité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 48 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml solution injectable n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les informations disponibles concernant les effets indésirables sont issues de notifications spontanées. Les types d'effets indésirables rapportés sont des réactions anaphylactoïdes, des syndromes vasovagaux et des réactions au site d'injection de sévérité faible à moyenne généralement résolus spontanément avec ou sans traitement symptomatique.

La liste suivante reprend le type de réaction et les symptômes observés, classés par classe de système d'organe. Les fréquences listées ci-dessous sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée*: réactions anaphylactoïdes (par ex. laryngospasme, pharyngite, œdème du larynx, dyspnée, éruption papuleuse, éruption érythémateuse, hypersensibilité, douleur cutanée, douleur faciale, œdème de la langue, œdème du visage, œdème, conjonctivite, trouble lacrymal, érythème, prurit, rash, urticaire, bouffée congestive, hyperhidrose, toux)

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée*: réactions vasovagales (par ex. syncope, sensation vertigineuse, bradycardie, hypotension, tremblement, céphalées, pâleur)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée*: réactions au site d'injection

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Fréquence indéterminée*: nécrose radique locale après extravasation

*Effets indésirables issus de notifications spontanées

Le chlorure de thallium (Tl-201) est souvent utilisé en association avec un test d'effort cardiaque. Ce test d'effort cardiaque est induit par des exercices ergométriques ou par stimulation pharmacologique. Le patient peut présenter des effets indésirables liés à ce test d'effort cardiaque. Selon la méthode utilisée pour induire l'effort, ces réactions incluent des symptômes cardiovasculaires tels que des palpitations, des anomalies de l'ECG, une arythmie, des douleurs thoraciques, un essoufflement voire un infarctus du myocarde. D'autres symptômes liés à l'effort induit sont l'hypertension ou l'hypotension, des frissons, une dysgueusie, des nausées, des vomissements et une fatigue généralisée ou un malaise.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 21 mSv quand l'activité maximale recommandée de 150 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Le risque de surdosage est lié à une surexposition aux rayonnements ionisants non intentionnelle. En cas d'administration d'une activité excessive de chlorure de thallium-201, la dose délivrée au patient doit être réduite autant que possible en augmentant l'élimination du radioélément par une diurèse forcée, des mictions fréquentes et une stimulation du transit gastro-intestinal. L'absorption gastro-intestinale de chlorure de thallium-201 peut être évitée par l'administration de l'antidote d'hexacyanoferrate (II) ferrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, groupe cardiovasculaire. Code ATC: V09G X01

Aux concentrations chimiques utilisées dans les explorations diagnostiques, le chlorure de thallium (Tl-201) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

Propriétés pharmacocinétiques*Distribution*

Après injection intraveineuse le chlorure de thallium (Tl-201), le thallium est rapidement éliminé du compartiment vasculaire (environ 90% au premier passage).

Fixation aux organes

La fixation relative dépend de la perfusion régionale et de la capture cellulaire par différents organes. La fraction d'extraction myocardique du thallium (Tl-201) est d'environ 85 % au premier passage et le pic d'activité myocardique atteint au maximum 4 à 5% de l'activité injectée. L'accumulation maximale dans le muscle cardiaque normal est atteinte en 10 minutes environ après l'injection au repos et en 5 minutes environ après l'injection à l'effort. Elle reste relativement constante pendant 20 à 25 minutes. La distribution dans le myocarde est clairement corrélée avec le flux sanguin local. Dans les zones du myocarde où le flux sanguin est altéré, en cas d'ischémie ou d'infarctus, le thallium (Tl-201) est moins, voire pas du tout, stocké. La demi-vie de la clairance cardiaque du thallium (Tl-201) est de 4,4 heures. Le mécanisme de capture cellulaire reste controversé, mais implique probablement, au moins en partie, la pompe sodium potassium-ATP-ase. La fixation par le muscle dépend de la puissance développée : ainsi, comparée à sa valeur au repos, la fixation par le muscle squelettique et le myocarde est multipliée par 2 à 3 à l'effort, entraînant une réduction de la fixation dans les autres organes.

Elimination

Le thallium est principalement éliminé dans les fèces (80%) et dans l'urine (20%). Une radioactivité persistante a été observée après 24 heures, en particulier dans les reins, le côlon et les testicules.

Demi-vie

La période radioactive est de 3,04 jours, la demi-vie biologique est d'environ 10 jours et la demi-vie efficace est d'environ 60 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le thallium est l'un des éléments chimiques les plus toxiques avec une dose létale pour l'homme d'environ 500 mg. Des études toxicologiques chez l'animal, après injection intraveineuse de sels thalleux, ont montré que les doses létales sont comprises entre 8 et 45 mg/kg de masse corporelle. Les quantités utilisées chez l'homme pour les examens scintigraphiques sont 10 000 fois plus faibles. Les études chez la souris et le rat ont mis en évidence un très important passage transplacentaire du thallium. Ce médicament n'est pas destiné à une administration régulière ou continue. Aucune étude du potentiel mutagène ou du potentiel cancérigène à long terme n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

7 jours à compter de la date et heure de calibration.
Après le premier prélèvement aseptique, à utiliser dans les 8 heures et à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 8 heures entre 2°C et 8°C après premier prélèvement. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que les méthodes d'ouverture et de prélèvement utilisées permettent d'exclure le risque de contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Pour les conditions de conservation du médicament après premier prélèvement voir rubrique 6.3.
Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les matériaux radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 10 ml, (Ph Eur type I) fermé par un bouchon en bromobutyle et scellé par une capsule en aluminium. Le flacon est contenu dans un pot de plomb.
Thallous (TI-201) chloride Curium 37 MBq/ml solution injectable est fourni dans des activités suivantes à la date et heure de calibration :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage,

l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Pour les instructions concernant la préparation du produit avant administration, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc.... Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Curium Belgium BV, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE340365

Délivrance : prescription médicale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 29 avril 2009

Date de dernier renouvellement : 07/2015

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

10/2022

Date d'approbation : 10/2022

11. DOSIMETRIE

Selon la publication n°128 de la CIPR (*Commission Internationale pour la Protection Radiologique*), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)	
	Adulte	
Glandes surrénales	0,057	
Surfaces osseuses	0,38	
Cerveau	0,022	
Seins	0,024	
Paroi de la vésicule biliaire	0,065	
Tractus gastro intestinal		
Paroi de l'estomac	0,11	
Paroi de l'intestin grêle	0,14	
Côlon	0,25	
(Paroi du côlon ascendant	0,18	
Paroi du côlon descendant)	0,34	
Paroi cardiaque	0,19	
Reins	0,48	
Foie	0,15	
Poumons	0,11	
Muscles	0,052	
Œsophage	0,036	
Ovaires	0,12	
Pancréas	0,057	
Moelle hématopoïétique	0,11	
Peau	0,021	
Rate	0,12	
Testicules	0,18	
Thymus	0,036	
Thyroïde	0,22	
Paroi de la vessie	0,039	
Utérus	0,050	
Autres organes	0,054	
Dose efficace (mSv/MBq)	0,14	

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 150 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 21 mSv.

Pour une activité administrée de 150 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (le myocarde) est de 29 mGy et les doses de radiations délivrées aux organes critiques (reins et côlon descendant) sont respectivement de 72 mGy et de 51 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce produit est prêt à l'emploi et ne nécessite pas de préparation.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Le flacon ne peut jamais être ouvert avant de désinfecter le bouchon. La solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thallous (Tl-201) chloride Curium 37 MBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 37 MBq Thallium (201Tl) (I) chlorid am Tag und zur Zeit der Kalibrierung.

Die spezifische Aktivität beträgt mehr als 18,5 GBq/mg Thallium. 201Tl zerfällt durch Elektroneneinfang zu 201Hg mit einer Halbwertszeit von 3,04 Tagen. Die Energie der wichtigsten Gammastrahlen beträgt 167 keV (10 %) und 135 keV (2,6 %). Die Energien der Röntgenstrahlen liegen zwischen 69 und 83 keV.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Thallium (201Tl) (I) chlorid Injektionslösung enthält 3,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung. mit einem pH-Wert von 4,0 bis 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist nur für diagnostische Zwecke bestimmt.

Thallium (Tl-201)-chlorid Injektionslösung ist bei Erwachsenen angezeigt für:

- Myokardszintigraphie zur Beurteilung der Koronardurchblutung und der zellulären Viabilität: ischämische Herzerkrankheiten, Kardiomyopathien, Myokarditis, Myokardkontusionen und sekundäre Herzläsionen.
- Muskelszintigraphie: Muskelperfusion bei peripheren Gefäßerkrankungen.
- Parathyroide Szintigraphie.
- Thallium-avide Tumorvisualisierung in verschiedenen Organen, insbesondere bei Hirntumoren und Schilddrüsentumoren sowie Metastasen.
-

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Aktivität für einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht (70 kg) beträgt 50 bis 80 MBq Thallium (Tl-201)-chloridlösung, die durch intravenöse Injektion bei Belastung oder in Ruhe verabreicht wird. Bei SPECT-Imaging kann diese Aktivität um 50% bis auf maximal 110 MBq erhöht werden. Eine zusätzliche Injektion von 40 MBq in Ruhe kann nach der ersten Belastungsinjektion (Re-Injektion) in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Thallium (Tl-201)-chlorid darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion/eingeschränkte Leberfunktion

Eine sorgfältige Prüfung der zu verabreichenden Aktivität ist nötig, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Art der Anwendung

Zur Mehrfachdosierung.

Die Verabreichung erfolgt durch intravenöse Injektion. Es wird empfohlen, während der gesamten Untersuchung einen flexiblen intravenösen Katheter einzufügen. Nach der Injektion muss der Katheter mit Kochsalzlösung gespült werden, bevor er entfernt wird. Die Injektion von Thallium (TI-201)-chlorid kann entweder in Ruhe oder während Interventionstests (z. B. konventioneller Belastungstest oder pharmakologischer Test) erfolgen.

Für Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 12.

Für Anweisung zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildakquisition*Myokardszintigraphie:*

Die Aufnahme kann 5 bis 10 Minuten nach der Injektion mittels gated oder non-gated SPECT Akquisition durchgeführt werden.

Die geänderte Verteilung von Thallium kann anhand weiterer Bildaufnahmen 3-4 Stunden nach der Injektion untersucht werden. In einigen Fällen kann anstelle der Umverteilungsstudie (oder danach) eine Re-Injektion von 40 MBq Thallium durchgeführt werden, um die Myokardvitalität zu beurteilen.

Non-myokardiale Indikationen:

Die Bildaufnahme kann während oder ein paar Minuten nach der Injektion gestartet werden („Flow images“) und/oder später („Cell uptake images“).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Kinder unter 18 Jahren
- Die spezifischen Gegenanzeigen von begleitenden interventionellen Untersuchungsverfahren sind zu berücksichtigen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen*

Treten Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen auf, darf keine weitere Anwendung des Arzneimittels erfolgen und es muss bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, müssen geeignete Arzneimittel und Notfallinstrumente (z. B. Trachealtubus, Beatmungsgerät) bereitstehen.

Individuelle Nutzen / Risiko-Bewertung

Für jeden Patienten muss die Strahlenbelastung durch den möglichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität soll in jedem Fall so niedrig wie möglich sein, um das erwünschte diagnostische Resultat zu erhalten.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenbelastung möglich ist.

Patientenvorbereitung

Es wird empfohlen, dass der Patient 4 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung zu sich nimmt.

Um die Strahlenexposition möglichst niedrig zu halten, soll der Patient vor der Untersuchung ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und in den ersten Stunden nach der Untersuchung die Blase so oft wie möglich entleeren.

Das Einsetzen eines Verweilkatheters über den Gesamtzeitraum der Untersuchung wird empfohlen.

Bei der Durchführung von interventionellen Tests (z.B. körperliche Betätigung oder pharmakologische Tests) ist eine strikte kardiologische Überwachung sowie die Bereitstellung des, für die Notfallbehandlung nötigen Materials erforderlich.

In der Regel ist es nicht möglich, einen frischen von einem alten Myokardinfarkt zu unterscheiden oder genau zwischen einem frischen Myokardinfarkt und einer Ischämie zu unterscheiden.

Paravenöse Injektion muss vermieden werden auf Grund des Risikos einer lokalen Gewebenekrose. Die Injektion darf nur strikt intravenös erfolgen um eine lokale Anreicherung von Thallium (Tl-201)-chlorid und eine Überstrahlung zu vermeiden. Im Fall einer paravenösen Injektion soll die Injektion sofort gestoppt und die Injektionsstelle erwärmt und erhöht gelagert werden. Wenn eine Radionekrose auftritt, ist möglicherweise eine chirurgische Intervention notwendig.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml. Der Natriumgehalt ist zu berücksichtigen, wenn einem Patienten, der eine natriumarme Diät einhält, eine Dosis von mehr als 6,5 ml (entsprechend 23 mg Natrium) verabreicht wird.

Sicherheitsmaßnahmen bezüglich des Umweltschutzes siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Falle einer **pharmakologischen Exposition** gegenüber einem Vasodilatator (z. B. Adenosin, Dipyridamol oder Regadenoson) sollen Methylxanthine (z. B. koffeinhaltige Getränke, Antimigräne-Medikamente und Theophyllin) mindestens 12 Stunden vor dem Expositionstest nicht eingenommen werden. Arzneimittel, die Dipyridamol enthalten, sollen ebenfalls für mindestens 24 Stunden abgesetzt werden.

Im Falle einer **pharmakologischen Exposition** gegenüber ino-/chronotropen Substanzen (z. B. Dobutamin) sollen Betablocker vor dem Verfahren abgesetzt werden. Atropin kann erforderlich sein, um die Herzfrequenz zu erhöhen.

Im Falle eines **ergometrischen Belastungstests** können anti-anginale Arzneimittel (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten und Nitrate) eine belastungsinduzierte Ischämie maskieren. Sie sollen für mindestens 24 Stunden abgesetzt werden. Sublinguales Nitroglyzerin kann bis zu 2 Stunden vor der Bewegung eingenommen werden.

Wenn die Wirksamkeit einer antianginösen Therapie mit einer Myokardperfusionsszintigraphie dokumentiert werden soll, ist es sinnvoll, die Untersuchung bei laufender Medikation durchzuführen.

Digoxin kann einen positiven Belastungstest auslösen (verminderte Thalliumaufnahme und ST-Strecken-Veränderungen im EKG) und soll 10 Tage vor dem Belastungstest abgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn es nötig ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist wichtig festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Solange nicht das Gegenteil bewiesen ist, ist bei jeder Frau, bei der die Regelblutung ausgeblieben ist, von einer Schwangerschaft auszugehen. Im Zweifelsfall (beim Ausbleiben einer Regelblutung, bei sehr unregelmäßiger Regelblutung, etc.) sollen der Patientin alternative Therapien, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden (sofern solche zur Verfügung stehen), angeboten werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Thallium (Tl-201)-chlorid in der Schwangerschaft vor. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung des Uterus sind Thallium (Tl-201)-chlorid – Injektionen während

der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Thallium (Tl-201)-chlorid Injektionslösung kann in die Muttermilch übergehen und ist daher bei stillenden Müttern kontraindiziert. Vor der Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln an eine stillende Mutter sollte überlegt werden, ob die Verabreichung des Radionuklids aufgeschoben werden kann, bis die Mutter mit dem Stillen aufgehört hat, und welches die am besten geeignete Wahl des radioaktiven Arzneimittels ist, in Anbetracht der Absonderung von Aktivität in die Muttermilch. Wird die Verabreichung für notwendig erachtet, sollte das Stillen für 48 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Nahrung verworfen werden.

Fruchtbarkeit

Es wurden keine Fruchtbarkeitsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Thallium (Tl-201) chlorid hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Angaben über Nebenwirkungen stammen aus Spontanmeldungen.

Es wurde von anaphylaktoiden und vasovagalen Reaktionen sowie lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die mild bis moderat ausgeprägt waren und in der Regel entweder ohne oder mit symptomatischer Behandlung verschwanden.

Die folgende Liste fasst die beobachteten Reaktionstypen und Symptome nach Systemorganklassen geordnet zusammen. Die unten aufgeführte Häufigkeit ist nach der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt*: Anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Laryngismus, Pharyngitis, Larynxödem, Dyspnoe, pustulärer Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Überempfindlichkeit, Hautschmerz, Gesichtsschmerz, Zungenödem, Gesichtsödem, Ödem, Konjunktivitis, Störungen der Tränendrüsenfunktion, Erythem, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria, Hautrötung im Gesicht (Flushing), Hyperhidrose, Husten)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt*: vasovagale Reaktionen (z. Synkope, Schwindel, Bradykardie, Hypotonie, Zittern (Tremor), Kopfschmerzen, Blässe)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt*: Reaktionen an der Injektionsstelle

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufigkeit nicht bekannt*: lokale Strahlennekrose nach paravenöser Injektion.

* Nebenwirkungen aus Spontanberichten

Die Gabe von Thallium-(Tl-201)-Chlorid wird häufig mit einem kardialen Stresstest verbunden. Der kardiale Stresstest wird dabei durch körperliche Belastung oder durch Verwendung geeigneter Medikation erzeugt. Dabei können beim Patienten Nebenwirkungen infolge der Herzbelastung entstehen. Je nach Methode, die zur Stressinduktion verwendet wird, umfassen solche Reaktionen kardiovaskuläre Symptome wie Herzklopfen, EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust, Atemnot und schließlich Herzinfarkt. Andere Symptome im Zusammenhang mit induziertem Stress sind Hypertonie oder Hypotonie, Schüttelfrost, Geschmacksstörungen, Übelkeit, Erbrechen und allgemeine Müdigkeit oder Unwohlsein.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen, empfohlenen Aktivität von 150 MBq bei 21 mSv liegt, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz, Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL; Website: www.notifierunefetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung besteht aus einer unerwünscht hohen Strahlenexposition. Bei Überdosierung der Radioaktivität mit Thallium (Tl-201)-chlorid sollte die vom Patienten absorbierte Strahlendosis, wenn möglich, durch forcierte Diurese, mittels häufiger Blasenentleerung und durch Förderung der Darmentleerung reduziert werden. Eine gastrointestinale Absorption von Thallium (Tl-201)-chlorid kann durch Gabe des Antidots Eisenhexacyanoferrat (II) unterbunden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Radiodiagnostika für das kardiovaskuläre System , ATC Code: V09G X01.

In den chemischen Konzentrationen, die für diagnostische Untersuchungen verwendet werden, scheint Thallium (Tl-201)-chlorid keine pharmakodynamische Wirkung zu haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Thallium-(Tl-201)-chlorid verlässt das Thallium das Blut rasch, da etwa 90% nach der ersten Passage ausgeschieden werden.

Organ-Aufnahme

Die relative Aufnahme hängt von der regionalen Perfusion und der Effizienz der Zellextraktion in den verschiedenen Organen ab. Die myokardiale Extraktionsfraktion von Tl-201 liegt bei der ersten Passage bei etwa 85 %, und die myokardiale Spitzenaktivität beträgt 4-5% der injizierten Dosis. Die maximale Akkumulation im normalen Herzmuskel wird etwa 10 Minuten nach der Injektion in Ruhe und etwa 5 Minuten nach der Injektion unter Belastung erreicht. Sie bleibt für etwa 20-25 Minuten relativ konstant. Die Verteilung im Myokard korreliert eindeutig mit dem lokalen Blutfluss. In Herzmuskelbereichen mit beeinträchtigtem Blutfluss, Ischämie oder Infarkt wird Thallium-201 weniger oder gar nicht gespeichert. Die Halbwertszeit der kardialen Thallium (Tl-201) - Clearance beträgt 4,4 Stunden.

Der genaue Prozess der zellulären Aufnahme ist noch unklar, aber wahrscheinlich ist die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe zumindest teilweise daran beteiligt. Die muskuläre Aufnahme hängt von der Arbeitsbelastung ab, und im Vergleich zum Ruhezustand ist die Aufnahme in den Skelettmuskel und in den Herzmuskel während der Belastung um das 2-3fache erhöht, während sie in anderen Organen entsprechend reduziert ist.

Ausscheidung

Thallium wird hauptsächlich mit den Faeces (80%) und dem Urin (20%) ausgeschieden. Persistierende Radioaktivität wurde nach 24 Stunden insbesondere in Nieren, Dickdarm und Hoden beobachtet.

Halbwertszeit

Die physikalische Halbwertszeit beträgt 3,04 Tage, die biologische Halbwertszeit etwa 10 Tage und die effektive Halbwertszeit etwa 60 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Thallium ist eines der giftigsten chemischen Elemente mit einer für den Menschen tödlichen Dosis von etwa 500 mg. Toxikologische Untersuchungen an Tieren mit Thalliumsalzen bei intravenöser Verabreichung zeigen tödliche Dosen von 8-45 mg/kg Körpergewicht. Die beim Menschen für die Szintigraphie verwendeten Dosen sind zehntausendmal geringer als diese toxischen Dosen. Studien an Mäusen und Ratten zeigten eine erhebliche transplazentare Passage von Thallium. Dieses Arzneimittel ist nicht für eine regelmäßige oder kontinuierliche Verabreichung bestimmt. Studien zur Mutagenität und Langzeit-Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure zur (pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Verwendbar bis 7 Tage nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt.

Nach aseptischer Entnahme des ersten Aliquots: 8 Stunden. Nach der aseptischen Entnahme des ersten Aliquots bei 2°C-8°C lagern.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 8 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Entnehmens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Lagerungsbedingungen nach der ersten Entnahme, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von Radiopharmazeutika muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus Klarglas (Ph. Eur. Typ I), verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einer Aluminium-Bördelkappe. Die Durchstechflasche aus Glas wird in einer Bleiabschirmung geliefert.

Thallos chloride (Tl-201) Curium 37 MBq wird in folgenden Mengen zum Aktivitätsreferenzdatum und -zeitpunkt geliefert:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Lagerung, Handhabung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka sollten unter Beachtung der Anforderungen des Strahlenschutzes und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen müssen getroffen werden.

Für Anweisungen zur Zubereitung des radioaktiven Arzneimittels vor der Verwendung siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vorbereitung dieses Produktes die Unversehrtheit des Behältnisses beeinträchtigt ist, sollte es nicht verwendet werden.

Die Verabreichung sollte in einer Weise erfolgen, die das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und der Strahlenbelastung der Anwender minimieren. Eine entsprechende Abschirmung ist verpflichtend.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen einem Risiko durch externe Strahlung oder Kontamination durch Urin, Erbrochenes etc. aus. Daher müssen Strahlenschutzmaßnahmen gemäß den nationalen Vorschriften eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel und/oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium BV, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE340365

Abgabe: Verschreibungspflichtig

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29 April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07/2015

10. STAND/GENEHMIGUNG DER INFORMATION

10/2022

Datum der Genehmigung: 10/2022

11 DOSIMETRIE

Nach der Veröffentlichung 128 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) beträgt die von Patienten absorbierte Strahlendosis wie folgt:

Organ	Aufgenommene Dosis je Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq)
	Erwachsener
Nebennieren	0,057
Knochenoberfläche	0,38
Gehirn	0,022
Brust	0,024
Gallenblasenwand	0,065
Magen-Darm-Trakt	
Magenwand	0,11
Dünndarmwand	0,14
Dickdarmwand	0,25
(obere Dickdarmwand	0,18
untere Dickdarmwand)	0,34
Herzwand	0,19
Nieren	0,48
Leber	0,15
Lunge	0,11
Muskeln	0,052
Ösophagus	0,036
Ovarien	0,12
Pankreas	0,057
Rotes Knochenmark	0,11
Haut	0,021
Milz	0,12
Testes	0,18
Thymus	0,036
Schilddrüse	0,22
Harnblasenwand	0,039
Uterus	0,050
Sonstige Organe	0,054
Effektive Dosis	0,14
(mSv/MBq)	

Die effektive Dosis nach Verabreichung der (maximal empfohlenen) Aktivität von 150 MBq beträgt bei einem Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht rund 21 mSv.

Bei einer verabreichten Dosis von 150 MBq liegt die dem Zielorgan (Myokard), zugeführte typische Strahlendosis in etwa bei 29 mGy und in den kritischen Organen (Niere und unterer Dickdarm) jeweils bei 72 und 51 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Gebrauchsfertig. Keine Vorbereitung erforderlich.

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflasche darf nicht vor der Desinfektion der Stopfen geöffnet werden, die Lösung muss durch den Stopfen mit einer Einmalspritze, die mit einer geeigneten Abschirmung versehen ist und unter Verwendung einer sterilen Einmalnadel oder einem dafür zugelassenen maschinellen Anwendungssystem, entnommen werden.

Wenn die Unversehrtheit des Fläschchens gefährdet ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.