

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tallium(Tl-201)klorid Curiumpharma, 37 MBq/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 37 MBq tallium(Tl-201)klorid vid datum och tidpunkt för kalibreringen.

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostisk användning.

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

Ytterligare en injektion med 40 MBq vid vila kan övervägas efter den första injektionen vid arbete (ny injektion)

Pediatrik population

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Administreringssätt

För flerdosanvändning.

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

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

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

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

Bildtagning

Myokardscintigrafi:

Bildtagningen kan utföras 5–10 min efter injektionen med hjälp av ”gated” eller ”non-gated” SPECT.

Omdistributionen av tallium kan studeras med en ny serie bilder som erhålls 3 till 4 timmar efter injektion.

Istället för omdistributionsundersökning (eller efter) kan i vissa fall ytterligare 40 MBq tallium injiceras för att utvärdera myokardiets viabilitet.

Indikationer som ej är relaterade till myokardiet:

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

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

Individuell nytta/riskbedömning

För varje patient gäller att exponeringen för strålning ska kunna motiveras med den sannolika nyttan. Den administrerade radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla det avsedda diagnostiska resultat.

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Förberedelse av patient

Fyra (4) timmars fasta rekommenderas före undersökningen.

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

Införande av en flexibel kvarkateter rekommenderas under hela undersökningen.

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

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

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

Särskilda varningar

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

För försiktighetsåtgärder med hänsyn till miljöfara, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

Amning

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

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

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Följande lista omfattar observerade reaktioner och symtom indelade efter organsystem. Frekvenserna som listas nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens*: Reaktioner på injektionsstället

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens*: Lokal strålningsnekros efter paravenös injektion

* Biverkningar erhållna från spontana rapporter

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Upptag i organ

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

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

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

Eliminering

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

Halveringstid

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Detta preparat är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig administrering.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

7 dagar efter referenstidpunkten för aktiviteten.

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

63 MBq i 1,7 ml

85 MBq i 2,3 ml

213 MBq i 5,8 ml

370 MBq i 10,0 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

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

Radioaktiva läkemedel ska av användaren beredas på ett sätt som uppfyller strålskyddskrav såväl som farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

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

Om injektionsflaskorna inte är intakta under beredningen av detta läkemedel ska de inte användas. Administreringsmetoderna ska utföras på så sätt att det föreligger minimal risk att läkemedlet kontamineras eller att användaren utsätts för strålning. Användning av adekvat strålskydd är obligatoriskt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1989-12-15 / 2009-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-03

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

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

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

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

12. INSTRUKTIONER FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Bruksfärdig. Inga förberedelser krävs.

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

Om injektionsflaskan inte är intakt, ska läkemedlet inte användas.