

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international 37 MBq/ml oplossing voor injectie

Referentie: TL-201-S-1

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 37 MBq thallium (^{201}Tl) chloride op kalibratiedatum en -tijdstip.

De specifieke radioactiviteit is gelijk of hoger dan 3.7 MBq/ μg thallium.

De activiteit per injectieflacon varieert van 37 MBq tot 555 MBq op kalibratiedatum en -tijdstip.

Thallium (^{201}Tl) vervalt tot kwik (^{201}Hg) door elektronenvangst met een halveringstijd 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 Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international bevat 3,3 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.

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:

- Myocardscintigrafie ter beoordeling van de coronaire perfusie en de kwaliteit van de cellen: ischemische hartaandoening, cardiomyopathieën, myocarditis, contusie van de hartspier en secundaire hartlesies.

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 (^{201}Tl) 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.

Pediatische patiënten

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international 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 (^{201}Tl) 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

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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Kinderen jonger dan 18 jaar.
- Rekening moet worden gehouden met de specifieke contra-indicaties van geassocieerde interventietesten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden en indien nodig dient intraveneuze behandeling te worden gestart. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Rechtvaardiging van individuele voordelen/risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te rechtvaardigen zijn door het verwachte voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

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 en 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 (^{201}Tl) chloride. In geval van paraveneuze injectie dient het injecteren onmiddellijk te worden gestopt en dient de plaats van de injectie verwarmd te worden en omhoog te worden gehouden. Wanneer stralingsnecrose optreedt, kan chirurgische interventie noodzakelijk zijn.

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml. Er moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid natrium indien een dosis van meer dan 7 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 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 behandeling 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 (^{201}Tl) in het myocard verminderen, hoewel er geen absolute gegevens beschikbaar zijn

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer men radiofarmaca bij een vruchtbare vrouw wil toedienen, is het belangrijk om te bepalen of zij wel of niet zwanger is. Van elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat is aangetoond dat dit niet zo is. Wanneer er twijfel bestaat over haar mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een zeer onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen, indien deze beschikbaar zijn, andere technieken waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling aan de patiënt te worden aangeboden.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van thallium (^{201}Tl) chloride tijdens de zwangerschap. Gezien de hoge stralingsdosis voor de uterus is thallium (^{201}Tl) chloride tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Thallium(^{201}Tl) chloride kan worden uitgescheiden in moedermelk en is daarom gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient de mogelijkheid te worden overwogen de toediening van de radionucliden uit te stellen totdat de vrouw is gestopt met het geven van borstvoeding. Tevens dient te worden overwogen wat de beste keuze van radiofarmacon is, waarbij rekening moet worden gehouden met het gebrek aan gegevens over de uitscheiding van activiteit in de moedermelk. Als 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

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international 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 anafylactische en vasovagale reacties en reacties op de plaats van de 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 weer volgens de systeem-orgaanklasse.

De onderstaande frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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, dyspnoea, pustuleuze rash, rash erythemateus, overgevoeligheid, pijn aan de huid, aangezichtspijn, tongoedeem, gezichtsoedeem, oedeem, conjunctivitis, traanaandoening, erytheem, pruritus, rash, 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*: injectieplaatsreactie

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Frequentie niet bekend*: lokale stralingsnecrose na paraveneuze injectie.

* Bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen

Thallium (^{201}Tl) 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 palpaties, afwijkingen op het ECG, aritmie, pijn op de borst, kortademigheid en uiteindelijk myocardinfarct. Andere symptomen die verband houden met de geïnduceerde stress zijn hypertensie of hypotensie, koude rillingen, dysgeusie, nausea, braken en algehele vermoeidheid of malaise.

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis 21 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 150 MBq wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden laag.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: 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 (^{201}Tl) chloride dient de geabsorbeerde dosis bij de patiënt waar mogelijk te worden verlaagd door de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te verhogen door geforceerde diurese met frequent urineren en door stimulering van de passage door het maag-darmkanaal. Gastro-intestinale absorptie van thallium (^{201}Tl) chloride kan worden voorkomen door toediening van het antidotum ferrihexacyanoferraat(II).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Radiofarmaceutisch product voor diagnostisch gebruik, cardiovasculaire groep

ATC-code: V09GX01

Farmacodynamische effecten

In de voor diagnostische onderzoeken gebruikte chemische concentraties blijkt thallium (^{201}Tl) chloride geen enkel farmacodynamisch activiteit uit te oefenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie van thallium (^{201}Tl) 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 (^{201}Tl) 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 (^{201}Tl) opgeslagen. De halfwaardetijd van cardiale thallium (^{201}Tl) 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 van de belasting af en de opname in de skeletspieren en de hartspeer wordt, in vergelijking met de rusttoestand, tijdens inspanning twee tot drie keer zo groot, met als gevolg een vermindering van de opname in andere organen.

Eliminatie

Thallium wordt voornamelijk met de faeces (80%) en 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 ongeveer 10 dagen en de effectieve halfwaardetijd is 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
- salpeterzuur (voor pH instelling)
- water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

14 dagen vanaf de dag van fabricage

Na opzuigen van de eerste dosis, bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) en gebruiken binnen 24 uur.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 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 in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities na opzuigen van de eerste dosis, zie rubriek 6.3.

De opslag moet voldoen aan de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacons à 15 ml van getrokken glas, type I *Europese Farmacopee*, afgesloten met een ETFE-gecoate chloorbutyl stop en een polypropyleen dop die aan een aluminium krimpkap is gelast. De flacon wordt geleverd in een loodpot.

Verpakking: 1 injectieflacon voor meervoudig gebruik met 1 tot 15 ml, overeenkomend met 37 tot 555 MBq op de kalibratiedatum.

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.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze door de gebruiker te worden bereid dat aan de eisen van zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te 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.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Derhalve moeten voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale reglementen.

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

CIS bio international
RN 306 SACLAY
B.P. 32 – 91192 Gif-sur-Yvette Cedex
FRANKRIJK

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG : 57731

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 23 april 2025

11. DOSIMETRIE

Volgens Publication 128 van de ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) geeft de volgende geabsorbeerde stralingsdoses voor patiënten:

Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq) (persoon in rust)

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)
	Volwassene

Bijnieren	0,057
Botoppervlakken	0,38
Hersenen	0,022
Borst	0,024
Galblaaswand	0,065
Maag-darmkanaal:	
Maagwand	0,11
Dunne darmwand	0,14
Colonwand	0,25
(Wand bovenste deel dikke darm	0,18
Wand onderste deel dikke darm	0,34)
Hartwand	0,19
Nieren	0,48
Lever	0,15
Longen	0,11
Spieren	0,052
Slok darm	0,036
Ovariën	0,12
Pancreas	0,057
Rode merg	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 na toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 150 MBq voor en olwassene die 70 kg weegt is ongeveer 21 mSv

Voor die toegediende activiteit van 150 MBq is de normale stralingsdosis voor het doelorgaan (myocard) 29 mGy en zijn de normale stralingsdoses voor de kritische organen (nieren en wand onderste deel dikke darm) respectievelijk 72 mGy en 51 mGy.

Volgens Publication 53 van de ICRP (*International Commission on Radiological Protection*):

EFFECTIEVE DOSIS-EQUIVALENTEN IN RELATIE TOT VERONTREINIGINGEN (mSv/MBq van de verontreiniging)	
²⁰⁰ Tl (26,1H)	0,31
²⁰² Tl (12,23d)	0,80

Op kalibratiedatum en -tijdstip bevat de oplossing minder dan 0,25% thallium-200 en minder dan 0,5% thallium-202.

Na toediening van een oplossing die 150 MBq thallium-201, 0,25% thallium-200 en 0,5% thallium-202 bevat, bedraagt het effectieve dosisequivalent 0,116 mSv voor thallium-200 en 0,60 mSv voor thallium-202.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Klaar voor gebruik.

Optrekkingen dienen onder aseptische omstandigheden te geschieden. De flacon mag nooit worden geopend. Na desinfectie van de stopper dient de oplossing via de stopper te worden opgetrokken met een enkele-dosis injectiespuit met geschikte afscherming en een steriele wegwerpnald of met behulp van een geautoriseerd automatisch applicatiesysteem.

Indien de integriteit van deze flacon aangetast is, dient het product niet gebruikt te worden.