

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tallio (^{201}Tl) cloruro Curium Netherlands 37 MBq/ml, soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml contiene 37 MBq di tallio (^{201}Tl) cloruro alla data e all'ora di calibrazione.

L'attività specifica è superiore a tallio 18,5 GBq/mg. Il tallio-201 decade a mercurio-201 per cattura elettronica con un'emivita di 3,04 giorni. Le energie delle principali radiazioni gamma sono 167 keV (10 %) e 135 keV (2,6 %). Le energie dei raggi X sono comprese tra 69 e 83 keV.

Eccipienti con effetti noti

Ogni ml di iniezione di tallio (^{201}Tl) cloruro contiene 3,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore, con un pH compreso tra 4,0 e 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

L'iniezione di Tallio (^{201}Tl) cloruro Curium Netherlands è indicata negli adulti per eseguire:

- Scintigrafia del miocardio nella valutazione della perfusione coronarica e della vitalità cellulare: cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, miocardite, contusioni miocardiche e lesioni cardiache secondarie
- scintigrafia dei muscoli: perfusione muscolare nei disturbi vascolari periferici
- scintigrafia delle paratiroidi
- visualizzazione di tumori avidi di tallio in vari organi, soprattutto tumori cerebrali, tumori della tiroide e metastasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

L'attività raccomandata per un paziente di peso medio (70 kg) è di 50-80 MBq di soluzione di tallio (^{201}Tl) cloruro, somministrata per iniezione endovenosa sotto sforzo o a riposo. L'attività può essere aumentata del 50% in caso di diagnostica per immagini SPECT, fino a un'attività massima di 110 MBq.

Un'ulteriore iniezione di 40 MBq a riposo può essere presa in considerazione dopo la prima iniezione sotto sforzo (reiniezione).

Popolazione pediatrica

Il tallio (^{201}Tl) cloruro è controindicato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale/compromissione epatica

È necessario valutare attentamente l'attività da somministrare, poiché in questi pazienti esiste un rischio di aumento di esposizione alle radiazioni.

Modo di somministrazione

Per uso multidose.

Somministrazione mediante iniezione endovenosa. Si raccomanda l'uso di un catetere endovenoso flessibile per tutta la durata dell'esame. L'iniezione deve essere seguita da un risciacquo del catetere con soluzione fisiologica prima della rimozione.

L'iniezione di tallio (^{201}Tl) cloruro può essere effettuata sia a riposo sia durante gli esami interventistici (ad esempio, test da sforzo convenzionale o con farmaco).

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale, vedere paragrafo 12.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione delle immagini

Scintigrafia del miocardio

L'acquisizione può essere eseguita da 5 a 10 minuti dopo l'iniezione mediante acquisizione gated SPECT o non gated SPECT.

La redistribuzione del tallio può essere studiata con una nuova serie di acquisizioni delle immagini ottenuta da 3 a 4 ore dopo l'iniezione. In alcuni casi, invece dello studio di redistribuzione (o successivamente a questo), è possibile una reiniezione di 40 MBq di tallio per valutare la vitalità del miocardio.

Indicazioni non miocardiche

Le acquisizioni delle immagini possono essere avviate durante/o pochi minuti dopo l'iniezione ("immagini del flusso") e/o successivamente ("immagini della captazione cellulare").

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza
- Allattamento con latte materno.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.
- È necessario considerare le controindicazioni specifiche degli esami interventistici associati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Possibilità di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, si deve interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e iniziare il trattamento per via endovenosa, se necessario. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, come tubo endotracheale e ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve essere in ogni caso la più bassa ragionevolmente raggiungibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale/epatica

In questi pazienti è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, poiché è possibile un aumento dell'esposizione alle radiazioni.

Preparazione del paziente

Si raccomanda il digiuno nelle 4 ore precedenti l'esame.

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame ed esortato a urinare il più spesso possibile durante le prime ore successive all'esame, al fine di ridurre l'esposizione alle radiazioni. Si consiglia di inserire un accesso venoso permanente flessibile per l'intera durata dell'esame.

Durante l'esecuzione di esami interventistici (ad es. esercizio fisico o da sforzo farmacologico) deve essere effettuato un rigoroso monitoraggio cardiologico e devono essere disponibili gli strumenti necessari per il trattamento di emergenza.

Di solito non è possibile differenziare un infarto miocardico recente da uno pregresso, né differenziare esattamente tra infarto miocardico recente e ischemia.

Deve essere evitata l'iniezione paravenosa a causa del rischio di necrosi tissutale locale. Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa al fine di evitare accumulo di tallio (^{201}Tl) cloruro e irradiazione a livello locale. In caso di iniezione paravenosa, l'inoculazione deve essere immediatamente interrotta e la sede di iniezione riscaldata e tenuta a riposo in posizione elevata. In caso di necrosi da radiazioni, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico.

Avvertenze specifiche

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per ml. Il contenuto di sodio deve essere tenuto in considerazione se si somministra una dose superiore a 6,5 ml (equivalente a 23 mg di sodio) a un paziente che segue una dieta povera di sodio.

Per le precauzioni relative al rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di **esposizione farmacologica** a un vasodilatatore (ad es. adenosina, dipiridamolo, o regadenoson), per almeno 12 ore prima del test di esposizione non devono essere assunte metilxantine (ad esempio bevande contenenti caffeina, farmaci contro l'emicrania e teofillina). Anche i farmaci contenenti dipiridamolo devono essere sospesi per almeno 24 ore.

In caso di **esposizione farmacologica** ad agenti inotropi/cronotropi (ad es. dobutamina), i betabloccanti devono essere sospesi prima della procedura. Può essere necessario somministrare atropina per aumentare la risposta della frequenza cardiaca.

Nel caso del **test ergometrico da sforzo**, i farmaci antianginosi possono mascherare un'ischemia indotta dall'esercizio (ad esempio, betabloccanti, calcio antagonisti e nitrati). Questi farmaci devono essere sospesi per almeno 24 ore. La nitroglicerina sublinguale può essere assunta fino a 2 ore prima dell'esame.

Se si vuole documentare l'efficacia della terapia antianginosa con la scintigrafia di perfusione miocardica, è opportuno eseguire l'esame con terapia in corso.

La digossina può ridurre la captazione di tallio (^{201}Tl) cloruro nel miocardio, anche se non sono ancora disponibili dati definitivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando si prevede la somministrazione di radiofarmaci a una donna potenzialmente fertile, è importante determinare un'eventuale gravidanza. Ogni donna che ha saltato un ciclo mestruale deve essere considerata gravida fino a prova contraria. In caso di dubbio riguardo a una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative (se esistenti), che non utilizzino radiazioni ionizzanti.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di tallio (^{201}Tl) cloruro in gravidanza. L'uso di tallio (^{201}Tl) cloruro Curium Netherlands è controindicato nelle donne in gravidanza a causa dell'elevato carico di radiazioni sull'utero (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Tallio (^{201}Tl) cloruro Curium Netherlands soluzione iniettabile somministrato per iniezione può essere escreto nel latte materno ed è quindi controindicato nelle madri che allattano con latte materno.

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che allatta con latte materno, si raccomanda di valutare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino alla fine dell'allattamento e stabilire quali siano i radiofarmaci più appropriati, tenendo presente l'emissione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto per 48ore scartando il latte prelevato.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tallio (^{201}Tl) cloruro non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sulle reazioni avverse sono disponibili da segnalazioni spontanee. I rapporti descrivono reazioni anafilattoidi, vasovagali e nella sede di iniezione, di entità lieve-moderata che di solito sono scomparse senza trattamento o dopo un trattamento sintomatico.

Il seguente elenco include i tipi di reazione e i sintomi osservati, organizzati secondo la classificazione per sistemi e organidi MedDRA.. La frequenza elencata di seguito è definita in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota*: reazioni anafilattoidi (ad esempio laringospasmo, faringite, edema laringeo, dispnea, esantema pustoloso, esantema eritematoso, ipersensibilità, dolore cutaneo, dolore facciale, edema della lingua, edema facciale, edema, congiuntivite, affezione lacrimale, eritema, prurito, eruzione cutanea, orticaria, vampate di calore, iperidrosi, tosse)

Patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota*: reazioni vasovagali (ad esempio sincope, capogiri, bradicardia, ipotensione, tremori, cefalea, pallore)

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota*: reazione nella sede di iniezione

Lesioni, intossicazioni e complicanze legate alla procedura

Frequenza non nota*: necrosi locale da radiazioni a seguito di iniezione paravenosa

* Reazioni avverse da segnalazioni spontanee

Il tallio (^{201}Tl) cloruro viene spesso usato in combinazione con un test da sforzo cardiaco. Lo sforzo cardiaco è indotto mediante esercizio fisico ergometrico o con l'impiego di un farmaco appropriato. Il paziente può manifestare reazioni avverse come effetto dello sforzo cardiaco. A seconda del metodo utilizzato per indurre lo sforzo, tali reazioni includono sintomi cardiovascolari quali palpitazioni, anomalie dell'ECG, aritmie,

dolore toracico, respiro corto e anche infarto miocardico. Altri sintomi correlati allo sforzo indotto sono ipertensione o ipotensione, brividi, disgeusia, nausea, vomito e fatica o malessere generale.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di cancro e potenzialmente all'insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di 21 mSv, quando si somministra l'attività massima raccomandata di 150 MBq è prevedibile che il rischio di tali reazioni avverse sia basso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio-rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio è legato alla somministrazione involontaria di dosi eccessive di radioattività. In caso di somministrazione di un dosaggio eccessivo di radiazioni con tallio (^{201}Tl) cloruro, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, laddove possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante diuresi forzata, svuotamento frequente della vescica e stimolazione del transito gastrointestinale. L'assorbimento gastrointestinale di tallio (^{201}Tl) cloruro può essere prevenuto somministrazione dell'antidoto esacianoferrato ferrico (II).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: radiofarmaci per uso diagnostico, gruppo cardiovascolare. Codice ATC: V09GX01.

Alle concentrazioni chimiche usate per le procedure diagnostiche, tallio (^{201}Tl) cloruro non sembra avere alcuna attività farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa di tallio (^{201}Tl) cloruro, il tallio viene eliminato rapidamente dal sangue con eliminazione approssimativa del 90% dopo il primo passaggio.

Captazione negli organi

La captazione relativa dipende dalla perfusione regionale e dall'efficacia di estrazione delle cellule dei diversi organi.

La frazione di estrazione miocardica del tallio-201 è pari a circa l'85% durante il primo passaggio e il picco di attività miocardica è pari al 4-5% della dose iniettata. L'accumulo massimo nel muscolo cardiaco normale viene raggiunto circa 10 minuti dopo l'iniezione a riposo e circa 5 minuti dopo l'iniezione sotto sforzo. Rimane relativamente costante per circa 20-25 minuti. La distribuzione nel miocardio è chiaramente correlata al flusso sanguigno locale. Nelle aree del miocardio con flusso sanguigno ridotto, ischemia o infarto, il tallio-201 si accumula di meno o per niente. L'emivita della clearance cardiaca del tallio-201 è di 4,4 ore.

L'esatto processo di captazione cellulare è ancora incerto, ma probabilmente è coinvolta, almeno in parte, la pompa sodio-potassio ATPasi. La captazione muscolare dipende dal carico di lavoro e, rispetto alla

condizione di riposo, la captazione nei muscoli scheletrici e nel miocardio aumenta di 2-3 volte durante l'esercizio, con una conseguente riduzione negli altri organi.

Eliminazione

Il tallio viene escreto principalmente nelle feci (80%) e nelle urine (20%). È stata osservata radioattività persistente dopo 24 ore, soprattutto nei reni, nel colon e nei testicoli.

Emivita

L'emivita fisica è di 3,04 giorni, l'emivita biologica è di circa 10 giorni e l'emivita effettiva è di circa 60 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il tallio è uno degli elementi chimici più tossici, con una dose letale nell'uomo di circa 500 mg. Negli studi tossicologici con somministrazione i.v. di sali di tallio negli animali la dose letale è stata pari a 8-45 mg/kg di peso corporeo. Le dosi somministrate nell'uomo per la scintigrafia sono diecimila volte inferiori a queste dosi tossiche. Studi nel topo e nel ratto hanno dimostrato un notevole passaggio transplacentare del tallio. Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuativa. Non sono stati effettuati studi di mutagenicità e studi di cancerogenicità a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

12 giorni dalla fine della produzione. La data e ora di calibrazione sono definite da 4 a 6 giorni dalla fine della produzione.

Dopo il primo prelievo: 8 ore.

Dopo il primo prelievo conservare a temperatura inferiore a 25°C.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 8 ore a una temperatura inferiore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura e di prelievo non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità con i requisiti di legge nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro da 10 ml (Tipo I) chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillato con ghiera in alluminio. Il volume di soluzione in ciascun flaconcino può variare da 1,7 ml a 10 ml corrispondenti a $63 \text{ MBq} \div 370 \text{ MBq}$ alla data e ora di calibrazione. La confezione contiene 1 flaconcino multidose. Ciascun flaconcino è racchiuso in un contenitore schermante in piombo dello spessore appropriato.

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono avvenire in conformità alla normativa e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione, sia i requisiti di qualità farmaceutica. Si devono adottare adeguate precauzioni di asepsi.

Le istruzioni per la preparazione di questo medicinale, prima della somministrazione, sono riportate nel paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento nella preparazione del prodotto l'integrità del flaconcino risultasse compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

La somministrazione deve avvenire in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e l'esposizione dell'operatore alle radiazioni. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa della radiazione esterna o della contaminazione causata da versamento di urine, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le opportune misure di protezione contro le radiazioni in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 039013014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Sulla base della pubblicazione 128 della Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) le dosi assorbite dai pazienti sono le seguenti:

Agenzia Italiana del Farmaco

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)
	Adulto
Ghiandole surrenali	0,057
Superfici ossee	0,38
Encefalo	0,022
Mammella	0,024
Parete della colecisti	0,065
Tratto GI	0,11
Parete dello stomaco	0,14
	0,25
Parete dell'intestino tenue	0,18
	0,34
Parete del colon	
(Parete dell'intestino crasso superiore	
Parete dell'intestino crasso inferiore)	
Parete cardiaca	0,19
Reni	0,48
Fegato	0,15
Polmoni	0,11
Muscoli	0,052
Esofago	0,036
Ovaie	0,12
Pancreas	0,057
Midollo rosso	0,11
Cute	0,021
Milza	0,12
Testicoli	0,18
Timo	0,036
Tiroide	0,22
Parete della vescica urinaria	0,039
Utero	0,050
Altri organi	0,054
Dose efficace (mSv/MBq)	0,14

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività (massima raccomandata) di 150 MBq per un adulto del peso di 70 kg è pari a circa 21 mSv.

Per un'attività somministrata di 150 MBq la dose tipica di radiazioni per l'organo bersaglio (miocardio) è pari a 29 mGy, mentre le dosi tipiche di radiazioni per gli organi critici (reni e colon ascendente) sono pari a 72 e 51 mGy, rispettivamente.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Pronto per l'uso. Non è necessaria alcuna preparazione.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. Il flaconcino non deve essere aperto senza aver prima disinfettato il tappo. La soluzione deve essere prelevata dal tappo utilizzando una siringa monodose, munita di un'ideale schermatura protettiva e di un ago sterile monouso o in alternativa utilizzando un sistema di prelievo automatizzato autorizzato.

Il prodotto non deve essere utilizzato se l'integrità del flaconcino risultasse compromessa.

Agenzia Italiana del Farmaco