

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

Tallio (^{201}Tl) cloruro 37 MBq alla data e ora di calibrazione.

1 flaconcino contiene da 5 ml a 15 ml corrispondenti a 185MBq-555 MBq alla data e ora di calibrazione.

L'attività specifica è di almeno 3,7 MBq/ μg tallio. Il tallio-201 decade a mercurio-201 per cattura elettronica con un'emivita di 72,9 ore.

Radiazioni caratteristiche del tallio (^{201}Tl):

TIPO DI RADIAZIONE	ENERGIA (keV)
X	10
	69-71
	80
γ	135
	167

Eccipiente con effetti noti: 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**

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

Il tallio (^{201}Tl) cloruro Curium Italy è indicato negli adulti per la scintigrafia del miocardio nella valutazione di perfusione coronarica e vitalità cellulare: cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, miocardite, lesioni miocardiche e lesioni cardiache secondarie.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

L'attività raccomandata negli adulti, inclusi gli anziani, è 0,74-1,11 MBq/Kg. L'attività può essere aumentata del 50% in caso di diagnostica per immagini SPECT, fino a un'attività massima di 110 MBq.

In alcuni casi, invece dello studio sulla redistribuzione (o successivamente a questo) si può iniettare una seconda dose di tallio (^{201}Tl) cloruro da 37 MBq allo scopo di valutare la vitalità cardiaca.

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 (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso multidose.

Per uso endovenoso.

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

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione delle immagini

Scintigrafia del miocardio:

Si raccomanda il digiuno per 4 ore prima dell'esame.

La somministrazione di Tallio (^{201}Tl) cloruro soluzione iniettabile per la valutazione diagnostico-prognostica di cardiopatia ischemica viene comunemente eseguita sotto stress (ergometrico o farmacologico).

La prima acquisizione delle immagini deve avvenire già pochi minuti dopo l'iniezione.

La redistribuzione del tallio deve essere studiata con una nuova serie di acquisizioni delle immagini ottenuta da 3 a 24 ore dopo l'iniezione.

Negli studi di vitalità miocardica la somministrazione di Tallio (^{201}Tl) cloruro soluzione iniettabile avviene a riposo con acquisizione delle immagini pochi minuti dopo l'iniezione e la redistribuzione deve essere studiata con una nuova serie di acquisizioni delle immagini ottenuta da 3 a 24 ore dopo l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza sospetta o accertata o nel caso in cui la gravidanza non possa essere esclusa (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento.
- Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Nei bambini piccoli devono essere usati agenti di perfusione miocardica marcati con tecnezio-99m per il loro minore carico di radiazioni (vedere paragrafo 4.4).
- Specifiche controindicazioni correlate a procedure interventistiche concomitanti.
-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Possibili reazioni da ipersensibilità o reazioni anafilattiche

Deve essere considerata la possibilità che si verifichino reazioni da ipersensibilità gravi, comprese quelle di tipo anafilattico/anafilattoide che possono mettere in pericolo la vita o essere fatali.

Qualora si manifestino reazioni anafilattiche/anafilattoidi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale ed 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.

Non è di norma possibile differenziare un infarto miocardico recente da uno avuto precedentemente, oppure differenziare con precisione un infarto miocardico recente da una ischemia.

Compromissione renale/epatica

Nei pazienti con funzionalità renale/epatica ridotta deve essere effettuata una accurata valutazione del rapporto beneficio/rischio dal momento che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

Tallio (^{201}Tl) cloruro soluzione iniettabile è controindicato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.3). In questa popolazione devono essere utilizzati medicinali marcati con tecnezio-99m che espongono a dosi di radioattività più basse.

Preparazione del paziente

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 applicare un accesso venoso permanente flessibile per l'intera durata dell'esame. Durante l'esecuzione del test da sforzo cardiaco (esercizio fisico, farmacologico, stimolo elettrico) deve essere effettuato un rigoroso monitoraggio cardiologico e devono essere disponibili gli strumenti necessari per il trattamento di emergenza.

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, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta e la sede dell'iniezione deve essere refrigerata e mantenuta sollevata. In caso di necrosi da radiazioni, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico.

Dopo la procedura

Evitare la vicinanza stretta con lattanti e donne in stato gravidanza per almeno 3 giorni.

Avvertenze speciali

Il contenuto di sodio è 3.3 mg per ml. A seconda del momento della somministrazione, la quantità di sodio somministrata al paziente potrebbe in alcuni casi essere superiore a 1 mmol. Occorre perciò tenerne conto se il paziente segue una dieta povera di sodio.

Per la valutazione del rischio ambientale, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni medicinali sono responsabili di interazioni che modificano la captazione del tallio (^{201}Tl) cloruro a livello miocardico.

I processi implicati sono tre:

- Alterazioni dirette o indirette del flusso coronarico (ad esempio: dipiridamolo, adenosina, isoprenalina, dobutamina, nitrati)
- Interferenze con le procedure interventistiche (beta-bloccanti e test da sforzo, metilxantine, come la teofillina, e dipiridamolo)
- Alterazioni nella captazione cellulare del tallio, anche se non sono disponibili dati definitivi (sono stati citati come esempi gli analoghi digitalici e l'insulina).

I glicosidi digitalici, i betabloccanti e le metilxantine come la teofillina causano una riduzione dell'uptake di tallio-201 nel miocardio. I nitrati, il dipiridamolo, l'insulina, l'atropina e il calcio causano un aumento dell'uptake del tallio-201.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in gravidanza. In caso di dubbio riguardo ad 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

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

Gli studi di medicina nucleare su donne in gravidanza riferiscono anche un'esposizione alle radiazioni per il feto. Dosi di radiazioni superiori a 0,5 mGy sono considerate potenzialmente teratogene. La somministrazione di 110 MBq corrisponde a una dose assorbita nell'utero di 5,5 mGy.

Allattamento

Tallio (^{201}Tl) cloruro soluzione iniettabile è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

La radioattività può essere escreta nel latte materno. Per questo motivo prima di somministrare radiofarmaci ad una madre che sta allattando con latte materno si deve prendere in considerazione la possibilità di posticipare l'esame al termine dell'allattamento e verificare che sia stata fatta la scelta farmacologica più idonea, tenendo conto dell'attività escreta nel latte materno. Se la somministrazione del radiofarmaco è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

Per ragioni di radioprotezione, si raccomanda di evitare la vicinanza stretta con il lattante per almeno 3 giorni.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni sulle reazioni avverse sono disponibili dalle segnalazioni spontanee. Le segnalazioni descrivono reazioni anafilattiche/anafilattoidi, vasovagali e nel sito di iniezione, che sono state di entità lieve-moderata e di solito sono scomparse senza trattamento o dopo un trattamento sintomatico.

Gli effetti indesiderati osservati sono di seguito elencati in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue:

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

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota*: reazioni anafilattiche/anafilattoidi (per esempio laringospasmo, faringite, edema della laringe, dispnea, esantema pustoloso, esantema eritematoso, ipersensibilità, dolore cutaneo, dolore della faccia, edema della lingua, edema della faccia, 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, capogiro, bradicardia, ipotensione, tremori, cefalea, pallore)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota*: reazioni in sede di iniezione.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

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

* Reazioni avverse da segnalazione spontanea.

Il tallio (^{201}Tl) cloruro viene spesso usato in combinazione con un test da sforzo cardiaco. Lo stress cardiaco è indotto mediante esercizio fisico ergometrico o con l'impiego di un farmaco appropriato. Il paziente può manifestare reazioni avverse come effetto dello stress cardiaco. A seconda del metodo utilizzato per indurre lo stress, tali reazioni includono sintomi cardiovascolari quali palpitazioni, anomalie dell'ECG, aritmie, dolore toracico, respiro corto e anche infarto miocardico. Altri sintomi correlati allo stress indotto sono ipertensione o ipotensione, brividi, disgeusia, nausea, vomito e stanchezza o malessere generale.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e potenzialmente all'insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è di 15,4 mSv, quando si somministra l'attività massima raccomandata di 110 MBq è prevedibile che il rischio di tali effetti indesiderati sia basso.

Tuttavia il rischio aumenta in caso di somministrazione di una seconda dose di tallio (^{201}Tl) cloruro (vedere paragrafo 4.2).

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'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <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 e stimolazione del passaggio gastrointestinale.

La somministrazione dell'antidoto ferro (III)-esacianoferrato (II) può inibire il riassorbimento del tallio-201 attraverso l'apparato gastrointestinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci diagnostici del sistema cardiovascolare. Codice ATC: V09GX01.

Alle concentrazioni chimiche e alle attività usate per le procedure diagnostiche, tallio (^{201}Tl) cloruro non sembra esercitare alcun effetto farmacodinamico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa di tallio (^{201}Tl) cloruro, il tallio lascia rapidamente il sangue con eliminazione approssimativa del 90% dopo il primo passaggio. La captazione relativa dipende dalla perfusione regionale e dell'efficacia di estrazione cellulare dei vari organi. La frazione di estrazione miocardica di Tallio-201 è circa dell' 85% al primo passaggio, mentre l'attività miocardica di picco corrisponde al 4-5% della dose iniettata, restando relativamente costante per circa 20-25 minuti. L'esatta captazione cellulare è ancora poco nota, ma coinvolge verosimilmente, almeno in parte, la pompa sodio-potassio-ATPasi. La captazione muscolare dipende dal carico di lavoro, e riepto alla condizione di riposo, la captazione nel muscolo scheletrico e nel miocardio aumenta di 2-3 volte durante l'esercizio fisico, con conseguente riduzione in altri organi.

Una radioattività persistente è stata osservata dopo 24 ore soprattutto a livello dei reni, dell'intestino crasso e dei testicoli.

Eliminazione

Il tallio viene escreto principalmente nelle feci (80%) e nelle urine (20%). L'emivita effettiva è di circa 60 ore, mentre l'emivita biologica è di circa 10 giorni.

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 di 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. Non esistono informazioni disponibili sul potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

14 giorni dalla fine della produzione

La data e ora di calibrazione è definita in 4 o 6 giorni dalla fine della produzione.

Dopo il primo prelievo conservare a temperatura inferiore a 25°C e utilizzarlo entro 12 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale

Per le precauzioni di conservazione dopo il primo prelievo, 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 15 ml (Tipo I) chiuso con tappo in gomma clorobutilica e sigillato con ghiera in alluminio.

Il volume di soluzione in ciascun flaconcino può variare da 5 ml a 15 ml, corrispondente a un range di 185 MBq - 555 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.

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 essere eseguiti 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 radiofarmaco, prima della somministrazione, sono riportate nel paragrafo 12.

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

La somministrazione deve essere effettuata 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 dell'irradiazione esterna o della contaminazione prodotta da versamento di urine, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le opportune misure di protezione contro le radiazioni in conformità alla normativa locale vigente.

Questa preparazione può dare origine a dosi di radiazioni relativamente elevate per la maggior parte dei pazienti (vedere paragrafi 4.8 e 11).

La somministrazione di dosi elevate di tallio (^{201}Tl) cloruro può comportare rischi significativi per l'ambiente. Questo potrebbe interessare i familiari dei soggetti sottoposti al trattamento o il pubblico in generale, a seconda del livello di radioattività somministrata.

Si dovranno prendere le dovute precauzioni riguardo alla radioattività eliminata dai pazienti al fine di evitare contaminazioni.

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 Italy S.r.l.
Via Nicola Piccinni, 2
I-20131 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 039024017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2020

Agenzia Italiana del Farmaco

11. DOSIMETRIA

Sulla base della pubblicazione 106 della Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP) le dosi assorbite dai pazienti sono le seguenti:

ORGANO	Dose assorbita/attività applicata (paziente a riposo) (mGy/MBq)
	Adulti
Ghiandole surrenali	0,057
Parete della vescica	0,039
Superficie ossea	0,38
Encefalo	0,022
Mammella	0,024
Colecisti	0,065
Parete dello stomaco	0,11
Intestino tenue	0,14
Intestino crasso	0,25
Intestino crasso superiore	0,18
Intestino crasso inferiore	0,34
Cuore	0,19
Reni	0,48
Fegato	0,15
Polmone	0,11
Muscoli	0,052
Esofago	0,036
Ovaie	0,12
Pancreas	0,057
Midollo osseo	0,11
Cute	0,021
Milza	0,12
Testicoli	0,18
Timo	0,036
Tiroide	0,22
Utero	0,050
Altri tessuti	0,054
Dose efficace/attività applicata (mSv/MBq)	0,14

In seguito alla somministrazione di un'attività di 150 MBq di tallio (^{201}Tl) cloruro (I), si ottiene in genere una dose efficace di 21,0 mSv (per 70 kg di peso), mentre la dose solitamente assorbita dall'organo bersaglio (miocardio) di 28,5 mGy e la dose assorbita dagli organi critici (reni e intestino crasso inferiore) è 72 mGy e 51 mGy.

Esposizione alle radiazioni ionizzanti a causa delle presenza di impurezze radionuclidiche (tratto da ICRP 53)

Dose efficace per attività somministrata rispetto alle impurità (mSv / MBq)	
	Adulti
Tallio-200 (emivita 26,1 ore)	0,31
Tallio-202 (emivita 12,23 giorni)	0,80

Alla data e all'ora di calibrazione la soluzione contiene meno dello 0,25% di tallio-200 e meno dello 0,5% di tallio-202.

In seguito alla somministrazione di una soluzione contenente 150 MBq di tallio-201, lo 0,25% di tallio-200 e lo 0,5% di tallio-202, il contributo del tallio alla dose totale è di 0,116 mSv per il tallio-200 e 0,60 mSv per il tallio-202.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Soluzione iniettabile per uso endovenoso, pronta per l'uso in flaconcino multidose.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi.

Il flaconcino non deve essere aperto. Dopo aver 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 durante la sua preparazione risultasse compromessa l'integrità del flaconcino.