

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thalliumchlorid (^{201}Tl) CIS bio international Injektionslösung
TL-201-S-1

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 37 MBq/ml Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid zum Kalibrierzeitpunkt.

Die spezifische Radioaktivität beträgt mindestens 3,7 MBq/ μg Thallium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium 3,3 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Physikalische Eigenschaften:

Thallium(^{201}Tl) (I)-chlorid zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von $73,1 \pm 0,2$ Stunden zu stabilem (^{201}Hg) Quecksilber. Es emittiert eine Gammastrahlung von 167 keV (10 %) und 135 keV (2,6 %). Zur Messung wird die Röntgenstrahlung (69-71 keV [73,7 %]) herangezogen.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein nuklearmedizinisches Diagnostikum und wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Myokardszintigraphie zur Beurteilung der Koronarperfusion und der Lebensfähigkeit der Zellen: Ischämische Herzkrankheiten, Kardiomyopathien, Myokarditis, Myokardkontusionen und sekundäre Herzläsionen.
- Muskelszintigraphie: Muskelperfusion bei peripheren Gefäßkrankheiten.
- Parathyreoidea-Szintigraphie.
- Thallium-avide Tumordarstellung in unterschiedlichen Organen, insbesondere bei Gehirn- und Schilddrüsentumoren und Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten :

Intravenöse Injektion von 0,74 bis 1,11 MBq/kg Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid-Injektionslösung.

Bei SPECT-Imaging kann diese Aktivität um 50 % bis auf maximal 110 MBq erhöht werden.

Die Verabreichung soll möglichst nur in solche Venen erfolgen, bei denen ein rascher Abfluss gewährleistet ist. Es soll ausreichend mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült werden.

Für die optimale szintigraphische Myokarddarstellung sollte der Patient nüchtern sein, d. h. mindestens 4 Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen.

Hinweise zur Handhabung radioaktiver Arzneimittel siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Es müssen Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) -markierte Myokardperfusionsmittel eingesetzt werden, da durch diese eine geringere Strahlenbelastung gegeben ist,
- Die spezifischen Gegenanzeigen begleitender interventioneller Untersuchungsverfahren sind zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die zu verabreichende Aktivität darf nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Es ist meistens nicht möglich, zwischen einem frischen und einem alten Myokardinfarkt zu unterscheiden oder exakt zwischen einem frischen Myokardinfarkt und einer Ischämie.

Patientenvorbereitung

Patienten sollten vor der Untersuchung gut hydriert sein und aufgefordert werden, in den ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition zu vermindern. Es empfiehlt sich, während der gesamten Untersuchung einen flexiblen Verweilkatheter einzusetzen.

Ein strenges Herzmonitoring und die Bereitstellung des für Notfälle erforderlichen Materials ist bei der Durchführung von Belastungstests (körperliche Betätigung, pharmakologische oder elektrische Tests) notwendig.

Für eine kardiologische Belastung sind vorbereitende Notfallmaßnahmen zu treffen. Dazu gehört, dass vor Verabreichung ein sicherer Venenzugang geschaffen wird.

Eine paravenöse Injektion muss vermieden werden aufgrund des Risikos einer lokalen Gewebsnekrose. Die Injektion soll zur Vermeidung lokaler Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid-Ablagerungen und Strahlenbelastungen nur intravenös erfolgen. Im Falle einer paravenösen Injektion soll die Injektion sofort beendet, die Injektionsstelle gekühlt und hoch gelagert werden. Falls eine Strahlennekrose auftritt, kann ein chirurgischer Eingriff notwendig sein.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält 3,3 mg Natrium pro ml. Das ist weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Manche Arzneimittel können die Aufnahme von Thalliumchlorid (^{201}Tl) ins Myokard verändern.

Dabei ist zu unterscheiden zwischen:

- direkten oder indirekten Veränderungen des koronaren Blutflusses z. B. durch Dipyridamol, Adenosin, Isoprenalin, Dobutamin, Nitrate, Calciumantagonisten, usw.
- Beeinflussung begleitender interventioneller Untersuchungsverfahren: Einfluss von Betablockern auf ergometrische Belastungstests oder Wechselwirkungen von Methylxanthinen, wie z. B. Theophyllin, bei der pharmakologischen Belastung mit Dipyridamol.
- Veränderungen der Zellaufnahme von Thallium (^{201}Tl): Beeinflussung durch Digitalisglykoside und Insulin sind theoretisch möglich.

Digitalisglykoside, Betablocker und Methylxanthine, wie Theophyllin führen zu einer verminderten Thallium (^{201}Tl)-Anreicherung im Myokard; Nitrate, Dipyridamol, Insulin, Atropin und Kalzium haben eine vermehrte Thallium (^{201}Tl)-Aufnahme zur Folge.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ist die Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer Frau im gebärfähigen Alter geplant, muss stets festgestellt werden, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Monatsblutung ausbleibt. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, falls die Blutungen sehr unregelmäßig sind usw.) sollten der Patientin alternative Untersuchungsmethoden ohne ionisierende Strahlung angeboten werden (sofern derartige Methoden zur Verfügung stehen).

Schwangerschaft

Es sind keine Daten über die Anwendung von Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid-Injektionslösung während der Schwangerschaft bekannt. Da der Uterus bei Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid-Injektionen einer hohen Strahlenbelastung ausgesetzt ist, sind diese während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid-Injektionslösung ist während der Stillzeit kontraindiziert. Da Radioaktivität in die Muttermilch übertritt, ist vor der Verabreichung von Radiopharmaka an eine stillende Mutter zu erwägen, ob die Radionuklidverabreichung bis zum Abstillen verschoben werden kann und welche Radiopharmaka am besten eingesetzt werden. Wird die Verabreichung als notwendig betrachtet, muss das Stillen eingestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei Verabreichung von Thalliumchlorid (^{201}Tl) CIS bio international zu diagnostischen Zwecken sind die Mengen allerdings so gering, dass Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht zu erwarten sind.

4.8 Nebenwirkungen

Es liegen Angaben zu unerwünschten Wirkungen aus Spontanmeldungen vor. Bei den berichteten Wirkungen handelte es sich um anaphylaktoide Reaktionen, vasovagale Reaktionen sowie verschiedene Arten von Reaktionen am Verabreichungsort der Injektion, welche mild bis moderat waren und gewöhnlich ohne Behandlung oder nach symptomatischer Behandlung wieder verschwanden.

Nach paravenöser Injektion wurde über eine lokale Strahlennekrose berichtet.

Die folgende Aufzählung enthält die beobachteten unerwünschten Wirkungen und Symptome sortiert nach Systemorganklassen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Sehr selten ($< 1/10\ 000$);

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt*: Anapylaktische Reaktionen (z. B. Laryngospasmus, Pharyngitis, Kehlkopfödem, Dyspnoe, Ausschlag pustulös, erythematöser Hautausschlag, Überempfindlichkeit, Hautschmerzen, Gesichtsschmerzen, Zungenödem, Gesichtsoedem, oder andere Ödeme, Konjunktivitis, Erkrankung des Tränenapparats, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Hitzegefühl, Hyperhidrosis, Husten).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt*: Präsynkope (z. B. Synkope, Schwindelgefühl, Bradykardie, Hypotonie, Tremor, Kopfschmerz, 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.

* Unerwünschte Wirkungen aus Spontanmeldungen

Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid wird oft in Kombination mit einem kardialen Stresstest angewendet. Der kardiale Stress wird dabei durch ergometrische Belastung oder geeignete Medikation erzeugt. Aufgrund des kardialen Stresses können bei Patienten Nebenwirkungen auftreten. Abhängig von der gewählten Methode, Stress zu erzeugen, können solche Reaktionen kardiovaskuläre Symptome, wie Palpitationen, EKG - Anomalien, Arrhythmie, Brustkorbschmerz, Kurzatmigkeit und schließlich Myokardinfarkt beinhalten. Andere Symptome in Verbindung mit dem induzierten Stress sind Hypertonie oder Hypotonie, Schüttelfrost, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen und allgemeine Ermüdung oder Unwohlsein.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Strahlendosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 110 MBq bei 15,4 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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,

1200 WIEN,
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207,

Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung liegt in einer unbeabsichtigt hohen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. Im Falle einer Überdosierung mit einer Strahlendosis von Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid soll die absorbierte Dosis durch gesteigerte Ausscheidung des Radionuklids vermindert werden. Maßnahmen zur Reduktion der möglichen Effekte beinhalten forcierte Diurese, häufige Entleerung der Blase und Stimulation der Magendarmpassage. Gastrointestinale Resorption von Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid kann durch Gabe des Antidots Eisen (III) - Hexacyanoferrat (II) verhindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radioaktives Arzneimittel zur Diagnose, Thalliumchlorid (^{201}Tl), ATC-Code: V09GX01

Bei den zu Diagnosezwecken verabreichten geringen Substanzmengen scheint Thalliumchlorid (^{201}Tl) keine pharmakodynamischen Wirkungen auszuüben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Thallium reichert sich in der Herz- und Skelettmuskulatur an. Die Größe des Ionenradius von Thallium ist dem von Kalium sehr ähnlich, womit sich zumindest teilweise die Ähnlichkeit im physiologischen Verhalten beider Substanzen erklären lässt.

Die mittlere biologische Halbwertszeit von Thallium beträgt beim Menschen 10 Tage, die effektive Halbwertszeit von Thallium (^{201}Tl) beträgt zwischen 2,1 und 2,4 Tagen. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (20 %) und die Faeces (80 %). Die Halbwertszeit der kardialen Thallium-Clearance beträgt 4,4 Stunden. Im Herz werden 4-5 % der Aktivität akkumuliert. Der genaue Zellaufnahmeprozess wird noch untersucht, aber die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe ist wahrscheinlich zumindest teilweise beteiligt. Die Aufnahme in den Muskel ist abhängig von der körperlichen Belastung. Im Vergleich zum Ruhezustand ist die Aufnahme im Skelettmuskel und im Myokard während der Belastung 2-3-mal höher, bei entsprechend niedrigerer Aufnahme in anderen Organen. Im Blut findet sich ein rascher Aktivitätsabfall auf 10 % der Ausgangskonzentration nach 2 Minuten und auf 1 % nach 2 Stunden. Die Extraktionsrate aus dem Blut beträgt unter Ruhebedingungen beim Herzmuskel 85-88 %.

In Myokardbereichen mit beeinträchtigter Durchblutung wird Thallium wenig oder gar nicht angereichert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Thallium ist eines der toxischsten chemischen Elemente mit einer Dosis letalis von ca. 500 mg beim Menschen. Studien über Toxikologie mit intravenös verabreichten Thalliumsalzen bei Tieren zeigen eine Dosis letalis von 8-45 mg/kg Körpergewicht. Die bei Szintigraphie von Menschen eingesetzten Dosen sind zehntausendmal geringer als diese toxischen Dosen. Studien bei Mäusen und Ratten zeigten auf, dass eine hohe transplazentare Passage des Thalliums stattfindet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salpetersäure - Wassergemisch

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

14 Tage nach dem auf dem Etikett angegebenen Herstellungsdatum verwendbar.

Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Bleiabschirmung aufbewahren.

Lagerungsbedingungen nach der ersten Entnahme, siehe Abschnitt 6.3.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Klarglas gemäß der Ph. Eur. Typ I, mit Gummistopfen und Aluminiumkapseln verschlossen.

Packungsgröße : 1 Durchstechflasche zu 15 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka sind in einer Art und Weise zuzubereiten, welche den Anforderungen in Bezug auf Strahlenschutz und pharmazeutische Qualität entspricht. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Einhaltung steriler Bedingungen sind zu treffen.

Vor dem Gebrauch ist die Verpackung zu überprüfen und die Aktivität in einem Aktivitätsmessgerät zu kontrollieren.

Die Durchstechflasche muss in der Bleiabschirmung aufbewahrt werden.

Die Durchstechflasche darf auf keinen Fall geöffnet werden. Der Inhalt der Durchstechflasche sollte unter aseptischen Bedingungen nach Durchstechen des zuvor desinfizierten Stopfens mit einer sterilisierten Einwegnadel auf eine Spritze gezogen werden.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CIS bio international
Member of IBA group
B.P. 32
91192 Gif sur Yvette CEDEX
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

4-00006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2003

10. STAND DER INFORMATION

03/2014

11. DOSIMETRIE

Laut der Publikation 106 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) werden vom Patienten folgende Strahlendosen absorbiert:

Absorbierte Dosis/appl. Aktivität (Patient in Ruhe) (mGy/MBq)

Organ	Erwachsener
Nebennieren	0,057
Blasenwand	0,039
Knochenoberfläche	0,38
Gehirn	0,022
Mamma	0,024
Gallenblase	0,065
Magenwand	0,11
Dünndarm	0,14
Dickdarm	0,25
Oberer Dickdarm	0,18
Unterer Dickdarm	0,34
Herz	0,19
Nieren	0,48
Leber	0,15
Lunge	0,11
Muskelgewebe	0,052
Speiseröhre	0,036
Ovarien	0,12
Pankreas	0,057
Knochenmark	0,11
Haut	0,021
Milz	0,12
Testes	0,18
Thymus	0,036
Schilddrüse	0,22
Uterus	0,050
Sonstige Gewebe	0,054
Effektive Dosis/appl. Aktivität (mSv/MBq)	0,14

Bei Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid beträgt die effektive Dosis aus einer verabreichten Aktivität von 110 MBq normalerweise 15,4 mSv (pro 70 kg Körpergewicht). Durch die verabreichte Aktivität von 110 MBq wird vom Zielorgan (Myokard) üblicherweise eine Strahlendosis von 20,9 mGy aufgenommen und die von den kritischen Organen (Nieren und unterer Dickdarm) aufgenommene Dosis beträgt 52,8 mGy bzw. 37,4 mGy.

Thallium (^{201}Tl) (I)-chlorid wird im Nierenparenchym gespeichert, daher entfällt eine hohe Strahlenbelastung auf das Nierenmark.

**Strahlenexposition aufgrund Verunreinigungen mit anderen Radionukliden
(aus ICRP 53):**

**Effektive Dosis pro verabreichter Aktivität
in Bezug auf die Verunreinigungen (mSv / MBq)**

Thallium (^{200}Tl) (Halbwertszeit 26,1 Stunden)	0,31
Thallium (^{202}Tl) (Halbwertszeit 12,23 Tage)	0,80

Die Radioaktivität der Injektionslösung stammt zumindest zu 97 % von Thallium (^{201}Tl) und am Kalibrierungstag zu höchstens 0,25 % von Thallium (^{200}Tl), zu höchstens 0,5 % von Thallium (^{202}Tl).

Bei einer Verunreinigung mit 1,9 % an Thallium (^{202}Tl) (Kalibrierungszeitpunkt), beträgt der Anteil nach 2 Tagen bereits 2,8 % der Gesamtaktivität.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptpflichtig, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.