

Thalliumchlorid [201-TL] CIS bio international Injektionslösung

Zusammensetzung

Wirkstoff:

Thallium [²⁰¹Tl] Chlorid

Hilfsstoffe:

Natrium Chlorid

Salpetersäure

Aqua q.s. ad suspensionem pro 1 ml

Spezifikationen:

Radionuklidreinheit zum Zeitpunkt der Kalibrierung:

Tl-201 $\geq 97 \%$

Tl-202 $\leq 1.9 \%$

Tl-200 $\leq 0.75 \%$

Pb-203 $\leq 0.25 \%$

Radiochemische Reinheit $\geq 95 \%$

Spezifische Aktivität $\geq 3,7 \text{ MBq}/\mu\text{g}$

Zeitpunkt der Kalibrierung siehe Lieferschein und Fläschchenetikette.

Zeitpunkt des Verfalls 14 Tage nach Herstellungsdatum, siehe Lieferschein und Fläschchenetikette.

Die spezifische Gamma-Dosisleistungskonstante für Thallium Tl-201 beträgt 0,129 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}/\text{Stunde}$ bei 30 cm Abstand.

Die Halbwertsschichtdicke (HWD) beträgt in Blei mit einer Dichte von $d=10,89 \text{ g}/\text{cm}^3$ 0.28 mm und in Wasser 3,9 cm.

Galenische Form, Spezifikationen und Wirkstoffmenge pro Einheit

Sterile, pyrogenfreie, isotonische, klare und farblose Lösung, die zur intravenösen Verabreichung geeignet ist.

Ein Milliliter Injektionslösung enthält:

Wirkstoff:

Thallium [^{201}Tl] Chlorid: 37 MBq/ml am Datum der Kalibrierung

Hilfstoffe:

Natriumchlorid: 9 mg (isotone Lösung)

Salpetersäure: in ausreichender Menge (Einstellung des pH-Wertes)

Wasser zu Injektionszwecken: 1ml

Indikation/Anwendungsmöglichkeiten

Myokard-Szintigraphie in Ruhe und unter Belastung zur Darstellung von Myokardbereichen mit verminderter oder fehlender Perfusion bei:

ischämischen Herzkrankheiten, Kardiomyopathien, Myocarditis, Myokardkontusionen und sekundären Herzkrankheiten.

Szintigraphie der Nebenschilddrüse:

Darstellung der Nebenschilddrüse mit Hilfe der $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Subtraktionsszintigraphie.

Tumorszintigraphie: Darstellung von Hirn- und Lungentumoren sowie von Schilddrüsenkarzinommetastasen.

Dosierung / Anwendung

Die Injektionslösung ist zur einmaligen diagnostischen Anwendung bestimmt. Es ist auf eine strikt aseptische Entnahme und Verabreichung der Proben zu achten. Die Injektion erfolgt ausschliesslich intravenös.

a) Myokard-Szintigraphie:

Die ^{201}Tl Thalliumchlorid-Injektion kann beim ruhenden Patienten oder während Interventionstests durchgeführt werden, das heisst während der üblichen Belastungs- oder ähnlichen Tests (Elektrostimulation oder pharmakologischer Test).

Die Dosierung beträgt:

- bei Erwachsenen und älteren Menschen 0,74 bis 1,11 MBq/kg
- bei Kindern - nur nach strenger Indikationsstellung 0,74 MBq/kg, jedoch höchstens 18,5 MBq.

Die erste Bildreihe erhält man wenige Minuten nach der Injektion.

Die Thallium-Verteilung lässt sich anhand einer zweiten Bildreihe 3 bis 24 Stunden nach der Injektion untersuchen. Zur Beurteilung der Myokard-Lebensfähigkeit beim Erwachsenen kann frühestens nach 3 bis 24 Stunden eine zweite, auf 37 MBq reduzierte Dosis verabreicht werden.

b) Andere szintigraphische Untersuchungen (ausser Myokard):

Die Dosierung beträgt

- bei Erwachsenen und älteren Menschen 0,74 bis 1,11 MBq/kg. Für die Tomoszintigraphie kann diese Dosierung um 50 % erhöht werden bis zur maximalen Aktivität von 110 MBq.

Die ersten Bilder erhält man während oder wenige Minuten nach der Injektion ("Strömungsbilder") und/oder später ("Bilder von der Zellaufnahme").

Strahlenexposition

Die aus dem ^{201}Tl Thalliumchlorid aufgenommene Strahlendosis wurde von der Internationalen Kommission für Strahlenschutz, ICRP, (Publikation 53) festgelegt.

Folgende Strahlendosen werden nach Injektion von ^{201}Tl Thalliumchlorid an Menschen abgegeben.

Organ	Aufgenommene Dosis (mGy/MBq)				
	Erwach-sener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0.051	0.066	0.099	0.14	0.25
Blasenwand	0.036	0.048	0.071	0.10	0.20
Knochen	0.34	0.45	0.73	1.3	2.9
Brust	0.028	0.025	0.041	0.064	0.12
Magen	0.12	0.16	0.24	0.40	0.78
Dünndarm	0.16	0.21	0.36	0.57	1.1
Oberer Teil des Dickdarms	0.19	0.23	0.40	0.65	1.2
Unterer Teil des Dickdarms	0.36	0.45	0.78	1.3	2.5
Herz	0.23	0.25	0.39	1.2	2.1
Nieren	0.54	0.66	0.94	1.4	2.5
Leber	0.18	0.22	0.34	0.51	0.96
Lunge	0.12	0.18	0.26	0.41	0.79
Eierstöcke	0.12	0.13	0.32	0.54	1.2
Pankreas	0.054	0.065	0.10	0.15	0.26
Knochenmark	0.18	0.24	0.39	0.69	1.4
Milz	0.14	0.19	0.29	0.46	0.83
Testes	0.56	1.2	9.7	11	15
Schilddrüse	0.25	0.4	0.62	1.4	2.7
Gebärmutter	0.050	0.056	0.091	0.13	0.24
Sonstige Gewebe	0.056	0.057	0.091	0.15	0.28
	Effektive Äquivalentdosis (mSv/MBq)				
	0.23	0.36	1.5	2.0	3.0
	Effektive Äquivalentdosis unter Berücksichtigung der Verunreinigung (mSv/MBq)				
$^{200}\text{Tl}(26.1\text{H})$	0.31	0.47	1.2	1.5	2.3
$^{201}\text{Tl}(12.23\text{d})$	0.81	1.1	3.1	4.2	6.5

Kontraindikationen

Schwangerschaft, Stillzeit. Vor der Untersuchung muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines behördlich bewilligten Nuklearmediziners. Untersuchungen sind nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt.

Dies gilt insbesondere bei der Anwendung an Kindern oder Jugendlichen. Bei Kleinkindern sollte aufgrund ihrer grösseren Strahlenempfindlichkeit vorzugsweise ein ^{99m}Tc -markiertes Pharmakon angewandt werden. In jedem Fall hat die Verabreichung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden.

Das vorliegende Radiopharmakon darf nur von dazu berechtigten Personen in Krankenhäusern in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Inempfangnahme, Lagerung, Transport und Entsorgung unterliegen den Verordnungen und Genehmigungen der örtlichen Behörden. (Vgl. „Sonstige Hinweise / Strahlenschutz“).

Radiopharmaka, die zur Anwendung bei Patienten bestimmt sind, sind vom Anwender unter Berücksichtigung der radiologischen Sicherheit und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zuzubereiten. Hierzu gehören geeignete aseptische Arbeitsbedingungen entsprechend den Anforderungen der Guten Pharmazeutischen Herstellungspraxis (Good Pharmaceutical Manufacturing Practice). Ebenso sind die üblichen Vorsichtsmassnahmen bei der Handhabung radioaktiver Substanzen zu beachten.

Bei der Myokardszintigraphie sind bei der Durchführung der Belastungs- und Interventionstests ein striktes Herzmonitoring und das Vorhandensein des erforderlichen Notfallmaterials unerlässlich.

Interaktionen

Bestimmte gleichzeitig mit Thallium-201-chlorid verabreichte Medikamente verursachen Interaktionen oder verändern die Durchblutung des untersuchten Organs.

Folgende drei Auswirkungen können auftreten:

- Direkte oder indirekte Veränderungen der Koronarblutströmung, z.B. bei gleichzeitiger Verabreichung von Dipyridamol, Adenosin, Isoprenalin, Dobutamin oder Nitraten;
- Interferenzen mit den Interventionstests (Beta-Blocker und Belastungstests, Methylxanthine wie Theophyllin und Dipyridamol);
- mögliche Veränderungen der Thallium-Aufnahme durch die Zellen, z.B. wird durch Dipyridamol die TI-201 Aufnahme im Myokard erhöht, durch Digitalispräparate erniedrigt.

Deshalb sollen weder unmittelbar vor oder nach der Untersuchung andere Substanzen verabreicht werden, es sei denn, das Untersuchungsziel erfordere solche Kombinationen.

Falls der Zustand des Patienten die Einnahme bzw. Verabreichung interferierender Arzneimittel erfordert, dann soll eine andere Untersuchung in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Es gibt Hinweise auf foetale Risiken, basierend auf Erfahrungen bei Menschen und Tieren, wobei die Risiken den möglichen klinischen Nutzen bei weitem übersteigen. Dieses Präparat ist während der Schwangerschaft und in der Stillzeit absolut kontraindiziert.

Vor der Verabreichung an gebärfähigen Frauen ist eine Schwangerschaft mit Sicherheit auszuschliessen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Auswirkung auf die aktive Teilnahme am Strassenverkehr und die Bedienung von Maschinen wurden bisher nicht beschrieben. Es liegen keine Studien vor.

Unerwünschte Wirkungen

- Es wurde von sehr seltenen allergischen Reaktionen und vasovagalen Wirkungen berichtet.
- Nach paravenöser Injektion wurden örtliche Strahlennekrosen beobachtet.

Überdosierung

Bei vorschriftsmässiger Anwendung ist nicht mit einer Überdosierung zu rechnen. Im Falle einer akzidentellen Überdosierung kann die Eliminierung des Tl-201-chlorid durch erzwungene Diurese mit häufiger Miktion sowie durch die schnellere Darmentleerung (durch Verabreichung von Laxantien) beschleunigt werden, da eine wesentliche Fraktion des Präparates durch die Fäzes eliminiert wird (Vgl. Rubrik „Pharmakokinetik“).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V09G X01

Physikalische Eigenschaften

Thallium Tl-201 ist ein Röntgenstrahlen ($68,90 - 83,04$ keV, 95 ± 9 %) und Gammastrahlen ($135,34 \pm 0,04$ keV, $2,6 \pm 0,2$ % und $167,43 \pm 0,07$ keV, $9,8 \pm 0,6$ %) emittierendes Cyclotron-Produkt, das durch Elektroneneinfang mit einer Halbwertszeit von $73,1 \pm 0,2$ Stunden zu Quecksilber Hg-201 zerfällt.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung verhalten sich Thallium(I)-Ionen in niedrigen Konzentrationen ähnlich wie Kaliumionen, d.h. sie reichern sich rasch in Geweben an, die eine hohe Kaliumkonzentration aufweisen.

Pharmakokinetik

Absorption, Bioverfügbarkeit

Nach intravenöser Verabreichung ist ²⁰¹ Thalliumchlorid vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Nach der intravenösen Injektion verlässt das monovalente Thallium-Ion schnell das vaskuläre Kompartiment und dringt in die Zellen ein, wobei es sich besonders in der quergestreiften Muskulatur, einschliesslich dem Herzmuskel, anreichert.

Die Thallium 201-Aufnahme ist abhängig von der Regionalperfusion und von der Extraktionswirksamkeit der Zellen.

Eine vorübergehende Speicherung findet deshalb auch in Organen mit einem grossen Blutpool und mit einer hohen metabolischen Aktivität, wie in der Schilddrüse und in der Leber, statt.

Der genaue Extraktionsablauf ist noch nicht geklärt, aber wahrscheinlich ist die Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe zumindest teilweise beteiligt.

Ausscheidung

80 % des Thalliums werden durch die Fäzes ausgeschieden, die restlichen 20 % durch den Urin.

Die Ganzkörper-Retentionskurve verläuft biexponentiell mit einer Halbwertszeit von 7 Tagen bei 63 % und von 28 Tagen bei 37 % der verabreichten Radioaktivität.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

In Myokard- und Muskelbereichen mit gestörter Durchblutung, Ischämie oder Infarkt und in Bereichen des Myokards, in welchem Muskelgewebe durch fibröses Gewebe ersetzt worden ist, wird Thallium-201 wenig oder gar nicht angereichert.

Präklinische Daten

Thallium ist eines der toxischsten chemischen Elemente mit einer Dosis letalis bei Menschen von ca. 500 mg. Toxikologiestudien mit intravenös verabreichten Thalliumsalzen bei Tieren zeigen eine Dosis letalis von 8-45 mg/kg Körpergewicht. Die bei Menschen für die Szintigraphie verwendeten Dosen sind zehntausend Mal geringer als diese toxischen Dosen. Studien bei Mäusen und Ratten zeigten eine hohe transplazentare Passage des Thalliums.

In niedrigen Dosierungen ergaben sich beim Tier keine reproduktions-toxischen Wirkungen. Studien zur mutagenen, karzinogenen oder onkogenen Wirkung von Tl-201-chlorid wurden bisher nicht durchgeführt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Keine bekannt. Jedoch soll der Lösung keine Arzneimittel beigemischt werden, ausser es sei für die Untersuchung absolut notwendig.

Haltbarkeit

Das Fläschchen mit der Thalliumchlorid ²⁰¹Tl-Injektionslösung darf nach dem Verfalldatum, das 14 Tage nach dem Herstellungsdatum des Produkts liegt, nicht mehr verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Das Produkt sollte in seiner Originalabfüllung hinter einer Abschirmung geeigneter Stärke bei Raumtemperatur (15 – 25°C) gelagert werden.

Nach der ersten Entnahme ist die verbleibende Injektionslösung, bei einer Temperatur von 2 bis 8°C aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

Hinweise zur Handhabung

Qualitätskontrolle

Die radiochemische Reinheit wird durch Elektrophorese auf Zellulosepolyacetat mit 0,05 M Natrium-EDTA als Elutionsmittel bestimmt. Nach 30 Minuten Wanderung wird die radioaktive Verteilung mit einem geeigneten Nachweisgerät bestimmt und jeder radioaktive Spot durch Vergleich mit dem Bezugsspot bestimmt. Spezifikationen: mindestens 95 % der Radioaktivität wandert zur Kathode.

Strahlenschutz

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die "Verordnung über den Strahlenschutz" geregelt. Die letzte Fassung ist zu berücksichtigen. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die aufgebrochenen und nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen, die mit diesen kontaminierten Gegenstände und die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden.

Zulassungsvermerk

53023 (Swissmedic)

Packungen

Klarsichtfläschchen mit 15 ml oder 30 ml. Jedes Fläschchen ist mit einem grauen Gummistopfen vom Typ Penicillin und einer Aluminiumkappe verschlossen. (A)

Hersteller

CIS bio international
F-91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
FRANKREICH

Zulassungsinhaberin

CBI Medical Products Vertriebs GmbH
Baar, CH

Stand der Information

Juli 2005