

Thallos chloride (TI-201) injection Curium

Zusammensetzung

Wirkstoffe

²⁰¹Thallium(I)chlorid (trägerfrei): 37 MBq zum Kalibrationszeitpunkt

Hilfsstoffe

Natrii chloridum, Natrii hydroxidum, Acidum hydrochloridum concentratum, Aqua ad iniectabilia
1 ml Lösung enthält 3.5 mg Natrium.

Spezifikationen

pH-Wert: 4.0 – 7.0

Spezifische Aktivität: > 18.5 GBq/mg

Radiochemische Reinheit: ≥ 95.0%

Radionuklidreinheit (bezogen auf die Aktivität des ²⁰¹Thallium):

zum Kalibrationszeitpunkt

²⁰¹Thallium: ≥ 97.0%

²⁰²Thallium: ≤ 2.0%

Kalibrationszeitpunkt: siehe Lieferschein und Fläschchenetikette

Verfallzeitpunkt: 1 Woche nach Kalibrationszeitpunkt, siehe Lieferschein und Fläschchenetikette

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Sterile, klare, farblose und endotoxinfreie Lösung zur intravenösen Injektion mit einer Aktivität von 37 MBq/ml zum Kalibrationszeitpunkt.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Myokard-Szintigraphie in Ruhe und unter Belastung zur Lokalisierung von Myokardbereichen mit verminderter oder fehlender Perfusion.

Dosierung/Anwendung

²⁰¹Thalliumchlorid ist zur einmaligen diagnostischen Anwendung bestimmt.

Dosierungsempfehlung

Erwachsene und Betagte: 0,7 – 1,1 MBq pro kg Körpergewicht durch intravenöse Injektion.

Für SPECT-Untersuchungen kann diese Dosis um 50% bis zu einer maximalen Aktivität von 110 MBq erhöht werden.

Die Paediatric Task Group der EANM empfiehlt, die an Kinder verabreichte Dosis als Bruchteil der Erwachsenenendosis bezogen auf das Körpergewicht nach folgender Tabelle zu berechnen:

3 kg = 0,1	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

Untersuchungsverfahren

Der Patient sollte 4 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

Die Szintigraphie wird mit einer Gammakamera durchgeführt, die vorzugsweise mit einem Kollimator für niedrige Energie mit hohem Auflösungsvermögen ausgestattet ist. Gemessen wird im 65 – 82 keV-Bereich. Die Injektion von ²⁰¹Thalliumchlorid kann in Ruhe oder während des Belastungstests erfolgen. Die ersten Szintigramme können wenige Minuten nach Injektion aufgenommen werden.

Aufnahmen, die zwischen 3 und 24 Stunden nach Verabreichung gewonnen wurden, stellen die Thallium-Redistribution dar. Um die Viabilität des Myokards zu untersuchen, kann anstelle der Redistributions-Untersuchung oder nach dieser eine zusätzliche Dosis von 40 MBq ²⁰¹Thalliumchlorid verabreicht werden.

Die Aufnahmen erfolgen aus mindestens 3 Positionen: von vorn (AP), aus der linken vorderen Schräge (LAO) und aus linksseitlicher Ansicht (LL). Gesundes Herzmuskelgewebe zeigt sich in der szintigraphischen Darstellung als ein aktives Areal, in dem Defekte als Ausfallgebiete (cold spots) imponieren.

Das normale Szintigramm in Ruhe zeigt vorwiegend die linksventrikuläre Wand. Der rechte Ventrikel ist gewöhnlich nicht sichtbar, ausgenommen bei Belastungstests oder bei bestehender rechtsventrikulärer Hypertrophie. Aufgrund der hohen Blut-Clearance des ²⁰¹Thallium zeigt sich der Hohlraum des Ventrikels als zentrales Gebiet verminderter Aktivität. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Bildqualität aufgrund diabetischer Myokardiopathie vermindert sein.

Zusätzliche diagnostische Informationen können durch EKG-Triggerung, Anwendung elektronischer Datenverarbeitung und Doppelisotopen-Untersuchungen gewonnen werden.

Wiederholung der Untersuchung

Eine Wiederholung der Untersuchung mit ²⁰¹Thalliumchlorid sollte frühestens 24 Stunden nach der ersten Verabreichung des Präparates in Erwägung gezogen werden.

Strahlenexposition

Die effektive Dosis für ²⁰¹Thallium(I)chlorid für die verabreichte Dosis von 78 MBq beträgt 18 mSv für einen Patienten von 70 kg Körpergewicht.

Strahlendosimetrie nach ICRP-Veröffentlichung Nr. 128 (Vol. 44 No. 2S, 2015):

Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (µGy/MBq)

Organ	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebenniere	57	70	100	150	270
Blasenwand	39	54	79	120	220
Knochenoberfläche	380	390	690	1200	1900
Gehirn	22	24	36	54	100
Brust	24	27	44	66	130
Gallenblasenwand	65	81	130	190	310
Magenwand	110	150	220	350	730
Dünndarm	140	180	310	500	940
Dickdarm	250	320	550	920	1800
Obere Dickdarmwand	180	230	390	640	1200
Untere Dickdarmwand	340	450	760	1300	2500
Herzwand	190	240	380	600	1100
Nieren	480	580	820	1200	2200
Leber	150	200	310	450	840
Lunge	110	160	230	360	690
Muskelgewebe	52	82	160	450	760
Oesophagus	36	42	60	90	160
Ovarien	120	120	290	490	1100
Pankreas	57	70	110	160	280
Knochenmark	110	130	220	450	1100
Haut	21	24	38	58	110
Milz	120	170	260	410	740
Hoden	180	410	3100	3600	4900
Schilddrüse	220	350	540	1200	2300

Uterus	50	62	99	150	270
Übrige Gewebe	54	82	160	340	550
Effektive Dosis (µSv/MBq)	140	200	560	790	1300

Effektive Dosis bezogen auf die Verunreinigungen (µSv/MBq)

²⁰⁰ Tl (t _{0,5} = 26,1h)	310	470	1200	1500	2300
²⁰² Tl (t _{0,5} = 12,23d)	810	1100	3100	4200	6500

Bei einer verabreichten Dosis von 78 MBq beträgt die Strahlendosis des Myokards (Zielorgan) 15000 µGy und die der kritischen Organe 27000 µGy (Colon descendens) und 38000 µGy (Nieren).

Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Während des Stillens
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Jede Anwendung von Radiopharmazeutika an Patienten liegt ausschliesslich in der Kompetenz und Verantwortung eines für den Umgang mit solchen Produkten qualifizierten Arztes. Eine Anwendung ist nur dann angezeigt, wenn der Nutzen einer solchen das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. In jedem Fall hat die Anwendung unter den Kautelen des Strahlenschutzes stattzufinden. Bei gebärfähigen Frauen ist eine mögliche Schwangerschaft auszuschliessen. Während und mindestens 30 Minuten nach den Untersuchungen mit ²⁰¹Thalliumchlorid muss eine dauernde klinische Überwachung des Patienten gegeben sein. Die Belastungstests dürfen nur unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes durchgeführt werden, und alle für die Behandlung von eventuellen kardiovaskulären oder anderen Notfällen (inkl. anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen) erforderlichen Materialien und Einrichtungen müssen verfügbar sein.

Die Verabreichung muss streng intravenös erfolgen, um lokale Ablagerung und Strahlenbelastung von ²⁰¹Thalliumchlorid zu vermeiden.

Die Lösung enthält 3.5 mg/ml Natrium. Je nach Zeitpunkt der Verabreichung der Injektion kann der Gehalt an Natrium, welcher dem Patienten verabreicht wird, in einigen Fällen 1 mmol (23 mg) übersteigen. Dies sollte bei Patienten, die sich natriumarm ernähren, berücksichtigt werden.

Interaktionen

- Direkte oder indirekte Beeinflussung der koronaren Durchblutung (Dipyridamol, Adenosin, Isoprenalin, Dobutamin, Nitrate).

- Interferenzen mit interventionellen Untersuchungen (Betablocker und Belastungstests, Methylxanthine {z.B. Theophyllin} und Dipyridamol).
- Veränderungen der Aufnahme von Thallium in die Zelle, obwohl hierfür keine endgültigen Daten vorliegen (Digitalis-Analoge oder Insulin sind als Beispiele genannt worden).

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Für radioaktive Isotope gibt es Hinweise auf foetale Risiken, beruhend auf Erfahrungen bei Menschen und Tieren, wobei die Risiken den möglichen klinischen Nutzen bei weitem überwiegen. Dieses Präparat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, und vor Beginn einer Untersuchung ist eine Schwangerschaft mit Sicherheit auszuschliessen. Andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine oder geringere ionisierenden Strahlen angewendet werden, sollten in Erwägung gezogen werden. Im Fall einer akzidentellen Verabreichung des Präparates während der Schwangerschaft, vor allem zu Beginn, muss die Patientin über die damit verbundenen Risiken aufgeklärt werden.

Stillzeit

Über die Milchgängigkeit von ²⁰¹Thalliumchlorid liegen keine Daten vor. Daher sollte eine Untersuchung mit diesem Präparat, wenn immer möglich nach dem Abstillen durchgeführt werden. Sollte eine Untersuchung bei einer stillenden Patientin zwingend erforderlich sein, muss abgestillt werden. Andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine oder geringere ionisierenden Strahlen angewendet werden, sollten in Erwägung gezogen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen bezüglich Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Es sind seltene Fälle allergischer und vasovagaler Reaktionen beschrieben worden. Von lokaler Strahlennekrose nach paravenöser Injektion ist berichtet worden. Durch Strahlenexposition mögliche unerwünschte Wirkungen: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Sonstige Hinweise» Abschnitt Strahlenschutzhinweis.

Übersicht über die betroffenen Organe und aufgetretenen unerwünschten Wirkungen

Organ	Unerwünschte Wirkungen
-------	------------------------

Herzerkrankungen	Änderungen im EKG, Hypotonie, Vasodilatationen, Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Exanthem, Pruritus, Urticaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme/Schwellungen (Gesicht, Nacken), anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Bei vorschriftsmässiger Anwendung des Präparates ist nicht mit einer Überdosierung zu rechnen. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung von $^{201}\text{Thalliumchlorid}$ sollte, wenn möglich, versucht werden, die Elimination der Radioaktivität durch eine forcierte Diurese und Laxantien zu beschleunigen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

V09GX01

Wirkungsmechanismus

Physikalische Eigenschaften

$^{201}\text{Thallium}$ ist ein im Zyklotron hergestelltes Radionuklid. Der Protonenbeschuss eines inaktiven Thallium-Targets führt durch eine (p,3n)-Reaktion zur Bildung von radioaktivem $^{201}\text{Blei}$, von dem $^{201}\text{Thallium}$ abgetrennt wird. Bei dem Bestrahlungsverfahren entstehen sowohl $^{200}\text{Blei}$ als auch $^{202\text{m}}\text{Blei}$, die in $^{200}\text{Thallium}$ ($t_{0,5}$ 26,1 h) und $^{202}\text{Thallium}$ ($t_{0,5}$ 288 h) zerfallen. $^{201}\text{Thallium}$ zerfällt durch Elektroneneinfang in $^{201}\text{Quecksilber}$ unter Aussendung von Gammastrahlung der Energie 135 bis 167 keV (14 %) und Röntgenstrahlung im 65 - 82 keV-Bereich (48 %).

Physikalische Halbwertszeit ^{201}Tl : 73,1 Stunden

$^{201}\text{Thallium}$ Zerfall ($t_{0,5}$ 73,1 h):

Zeitraum vor		Zeitraum nach	
Kalibrationszeitpunkt		Kalibrationszeitpunkt	
<u>Tage</u>	<u>Faktor</u>	<u>Tage</u>	<u>Faktor</u>
3,0	1,978	0,5	0,893
2,5	1,765	1,0	0,797
2,0	1,576	1,5	0,712
1,5	1,406	2,0	0,635
1,0	1,255	2,5	0,567
0,5	1,120	3,0	0,506
		4,0	0,403
		5,0	0,321
		6,0	0,256
		7,0	0,204

Pharmakodynamik

Bei den zur Szintigraphie verabreichten Dosierungen sind keine pharmakodynamischen Wirkungen zu erwarten.

Klinische Wirksamkeit

Nicht zutreffend.

Weitere Informationen

Diagnostische Eigenschaften und Wirkungen

Nach intravenöser Injektion verhalten sich die Thallium(I)-Ionen in niedrigen Konzentrationen ähnlich wie die Kalium-Ionen. Thallium wird schnell aus dem Blut eliminiert und von den normal funktionsfähigen Zellen des Herzmuskels zu einem höheren Grad als im Umgebungsgewebe aufgenommen.

Im gesunden Herzmuskel wird das Maximum der Aufnahme etwa 10 Minuten nach der Injektion erreicht. In Myokardbereichen mit beeinträchtigter Durchblutung, Ischämie oder Infarkt und in Bereichen, wo Myokardgewebe von fibrösem Gewebe ersetzt worden ist, wird $^{201}\text{Thallium}$ wenig oder gar nicht gespeichert.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Verabreichung von $^{201}\text{Thalliumchlorid}$ wird Thallium rasch zu ca. 90 % aus dem Blut entfernt. Die relative Aufnahme in Geweben hängt von der regionalen Durchblutung und von der zellulären Extraktionsfähigkeit verschiedener Organe ab. Die myokardiale Extraktionsfraktion von $^{201}\text{Thallium}$ beträgt unmittelbar nach intravenöser Verabreichung ca. 85 % und die höchste myokardiale Aktivität beträgt 4 – 5 % der verabreichten Dosis, relativ unverändert über einen Zeitraum von 20 – 25 min. Der exakte zelluläre Aufnahmemechanismus ist noch ungewiss, jedoch ist vermutlich die Natrium/Kalium-ATPase-Pumpe zumindest teilweise daran beteiligt. Die Aufnahme in die Muskulatur hängt von deren Aktivität ab und erhöht sich im Vergleich zur Aufnahme in den Skelettmuskel in Ruhe um das 2-3fache während Belastung (dadurch ergibt sich eine verminderte Aufnahme in andere Organe).

Thallium wird hauptsächlich über die Faeces (80 %) und den Urin (20 %) ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit beträgt ca. 60 h und die biologische Halbwertszeit ungefähr 10 Tage.

Absorption

Siehe unter Pharmakokinetik.

Distribution

Siehe unter Pharmakokinetik.

Metabolismus

Nicht zutreffend.

Elimination

Siehe unter Pharmakokinetik.

Präklinische Daten

Toxikologische Untersuchungen mit intravenös verabreichten Thalliumsalzen am Tier ergaben tödliche Dosen zwischen 8 und 45 mg/kg Körpergewicht. Die Dosen, die beim Menschen zur Szintigraphie appliziert werden, sind etwa 10'000 Mal kleiner als diese toxischen Dosen.

Untersuchungen an Maus und Ratte zeigten einen erheblichen Durchtritt von Thallium durch die Plazenta.

Daten zum mutagenen, kanzerogenen und reproduktions-toxischen Potential von $^{201}\text{Thalliumchlorid}$ sind bisher nicht verfügbar, die potentiellen Gefahren der Strahlung sind jedoch bekannt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf Thallous chloride (TI-201) injection Curium nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, ausser es ist für die Diagnose unbedingt erforderlich.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Thallous chloride (TI-201) injection Curium verfällt 1 Woche nach dem Kalibrationszeitpunkt.

Besondere Lagerungshinweise

Das Präparat kann bei Raumtemperatur (15 – 25°C) hinter einer geeigneten Abschirmung gelagert werden, und zwar entweder in seinem ursprünglichen Bleiabschirmbehälter oder in einer Abschirmung angemessener Stärke.

Hinweise für die Handhabung

Patientenvorbereitung

Der Patient sollte 4 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

Gesetzliche Bestimmungen

Abfallbeseitigung

Die von den Patienten ausgeschiedene Radioaktivität erfordert geeignete Vorsichtsmassnahmen, um jegliche Kontaminierung zu vermeiden. Die Kennzeichnungsetiketten sind vor der Entsorgung zu entfernen. Die Entsorgung von Abfall muss gemäss den nationalen Vorschriften erfolgen.

Strahlenschutzhinweis

Die Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen ist in der Schweiz durch die Strahlenschutzverordnung gesetzlich geregelt. Entsprechend ist für die Anwendung von Radiopharmaka nur autorisiert, wer über die erforderliche Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheit verfügt.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie bei der Beseitigung radioaktiven Abfalls sind die Schutzvorkehrungen der obenerwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Bestrahlung von Patienten und Personal zu vermeiden.

Zulassungsnummer

44065 (Swissmedic)

Packungen

Thallous chloride (TI-201) injection ist lieferbar in Fläschchen mit einer Aktivität von 85 MBq in 2,3 ml, 213 MBq in 5,8 ml oder 370 MBq in 10,0 ml zum Kalibrationszeitpunkt. (A)

Zulassungsinhaberin

b.e.imaging AG, Schwyz

Herstellerin

Curium Netherlands B.V., Petten (NL)

Stand der Information

September 2021

Thallos chloride (Tl-201) injection Curium

Composition

Principes actifs

Chlorure de ²⁰¹Thallium(I) (sans entraîneur isotopique): 37 MBq à la date de calibration

Excipients

Natrii chloridum, Natrii hydroxidum, Acidum hydrochloridum concentratum, Aqua ad iniectabilia
1ml de solution contient 3.5 mg de sodium.

Spécifications

pH: 4.0 – 7.0

Activité spécifique: > 18.5 GBq/mg

Pureté radiochimique: ≥ 95.0%

Pureté du radionucléide (rapportée à l'activité du ²⁰¹Thallium):
à la date de calibration

²⁰¹Thallium: ≥ 97.0%

²⁰²Thallium: ≤ 2.0%

Date de calibration: cf. note de livraison / étiquettes

Date de péremption: 1 semaine après la date de calibration; cf. note de livraison /étiquettes
d'emballage

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution stérile, claire, incolore, exempte d'endotoxines pour injection intraveineuse avec une activité de 37 MBq/ml à la date de calibration.

Indications/Possibilités d'emploi

Scintigraphie du myocarde au repos et à l'effort, destinée à la localisation des régions du myocarde avec diminution ou absence de perfusion.

Posologie/Mode d'emploi

Le chlorure de $^{201}\text{Thallium}$ est destiné à une utilisation diagnostique unique.

Recommandations posologiques

Adultes et personnes alitées: 0,7 – 1,1 MBq par kg de poids corporel par injection intraveineuse

Pour les examens au SPECT, cette dose peut être augmentée de 50% jusqu'à atteindre une activité maximale de 110 MBq.

La task-force pédiatrique de l'EANM recommande que la dose administrée aux enfants est calculée en tant que fraction de la dose pour adultes rapportée au poids corporel d'après le tableau suivant:

3 kg = 0,1	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

Technique d'examen

Le patient ne devrait absorber aucune nourriture 4 heures avant l'examen.

La scintigraphie est effectuée à l'aide d'une gamma-caméra, de préférence avec un collimateur pour basses énergies à haute résolution. Le domaine mesuré est de l'ordre de 65 - 82 keV.

L'injection de chlorure de $^{201}\text{Thallium}$ peut être effectuée au repos ou pendant une épreuve d'effort.

Les premières épreuves d'effort peuvent avoir lieu quelques minutes après l'injection.

Les images obtenues entre 3 et 24 heures après administration représentent la redistribution du Thallium. Afin d'étudier la viabilité du myocarde on peut, en lieu et place de l'étude de distribution ou bien après celle-ci, administrer une dose supplémentaire de 40 MBq de chlorure de $^{201}\text{Thallium}$.

Les images sont prises à partir d'au moins 3 positions: antérieure (AP), latérale antérieure oblique (LAO) et latérale gauche (LL). Le tissu myocardique sain est visible sur la scintigraphie sous la forme d'une zone active dans laquelle des zones vides représentent des régions inactives (cold spots).

Une scintigraphie normale au repos montre surtout la paroi ventriculaire gauche. Le ventricule droit, d'habitude, n'est pas visible sauf lors de test d'effort ou en cas d'hypertrophie ventriculaire droite. La clearance sanguine élevée du $^{201}\text{Thallium}$ montre la cavité du ventricule comme une région centrale d'activité réduite.

Chez les patients diabétiques la cardiomyopathie peut altérer la qualité des images.

Les renseignements diagnostiques supplémentaires peuvent être obtenus par utilisation d'ECG, de traitement électronique des données et par examen à doubles isotopes.

Répétition de l'examen

On peut envisager de répéter l'examen avec chlorure de ²⁰¹Thallium 24 heures au plus tôt après la première administration de la préparation.

Exposition aux rayonnements

La dose effective pour le chlorure de ²⁰¹Thallium (I), pour une dose administrée de 78 MBq, est de 18 mSv pour un patient de 70 kg PC.

Dosimétrie selon publication ICRP No. 128 (Vol. 44 No. 2S, 2015):

Dose absorbée par unité (μGy/MBq) d'activité administrée

Organe cible	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	57	70	100	150	270
Paroi de la vessie	39	54	79	120	220
Surface osseuse	380	390	690	1200	1900
Cerveau	22	24	36	54	100
Sein	24	27	44	66	130
Paroi de la vésicule biliaire	65	81	130	190	310
Paroi stomacale	110	150	220	350	730
Intestin grêle	140	180	310	500	940
Côlon	250	320	550	920	1800
Intestin gros supérieur	180	230	390	640	1200
Intestin gros inférieur	340	450	760	1300	2500
Paroi cardiaque	190	240	380	600	1100
Reins	480	580	820	1200	2200
Foie	150	200	310	450	840
Poumon	110	160	230	360	690
Muscles	52	82	160	450	760
Œsophage	36	42	60	90	160
Ovaires	120	120	290	490	1100
Pancréas	57	70	110	160	280
Moelle rouge	110	130	220	450	1100
Peau	21	24	38	58	110
Rate	120	170	260	410	740
Testicules	180	410	3100	3600	4900
Glande thyroïde	220	350	540	1200	2300

Utérus	50	62	99	150	270
Autres tissus	54	82	160	340	550
Dose effective ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	140	200	560	790	1300

La dose effective par rapport aux impuretés ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)

^{200}Tl ($t_{0,5} = 26,1\text{h}$)	310	470	1200	1500	2300
^{202}Tl ($t_{0,5} = 12,23\text{d}$)	810	1100	3100	4200	6500

Pour une dose administrée de 78 MBq, la dose absorbée du myocarde (organe cible) est de 15000 μGy et celle des organes critiques de 27000 μGy (côlon descendant) et 38000 μGy (reins).

Contre-indications

- Grossesse
- Pendant l'allaitement
- Hypersensitivité connue envers le principe actif

Mises en garde et précautions

Toute utilisation de produits radiopharmaceutiques chez des patients est de la compétence et de la responsabilité exclusive d'un médecin qualifié dans la manipulation de ces produits. L'utilisation n'est indiquée que si ses bénéfices dépassent les risques associés à une exposition aux irradiations. Dans tous les cas, l'administration doit avoir lieu en respectant les règles de la radioprotection. Chez les femmes en âge de procréer il faut exclure une grossesse possible.

Pendant et au moins 30 minutes après les examens au chlorure de $^{201}\text{Thallium}$, une surveillance clinique étroite et constante du patient est indiquée. Les tests d'effort ne doivent être effectués que sous la vigilance d'un médecin qualifié, et tous les médicaments et dispositifs nécessaires au traitement d'une urgence cardiaque ou autre (incl. des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes) doivent être à proximité.

L'administration doit être effectuée par voie intraveineuse stricte, afin d'éviter tout dépôt local et toute irradiation inutile due au chlorure de $^{201}\text{Thallium}$.

La solution contient 3,5 mg/ml de sodium. La teneur en sodium administré au patient peut donc être supérieure à 1 mmol (23 mg) dans certains cas. La teneur varie en fonction du moment de l'injection. Il faut en tenir compte chez des patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Interactions

- Influence directe ou indirecte sur la perfusion coronaire (dipyridamole, adénosine, isoprénaline, dobutamine, nitrates).
- Interférences avec des examens interventionnels (bêtabloquants et tests d'effort, méthylxanthines {par ex. théophylline} et dipyridamole).
- Modification du captage de Thallium par les cellules, bien que l'on ne dispose d'aucune donnée concluante (les analogues de la digitale ou l'insuline ont été cités comme exemples).

Grossesse, Allaitement

Grossesse

En ce qui concerne les isotopes radioactifs, certains indices, reposant sur les expériences récoltées chez l'animal et l'être humain, suggèrent des risques pour le fœtus, les risques dépassant de loin les bénéfices éventuels. Ce produit est contre-indiqué au cours de la grossesse et, avant le début de l'examen, il convient d'exclure avec certitude toute possibilité de grossesse. D'autres méthodes d'investigation ne recourant pas ou moins aux rayonnements ionisants devraient être envisagées. En cas d'administration accidentelle du produit pendant la grossesse, en particulier au début, la patiente doit être instruite des risques associés.

Allaitement

On ne dispose pas de données concernant le passage du chlorure de ²⁰¹Thallium dans le lait maternel. Pour cette raison, un examen avec ce produit ne devrait être effectué, dans la mesure du possible, qu'après le sevrage. Si cet examen était absolument nécessaire chez une femme qui allaite, il faudrait procéder à une interruption de l'allaitement.

D'autres méthodes d'investigation ne recourant pas ou moins aux rayonnements ionisants devraient être envisagées.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

On ne dispose pas d'études si l'administration de chlorure de ²⁰¹Thallium laisse attendre une diminution de la capacité à conduire ou à se servir de machines.

Effets indésirables

On a décrit des cas de réactions allergiques et de réactions vaso-vagales. On a également rapporté des cas de nécrose actinique après injection paraveineuse.

Effets indésirables possibles dus à l'exposition aux radiations: cf. « Mises en garde et précautions » et « Remarques particulières » section Mise en garde de radioprotection.

Aperçu des organes concernés et des effets indésirables apparus

Organe	Effets indésirables
Affections cardiaques	Changements de l'ECG, hypotension, vasodilatation, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Exanthème, prurit, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedèmes/tuméfactions (visage, cou), réponses anaphylactiques et anaphylactoïdes

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Lorsque le produit est utilisé conformément aux prescriptions d'utilisation, aucun surdosage n'est à craindre. En cas de surdosage accidentel de chlorure de $^{201}\text{Thallium}$, il est recommandé d'accélérer l'élimination de la radioactivité, dans la mesure du possible, par une diurèse forcée et des laxatifs.

Propriétés/Effets

Code ATC

V09GX01

Mécanisme d'action

Caractéristiques physiques

$^{201}\text{Thallium}$ est un radionucléide produit en cyclotron. Le bombardement de protons sur une cible de Thallium inactif entraîne, via une réaction (p,3n) la formation de $^{201}\text{Plomb}$ radioactif, dont le $^{201}\text{Thallium}$ peut être séparé.

Le processus d'irradiation produit aussi bien du $^{200}\text{Plomb}$ que du $^{202\text{m}}\text{Plomb}$, qui se désintègre en $^{200}\text{Thallium}$ ($t_{0,5}$ 26,1 h) et $^{202}\text{Thallium}$ ($t_{0,5}$ 288 h).

La demi-vie du $^{201}\text{Thallium}$ est de 73,1 h. Il se désintègre par capture électronique en $^{201}\text{Mercure}$ en émettant des rayons gamma d'une énergie de 135 à 167 keV (14 %) et des rayons X dans le domaine de 65-82 keV (48 %).

Désintégration du $^{201}\text{Thallium}$ ($t_{0,5}$ 73,1 h)

Durée avant		Durée après	
la date de calibration		la date de calibration	
<u>Jours</u>	<u>Facteur</u>	<u>Jours</u>	<u>Facteur</u>
3,0	1,978	0,5	0,893
2,5	1,765	1,0	0,797
2,0	1,576	1,5	0,712
1,5	1,406	2,0	0,635
1,0	1,255	2,5	0,567
0,5	1,120	3,0	0,506
		4,0	0,403
		5,0	0,321
		6,0	0,256
		7,0	0,204

Pharmacodynamique

Aucun effet pharmacologique n'est à attendre dans les quantités utilisées pour l'examen scintigraphique.

Efficacité clinique

Pas applicable.

Informations complémentaires

Propriétés et caractéristiques diagnostiques

Après injection intraveineuse, les ions thallium (I) à basse concentration se comportent comme des ions potassium. Le thallium est rapidement éliminé du sang et capté par les cellules fonctionnelles normales du muscle cardiaque à un taux plus élevé que le tissu environnant.

Dans le muscle cardiaque sain, le taux de captation maximal est atteint environ 10 minutes après injection. Les régions du myocarde montrant des zones de perfusion diminuées, une ischémie ou un

infarctus ainsi que les zones où le myocarde est remplacé par du tissu fibreux ne captent guère, ou pas du tout, le ²⁰¹thallium.

Pharmacocinétique

Après administration intraveineuse de chlorure de ²⁰¹Thallium, le Thallium est rapidement éliminé du sang, et ce à env. 90 %. La captation relative par les tissus dépend de la perfusion régionale et de la capacité d'extraction cellulaire des différents organes. La fraction d'extraction myocardique du ²⁰¹Thallium, immédiatement après administration intraveineuse, est d'env. 85 % et l'activité myocardique maximale est de 4 – 5 % de la dose administrée, restant relativement inchangée sur un intervalle de 20 – 25 min.

Le mécanisme de captage cellulaire précis reste peu clair, mais on suppose que la pompe Na⁺/K⁺-ATPase y participe, du moins en partie. La captation par la musculature dépend de son activité et augmente à l'effort, par rapport à la captation d'un muscle strié au repos, d'environ 2 - 3 fois (il s'ensuit une diminution de la captation par les autres organes).

Le Thallium est éliminé principalement par les selles (80 %) et l'urine (20 %). La demi-vie effective est d'env. 60 h et la demi-vie biologique d'approximativement 10 jours.

Absorption

Voir les informations sous Pharmacocinétique.

Distribution

Voir les informations sous Pharmacocinétique.

Métabolisme

Pas applicable.

Elimination

Voir les informations sous Pharmacocinétique.

Données précliniques

Les études toxicologiques chez l'animal avec des sels de Thallium administrés par voie intraveineuse ont montré que les doses mortelles sont comprises entre 8 et 45 mg/kg de poids corporel. Les doses appliquées pour scintigraphie chez l'homme sont d'environ 10'000 fois inférieures à ces doses toxiques. Les études chez le rat et la souris ont montré un passage considérable du Thallium à travers le placenta.

Les données concernant le potentiel mutagène, cancérigène et sur la toxicité de la reproduction du chlorure de ²⁰¹Thallium ne sont pas disponibles à ce jour, bien que les risques potentiels des radiations soient connus.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune étude de compatibilité n'ayant été effectuée, Thallous chloride (TI-201) injection Curium ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, excepté qu'il serait nécessaire pour la diagnose.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Thallous chloride (TI-201) injection Curium peut être utilisé jusqu'à 1 semaine après la date de calibration.

Remarques particulières concernant le stockage

Le produit devrait être conservé à température ambiante (15 - 25°C) derrière un blindage adéquat, soit dans son conteneur en plomb original, soit dans un conteneur blindé d'épaisseur adéquate.

Remarques concernant la manipulation

Préparation du patient

Le patient ne devrait absorber aucune nourriture 4 heures avant l'examen.

Dispositions légales

Élimination des déchets

La radioactivité excrétée par les patients nécessite des mesures de précautions adéquates, afin d'éviter toute contamination.

Les étiquettes caractéristiques doivent être enlevées avant élimination des déchets. L'élimination doit cependant avoir lieu conformément aux prescriptions nationales en vigueur.

Mise en garde de radioprotection

L'utilisation de substances radioactives chez l'être humain est régie en Suisse par l'Ordonnance fédérale sur la protection des radiations. De même, l'utilisation de produits radiopharmaceutiques n'est autorisée que par des personnes disposant d'une autorisation délivrée par l'Office fédéral de la santé.

La manipulation de substances radioactives et l'élimination de déchets radioactifs doivent respecter les dispositions de protection de cette ordonnance. Toute irradiation inutile des patients et du personnel doit être évitée

Numéro d'autorisation

44065 (Swissmedic)

Présentation

Thallous chloride (TI-201) injection est livrable en flacons contenant une activité de 85 MBq en 2,3 ml, 213 MBq en 5,8 ml ou 370 MBq en 10,0 ml à la date de calibration. (A)

Titulaire de l'autorisation

b.e.imaging AG, Schwyz

Fabricant

Curium Netherlands B.V., Petten (NL)

Mise à jour de l'information

Septembre 2021