

SOLUTION INJECTABLE DECHLORURE DE THALLIUM [²⁰¹Tl]

TL-201-S-1

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

Chlorure de thallium [²⁰¹Tl], CIS bio international, solution pour injection.
Référence : TL-201-S-1

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution injectable de chlorure de thallium [²⁰¹Tl] est une solution isotonique stérile.
La radioactivité spécifique est supérieure ou égale à 3,7 MBq/μg de thallium.

Chlorure thalleux [²⁰¹ Tl]	:	37 MBq/ml (à la date de calibration)
Chlorure de sodium	:	q.s.p. isotonicité
Eau pour préparations injectables	:	q.s.p. 1 mL

Ne contient pas de conservateur antimicrobien.

Le thallium-201 décroît en mercure-201 par capture électronique avec une demi-vie de 3,0408 ± 0,04 jours.

Les radiations caractéristiques du thallium-201 sont les suivantes :

TYPE DE RADIATION	ENERGIE (keV)
X	69
	83
γ	135
	166
	167

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications diagnostiques

- Scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire.
- Scintigraphie des muscles squelettiques pour l'évaluation des troubles de perfusion en cas d'artériopathie des membres.
- Scintigraphie des glandes parathyroïdes.
- Visualisation de tumeurs fixant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, les tumeurs thyroïdiennes ainsi que leurs métastases.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte et la personne âgée, injection par voie intraveineuse de 0,74 à 1,11 MBq de chlorure de thallium-201 par kilogramme de masse corporelle. Pour la tomoscintigraphie, cette activité peut être accrue de 50 pour cent jusqu'à une activité maximale de 110 MBq.

a) Scintigraphie du myocarde :

Il est recommandé d'être à jeun depuis au moins 4 heures avant l'examen.

L'injection de chlorure de thallium-201 peut être faite soit au repos, soit au cours d'une épreuve d'effort, d'une épreuve similaire comme l'électro-stimulation, ou d'une stimulation pharmacologique.

Les premières images peuvent être acquises quelques minutes après l'injection.

La redistribution du thallium peut être étudiée par de nouvelles images acquises entre 3 et 24 heures après l'injection. Dans certains cas, à la place de l'étude de redistribution (ou après celle-ci), la viabilité du myocarde peut être étudiée après une seconde injection de 37 MBq de thallium-201.

b) Indications autres que myocardiques :

L'acquisition des images peut commencer pendant ou quelques minutes après l'injection ("images de débit") et/ou plus tard ("images de fixation cellulaire").

4.3. Contre-indications

- Grossesse
- Allaitement
- Enfants âgés de moins de 18 ans. Chez le jeune enfant, les traceurs de perfusion myocardique marqués au technétium-99m doivent être utilisés, la dose délivrée étant plus faible.
- Contre-indications des épreuves d'effort ou de stimulation pharmacologique
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Bénéfice individuel / justification des risques

Chez chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Il est généralement impossible de différencier un infarctus du myocarde récent d'un ancien ou de différencier exactement un infarctus du myocarde récent d'une ischémie.

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations ionisantes.

La pose d'un cathéter souple est recommandée pendant la durée complète de l'examen.

Une stricte surveillance cardiologique et la présence de tout le matériel nécessaire en cas d'urgence sont indispensables lors de la réalisation d'épreuves : effort, stimulation pharmacologique ou électrique.

L'injection périveineuse doit être évitée à cause des risques de nécrose locale des tissus. L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation due à l'extravasation locale de Chlorure de thallium [^{201}TI]. Dans le cadre d'une injection périveineuse, l'injection doit être immédiatement arrêtée, le site d'injection doit être refroidi et laissé au repos en position surélevée. Si une nécrose par irradiation survient, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certains médicaments peuvent modifier les résultats de la scintigraphie du myocarde au thallium-201.

Trois types d'interactions peuvent être impliqués :

- Action directe ou indirecte sur la circulation coronaire (dipyridamole, adénosine, isoprénaline, dobutamine, dérivés nitrés...)
- Perturbation des épreuves de stimulation (bêta-bloquants et épreuve d'effort, méthyl-xanthines (théophylline) et dipyridamole...)
- Modifications de la fixation du thallium, bien qu'aucune donnée précise ne soit disponible les digitaliques et l'insuline ont été cités.

Les glucosides digitaliques, les bêta-bloquants et les méthylxanthines comme la théophylline entraînent une diminution de la fixation du thallium [^{201}Tl] par le myocarde. Les dérivés nitrés, le dipyridamole, l'insuline, l'atropine et le calcium entraînent une augmentation de la fixation du thallium [^{201}Tl].

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du chlorure de thallium [^{201}Tl] pendant la grossesse. En raison des fortes doses de radiations absorbées par l'utérus, l'injection de chlorure de thallium [^{201}Tl] est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Le chlorure de thallium [^{201}Tl] est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer dans le cas contraire que le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié compte tenu de l'éventuel passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration en est indispensable, l'allaitement doit être arrêté.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

L'information relative aux effets indésirables est disponible à partir de notifications spontanées. Les rapports décrivent la survenue de réactions anaphylactoides, vasovagales et au point d'injection légères à modérées qui se sont résolues avec ou sans traitement symptomatique.

Il a été rapporté que l'injection péri-veineuse pouvait induire une nécrose locale par irradiation.

Symptômes classés par systèmes d'organes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) ; Très rare ($< 1/10,000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée* : réactions anaphylactiques (par exemple laryngospasme, pharyngite, œdème laryngé, dyspnée, éruption pustuleuse, éruption érythémateuse, hypersensibilité, douleur de peau, douleur de la face, œdème de la langue, œdème de la face, œdème, conjonctivite, trouble lacrymal, érythème, prurit, rash, urticaire, bouffée congestive, hyperhidrose, toux)

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée* : présyncope (par exemple syncope, sensation vertigineuse, bradycardie, hypotension, tremblement, céphalée, pâleur)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée* : réaction au site de l'injection

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée* : nécrose provoquée par la radiation après injection périverneuse.

*Effets indésirables provenant des notifications spontanées

Le chlorure de thallium [^{201}Tl] est souvent associé à une épreuve d'effort. Le stress cardiaque est provoqué par un exercice ergométrique ou par l'utilisation d'une médication appropriée. Des effets indésirables peuvent être ressentis à la suite d'un stress cardiaque. Selon la méthode utilisée pour induire le stress, ces effets indésirables incluent des symptômes cardiovasculaires tels que des palpitations, des anomalies de l'ECG, une arythmie, une douleur thoracique, un essoufflement et à terme un infarctus du myocarde. D'autres symptômes liés au stress provoqué sont l'hypertension ou l'hypotension, les frissons, la dysgueusie, les nausées, les vomissements et une fatigue généralisée ou un malaise.

L'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 15,4 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 110 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

Le risque de surdosage est lié à une exposition accidentelle à de fortes radiations ionisantes. En cas d'administration d'une activité excessive de chlorure de thallium-201, la dose absorbée délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes et en accélérant le transit gastro-intestinal. L'absorption gastro-intestinale de chlorure de thallium [^{201}Tl] peut être évitée par l'administration de l'antidote d'hexacyanoferrate (II) ferrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Produit radiopharmaceutique à usage diagnostique
(V : Divers)

Aux concentrations utilisées pour les examens de diagnostic, le chlorure de thallium-201 ne semble pas avoir d'effet pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse, le thallium est rapidement éliminé du compartiment vasculaire (environ 90 % au premier passage). La fixation dépend de la perfusion régionale et de la capture cellulaire par les différents organes. La fraction d'extraction myocardique du thallium-201 est d'environ 85 % au premier passage. L'activité myocardique atteint au maximum 4 à 5 % de l'activité injectée, et reste relativement constante pendant 20 à 25 minutes. Le mécanisme de capture cellulaire reste controversé, mais implique probablement, au moins en partie, la pompe sodium-potassium. La fixation par le muscle dépend de la puissance développée : ainsi, comparée à sa valeur au repos, la fixation par le muscle squelettique et le myocarde est multipliée par 2 à 3 à l'effort, entraînant une réduction de la fixation dans les autres organes.

Le thallium est principalement éliminé dans les fèces (80 %) et dans l'urine (20 %). La demi-vie effective est de 60 heures, la demi-vie biologique est d'environ 10 jours.

5.3. Données de sécurité précliniques

Le thallium est l'un des éléments chimiques les plus toxiques avec une dose létale pour l'homme d'environ 500 mg. Chez l'animal, après injection intraveineuse, les doses létales des sels de thallium sont comprises entre 8 et 45 mg/kg de masse corporelle. Les quantités utilisées chez l'homme pour les examens scintigraphiques sont 10 000 fois plus faibles. Les études chez la souris et le rat ont mis en évidence un très important passage transplacentaire du thallium.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.2. Durée de conservation

14 jours à compter de la date de fabrication.

Le produit ne contient aucun agent conservateur.

En cas de multiple prélèvements, il est recommandé de limiter l'utilisation d'un même flacon à une seule journée.

6.3. Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé à une température comprise entre 15 et 25°C dans son conditionnement d'origine.

Après le premier prélèvement, le produit doit être conservé à une température comprise entre 2° et 8°C.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.4. Nature et contenance du récipient

Flacon de 15 ml en verre étiré, incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon de caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Respecter les précautions usuelles concernant la stérilité et la radioprotection.

Le flacon doit être conservé à l'intérieur de sa protection plombée.

Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles à usage unique.

Après le premier prélèvement, la solution injectable de chlorure de thallium [^{201}Tl] restant doit être conservée à une température comprise entre 2 et 8°C et doit être utilisée dans les 24 heures.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, les expectorations. Par conséquent il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

2001077179

8. CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE

Prescription réservée à l'usage hospitalier.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CIS bio international
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
France

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

05/2021

11. DOSIMETRIE

Selon les publications de la CIPR 106, (Commission International pour la Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

Dose absorbée par unité d'activité administrée (patient au repos) (mGy/MBq)

Organe	Adulte
Surrénales	0,057
Vessie	0,039
Surfaces osseuses	0,38
Cerveau	0,022
Seins	0,024
Vésicule biliaire	0,065
Tractus gastro-intestinal	
Estomac	0,11
Intestin grêle	0,14
Côlon	0,25
Paroi du côlon ascendant	0,18
Paroi du côlon descendant	0,34
Coeur	0,19
Reins	0,48
Foie	0,15
Poumons	0,11
Muscles	0,052
Oesophage	0,036
Ovaires	0,12
Pancréas	0,057
Moelle osseuse	0,11
Peau	0,021
Rate	0,12
Testicules	0,18
Thymus	0,036
Thyroïde	0,22
Utérus	0,050
Autres tissus	0,054
DOSE EFFICACE (mSv/MBq)	0,14

Pour le chlorure de thallium [^{201}Tl], l'équivalent de dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 110 MBq est d'environ 15,4 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité de 110 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (le myocarde) est de 20,9 mGy et les doses de radiations délivrées aux organes critiques, reins et la paroi du côlon descendant, sont respectivement de 52,8mGy et de 37,4 mGy.

Selon les publications de la CIPR 53, (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) :

**Impuretés : Equivalent de dose efficace
(mSv/MBq d'impureté)**

^{200}Tl (26,1 h)	0,31
^{202}Tl (12,23 j)	0,81