

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international 37 MBq/mL solution injectable
Référence : TL-201-S-1

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 37 MBq de chlorure de thallium (^{201}Tl) à la date et heure de calibration.

La radioactivité spécifique est supérieure ou égale à 3,7 MBq/ μg de thallium.

L'activité par flacon varie de 37 à 555 MBq à la date et heure de calibration.

Le thallium (^{201}Tl) décroît en mercure (^{201}Hg) par capture électronique avec une demi-vie de 3,04 jours.

Les énergies des principaux photons gamma sont de 167 keV (10 %) et de 135 keV (2,6 %).
Les énergies des rayonnements X sont de 69 keV à 83 keV.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international contient 3,3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore, de pH compris entre 4.0 et 7.0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international est indiqué chez l'adulte pour :

- Scintigraphie du myocarde pour l'évaluation de la perfusion coronarienne et de la qualité des cellules : cardiopathie ischémique, cardiomyopathies, myocardites, contusion du myocarde et lésions cardiaques secondaires.
- Scintigraphie des muscles : circulation sanguine dans la masse musculaire lors de troubles vasculaires périphériques.
- Scintigraphie des glandes parathyroïdes.
- Visualisation de tumeurs captant le thallium dans différents organes, particulièrement les tumeurs cérébrales, les tumeurs thyroïdiennes et les métastases.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

L'activité recommandée est comprise entre 50 et 80 MBq pour un patient de poids moyen (70 kg), administrée par voie intraveineuse lors d'un test d'effort ou au repos. Pour l'imagerie SPECT, cette activité peut être accrue de 50 % jusqu'à une activité maximale de 110 MBq. Une injection supplémentaire de 40 MBq au repos peut être considérée après une première injection au cours d'un test d'effort (réinjection).

Population pédiatrique

Le Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale/hépatique

L'activité à administrer doit être déterminée avec soin, l'exposition aux radiations pouvant être accrue chez ces patients.

Mode d'administration

Pour usage multidose.

Administration par voie intraveineuse.

La pose d'un cathéter intraveineux souple est recommandée pendant toute la durée de l'examen. L'injection doit être suivie d'un lavage du cathéter avec une solution saline avant son retrait.

Pour la scintigraphie du myocarde : le chlorure de thallium (^{201}Tl) peut être injecté au repos ou au cours d'un test interventionnel (par ex. test d'effort classique ou stimulation pharmacologique).

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

a) Scintigraphie du myocarde :

L'acquisition des images peut être effectuée 5 à 10 minutes après l'injection par acquisition TEMP synchronisée ou non-synchronisée.

La redistribution du thallium peut être étudiée par de nouvelles images acquises entre 3 et 4 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 40 MBq de thallium.

b) Indications autres que la scintigraphie du myocarde :

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

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.
- Grossesse
- Allaitement
- Enfants âgés de moins de 18 ans.
- Les contre-indications spécifiques des tests interventionnels associés doivent être respectées.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactique

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.

Justification du bénéfice/risque individuel

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, correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique requise.

Insuffisance rénale/hépatique

Un examen attentif du rapport bénéfice/risque chez ces patients est nécessaire car une exposition accrue aux rayonnements est possible.

Préparation du patient

Pour la scintigraphie du myocarde : il est recommandé que le patient soit à jeun depuis au moins 4 heures avant l'examen.

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 intraveineux 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 des tests interventionnels (test d'effort ou stimulation pharmacologique).

Il n'est généralement pas possible de différencier un infarctus du myocarde récent d'un ancien, ou de différencier avec exactitude un infarctus du myocarde récent d'une ischémie.

L'injection paraveineuse doit être évitée en raison du risque de nécrose tissulaire locale. L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation due à l'extravasation locale de chlorure de thallium (^{201}Tl). En cas d'injection paraveineuse, l'injection doit être immédiatement interrompue, le site d'injection doit être réchauffé et laissé au repos en position surélevée. En cas de nécrose radique, une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient 3,3 mg de sodium par mL. La quantité de sodium doit être prise en compte pour les doses administrées supérieures à 7 mL (équivalant à 23 mg de sodium) chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir la rubrique 6.6.

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

En cas de **test pharmacologique** par un vasodilatateur (par ex. l'adénosine, le dipyridamole ou le régadénoson), les méthylxanthines (par ex. les boissons caféinées, les antimigraineux et la théophylline) ne doivent pas être consommés dans les 12 heures précédant le test pharmacologique. Les médicaments contenant du dipyridamole doivent également être arrêtés au moins 24 heures avant.

En cas de **test pharmacologique** par des agents inotropes ou chronotropes (par ex. la dobutamine), les bêtabloquants doivent être arrêtés avant l'examen. L'utilisation d'atropine peut s'avérer nécessaire pour augmenter la réponse de la fréquence cardiaque.

En cas de **test d'effort ergométrique**, les traitements anti-angineux (par ex. les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les dérivés nitrés) peuvent masquer l'ischémie induite par le test. Ils doivent être arrêtés au moins 24 heures avant. La trinitrine sublinguale peut être prise jusqu'à 2 heures avant le test.

Si l'efficacité d'un traitement anti-angineux doit être documentée par une scintigraphie de perfusion myocardique, il est logique de réaliser l'examen avec le traitement en cours.

La digoxine pourrait diminuer la captation myocardique du thallium (^{201}Tl) bien qu'aucune donnée précise ne soit disponible.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. 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 en période d'allaitement car il peut être excrété dans le lait maternel.

Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il faut envisager la possibilité de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement et choisir le radiopharmaceutique le plus approprié en tenant compte de la sécrétion d'activité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant 48 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

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

Le Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les informations disponibles concernant les effets indésirables sont issues de notifications spontanées. Les types d'effets indésirables rapportés sont des réactions anaphylactiques, des syndromes vasovagaux et des réactions au site d'injection de sévérité faible à moyenne généralement résolus avec ou sans traitement symptomatique.

La liste suivante reprend le type de réaction et les symptômes observés, classés par classe de système d'organes. Les fréquences listées ci-dessous sont définies selon la convention suivante :

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 du larynx, dyspnée, éruption papuleuse, éruption érythémateuse, hypersensibilité, douleur cutanée, douleur faciale, œdème de la langue, œdème du visage, œdème, conjonctivite, trouble lacrymal, érythème, prurit, rash, urticaire, bouffée congestive, hyperhidrose, toux).

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée* : Réactions vasovagales (par exemple syncope, sensation vertigineuse, bradycardie, hypotension, tremblement, céphalées, 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 radique locale après extravasation

*Effets indésirables issus de notifications spontanées

Le chlorure de thallium (^{201}Tl) est souvent utilisé en association avec un test d'effort cardiaque. Ce test d'effort cardiaque est induit par des exercices ergométriques ou par stimulation pharmacologique. Le patient peut présenter des effets indésirables liés à ce test d'effort cardiaque. Selon la méthode utilisée pour induire l'effort, ces réactions incluent des symptômes cardiovasculaires tels que des palpitations, des anomalies de l'ECG, une arythmie, des douleurs thoraciques, un essoufflement voire un infarctus du myocarde. D'autres symptômes liés à l'effort induit sont l'hypertension ou l'hypotension, des frissons, une dysgueusie, des nausées, des vomissements et une fatigue généralisée ou un malaise.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 21 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 150 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est considérée comme 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Le risque de surdosage est lié à une surexposition aux rayonnements ionisants non intentionnelle.

En cas d'administration d'une activité excessive de chlorure de thallium (^{201}Tl), la dose délivrée au patient doit être réduite autant que possible en augmentant l'élimination du radioélément par une diurèse forcée, des mictions fréquentes et une stimulation du 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, groupe cardiovasculaire.

Code ATC : V09GX01

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le chlorure de thallium (^{201}Tl) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse, le chlorure de thallium (^{201}Tl) est rapidement éliminé du compartiment vasculaire (environ 90 % au premier passage).

Fixation aux organes

La fixation dépend de la perfusion régionale et de la capture cellulaire par les différents organes. La fraction d'extraction myocardique du thallium (^{201}Tl) est d'environ 85 % au premier passage et le pic d'activité myocardique atteint au maximum 4 à 5 % de l'activité injectée. L'accumulation maximale dans le muscle cardiaque normal est atteinte en 10 minutes environ après l'injection au repos et en 5 minutes environ après l'injection à l'effort. Elle reste relativement constante pendant 20 à 25 minutes. La distribution dans le myocarde est clairement corrélée avec le flux sanguin local. Dans les zones du myocarde où le flux sanguin est altéré, en cas d'ischémie ou d'infarctus, le thallium (^{201}Tl) est moins, voire pas du tout, stocké. La demi-vie de la clairance cardiaque du thallium (^{201}Tl) est de 4,4 heures.

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.

Élimination

Le thallium est principalement éliminé dans les fèces (80 %) et dans l'urine (20 %). Une radioactivité persistante a été observée après 24 heures, en particulier dans les reins, le côlon et les testicules.

Demi-vie

La période radioactive est de 3,04 jours, la demi-vie biologique est d'environ 10 jours et la demi-vie effective est d'environ 60 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

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.

Ce produit n'est pas destiné à une administration régulière ou continue.

Aucune étude du potentiel mutagène ou du potentiel cancérigène à long terme n'a été menée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- chlorure de sodium
- acide nitrique (pour ajustement du pH)
- eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

14 jours à compter de la date de fabrication.

Après le premier prélèvement, conserver le produit au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et l'utiliser dans les 24 heures.

La date de péremption est mentionnée sur l'emballage extérieur et sur chaque flacon.

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C après premier prélèvement.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que les méthodes d'ouverture et de prélèvement utilisées permettent d'exclure le risque de contamination microbienne.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante (entre 15-25°C), dans l'emballage extérieur d'origine.

Pour la conservation du médicament après premier prélèvement, voir la rubrique 6.3.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les matériaux radioactifs.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre, incolore, type I de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en chlorobutyle revêtu d'ETFE et une capsule sertie en aluminium munie d'un capuchon en polypropylène. Le flacon est contenu dans un pot de plomb.

Présentation : 1 flacon multidose contenant 1 à 15 mL, correspondant à 37 à 555 MBq à la date de calibration.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mise en garde générale

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectués que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

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.

Pour les instructions concernant la préparation du produit avant administration, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce produit, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

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 vomissements, etc... Par conséquent, il faut prendre les mesures de radioprotection requises par les réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CIS bio international
B.P. 32
91192 Gif- Sur Yvette Cedex
FRANCE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 269586

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première AMM : 13/12/2004
Date de renouvellement de l'AMM :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2025

11. DOSIMÉTRIE

Selon la publication 128 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

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

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
	Adultes
Glandes surrénales	0,057
Surfaces osseuses	0,38
Cerveau	0,022
Seins	0,024
Paroi de la vésicule biliaire	0,065
Tractus gastro-intestinal :	
Paroi de l'estomac	0,11
Paroi de l'intestin grêle	0,14
Paroi du côlon	0,25
(Paroi du côlon ascendant	0,18
Paroi du côlon descendant	0,34)
Paroi cardiaque	0,19
Reins	0,48
Foie	0,15
Poumons	0,11
Muscles	0,052
Œsophage	0,036
Ovaires	0,12
Pancréas	0,057
Moelle hématopoïétique	0,11
Peau	0,021
Rate	0,12
Testicules	0,18
Thymus	0,036
Thyroïde	0,22
Paroi de la vessie	0,039
Utérus	0,050
Autres tissus	0,054
DOSE EFFICACE (mSv/MBq)	0,14

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 150 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 21 mSv.

Pour une activité administrée de 150 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (le myocarde) est de 29 mGy et les doses de radiations délivrées aux organes critiques (reins et côlon descendant) sont respectivement de 72 mGy et de 51 mGy.

Selon la publication 53 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) :

IMPURETES :	EQUIVALENT DE DOSE EFFICACE (mSv/MBq d'impureté)
²⁰⁰ Tl (26,1 h)	0,31
²⁰² Tl (12,23 j)	0,80

A la date et heure de calibration, la solution contient moins de 0,25% de thallium-200 et moins de 0,5% de thallium-202.

Après l'administration d'une solution contenant 150 MBq de thallium-201, 0,25% de thallium-200 et 0,5% de thallium-202, la dose efficace équivalente délivrée est de 0,116 mSv pour le thallium-200 et de 0,60 mSv pour le thallium-202.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce produit est prêt à l'emploi.

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Le flacon ne doit jamais être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international 37 MBq/ml oplossing voor injectie

Referentie: TL-201-S-1

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 37 MBq thallium (^{201}Tl) chloride op kalibratiedatum en -tijdstip.

De specifieke radioactiviteit is gelijk of hoger dan 3,7 MBq/ μg thallium.

De activiteit per injectieflacon varieert van 37 MBq tot 555 MBq op kalibratiedatum en -tijdstip.

Thallium (^{201}Tl) vervalt tot kwik (^{201}Hg) door elektronenvangst met een halveringstijd van 3,04 dagen. De energieën van de belangrijkste uitgezonden gammastralen zijn 167 keV (10%) en 135 keV (2,6%). De energieën van röntgenstraling zijn 69 tot 83 keV.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international bevat 3,3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH-waarde van 4,0 tot 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:

- Myocardscintigrafie ter beoordeling van de coronaire perfusie en de kwaliteit van de cellen: ischemische hartaandoening, cardiomyopathieën, myocarditis, contusie van de hartspier en secundaire hartlesies.
- Scintigrafie van de spieren: spierdoorbloeding bij perifere vaatstoornissen.
- Bijschildklierscintigrafie.
- Visualisatie van thalliumopnemende tumoren in verschillende organen, met name voor hersentumoren en schildkliertumoren en metastasen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen:

De aanbevolen activiteit voor een patiënt met gemiddeld gewicht (70 kg) is 50 tot 80 MBq thallium (^{201}Tl) chloride oplossing, toegediend via intraveneuze injectie tijdens inspanning of in rust. Deze activiteit kan met 50% worden verhoogd als SPECT-beeldvorming in aanmerking komt tot een maximale activiteit van 110 MBq.

Een aanvullende injectie van 40 MBq in rust kan overwogen worden na initiële toediening tijdens inspanning.

Pediatische patiënten

Thallium (^{201}Tl) chloride CIS bio international is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.3).

Nier- of leverfunctiestoornis

Zorgvuldige afweging van de toe te dienen activiteit is vereist, aangezien bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Wijze van toediening

Voor meerdere doseringen.

Toediening door middel van intraveneuze injectie.

Het inbrengen van een intraveneuze flexibele katheter wordt aanbevolen voor de gehele duur van het onderzoek. Na de injectie moet de katheter worden nagespoeld met zoutoplossing, voordat deze verwijderd wordt.

Voor myocardscintigrafie: Thallium (^{201}Tl) chloride kan worden gegeven hetzij in rust hetzij tijdens interventietests (b.v. conventionele inspanningstest of farmacologische test).

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldvorming

a) Myocardscintigrafie

Acquisitie kan 5 tot 10 minuten na de injectie worden uitgevoerd door middel van gated of non-gated SPECT.

De herverdeling van thallium kan worden bestudeerd met een nieuwe reeks beelden die tussen 3 en 4 uur na de injectie zijn verkregen. In sommige gevallen kan in plaats van het herverdelings-onderzoek (of erna) opnieuw 40 MBq thallium worden ingespoten om de vitaliteit van het myocard te beoordelen.

b) Andere indicaties dan myocardscintigrafie

Met de opname van de beelden kan tijdens of enkele minuten na de injectie ("beelden van de flow") en/of later ("beelden van de opname in de cel") worden begonnen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.
- Borstvoeding.
- Kinderen jonger dan 18 jaar.
- Rekening moet worden gehouden met de specifieke contra-indicaties van geassocieerde interventietesten.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden en indien nodig dient intraveneuze behandeling te worden gestart. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Rechtvaardiging van individuele voordelen/risico's

Voor elke patiënt moet de stralingsblootstelling te rechtvaardigen zijn door het verwachte voordeel. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor het verkrijgen van de gewenste diagnostische informatie.

Nier- of leverfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de baten/risicoverhouding zorgvuldig worden beoordeeld, aangezien verhoogde blootstelling aan straling kan optreden.

Vorbereiding van de patiënt

Voor myocardscintigrafie: aanbevolen wordt 4 uur voor het onderzoek te vasten.

De patiënt dient vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd te zijn en aangemoedigd te worden om in de eerste uren na het onderzoek de blaas zo vaak mogelijk te legen om de straling te verminderen.

Het inbrengen van een flexibele intraveneuze katheter wordt voor het gehele onderzoek aanbevolen.

Streng hartbewaking en het voor spoedbehandeling benodigde materiaal zijn bij het uitvoeren van interventietests essentieel (b.v. inspanning of farmacologisch).

Het is doorgaans niet mogelijk om recente myocardinfarcten te onderscheiden van oudere, of om exact onderscheid te maken tussen een recent myocardinfarct en ischemie.

Paraveneuze injectie moet worden vermeden, vanwege het risico van lokale weefselnecrose. De injectie moet uitsluitend nauwkeurig intraveneus worden gegeven ter vermijding van lokale afzetting en straling van thallium (^{201}Tl) chloride. In geval van paraveneuze injectie dient het injecteren onmiddellijk te worden gestopt en dient de plaats van de injectie verwarmd te worden en omhoog te worden gehouden. Wanneer stralingsnecrose optreedt, kan chirurgische interventie noodzakelijk zijn.

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml. Er moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid natrium indien een dosis van meer dan 7 ml (overeenkomend met 23 mg natrium) wordt toegediend aan een patiënt met een natriumbepert dieet.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het omgevingsrisico, zie rubriek 6.6.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In geval van **farmacologische blootstelling** aan een vasodilatator (b.v. adenosine, dipyridamol of regadenoson), mogen tenminste 12 uur voor de blootstellingstest geen methylxanthines worden gebruikt (b.v. cafeïnehoudende dranken, medicatie tegen migraine, en theofylline). Geneesmiddelen die dipyridamol bevatten moeten ook gestaakt worden voor minimaal 24 uur.

In geval van **farmacologische blootstelling** aan een ino- of chronotropisch middel (b.v. dobutamine), dienen bèta-blokkers te worden gestaakt voorafgaand aan de procedure. Atropine kan worden gebruikt om de hartslagrespons te verhogen.

In geval van een **ergometrisch inspanningsonderzoek** kunnen anti-angineuze behandeling een door inspanning veroorzaakte ischemie verhullen (b.v. bèta-blokkers, calcium antagonisten en nitraten). Deze dienen te worden gestaakt voor tenminste 24 uur. Sublinguaal nitroglycerine kan worden gebruikt tot maximaal 2 uur voor de inspanningstest. Indien de effectiviteit van anti-angineuze behandeling moet worden bepaald door middel van myocardperfusiescintigrafie is het zinvol om het onderzoek uit te voeren met voorzetting van de medicatie.

Digoxine kan de opname van thallium (^{201}Tl) in het myocard verminderen, hoewel er geen absolute gegevens beschikbaar zijn

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer men radiofarmaca bij een vruchtbare vrouw wil toedienen, is het belangrijk om te bepalen of zij wel of niet zwanger is. Van elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat is aangetoond dat dit niet zo is. Wanneer er twijfel bestaat over haar mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een zeer onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen, indien deze beschikbaar zijn, andere technieken waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling aan de patiënt te worden aangeboden.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van thallium (^{201}Tl) chloride tijdens de zwangerschap. Gezien de hoge stralingsdosis voor de uterus is thallium (^{201}Tl) chloride tijdens zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Thallium(²⁰¹Tl) chloride kan worden uitgescheiden in moedermelk en is daarom gecontra-indiceerd bij moeders die borstvoeding geven.

Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient de mogelijkheid te worden overwogen de toediening van de radionucleïden uit te stellen totdat de vrouw is gestopt met het geven van borstvoeding. Tevens dient te worden overwogen wat de beste keuze van radiofarmacon is, waarbij rekening moet worden gehouden met het gebrek aan gegevens over de uitscheiding van activiteit in de moedermelk. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 48 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden vernietigd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Thallium (²⁰¹Tl) chloride CIS bio international heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen. De meldingen beschrijven anafylactische en vasovagale reacties en reacties op de plaats van de injectie. Deze reacties waren mild tot matig van aard en verdwenen doorgaans met of zonder symptomatische behandeling.

De volgende lijst geeft de geobserveerde reacties en symptomen weer volgens de systeemorgaanklasse.

De onderstaande frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

*Frequentie niet bekend**: Anafylactische reacties (bijv. laryngospasme, faryngitis, larynxoedeem, dyspnoea, pustuleuze rash, rash erythemateus, overgevoeligheid, pijn aan de huid, aangezichtspijn, tongoedeem, gezichtsoedeem, oedeem, conjunctivitis, traanaandoening, erytheem, pruritus, rash, urticaria, overmatig blozen, hyperhidrose, hoesten).

Zenuwstelselaandoeningen

*Frequentie niet bekend**: Vasovagale reacties (bijv. syncope, duizeligheid, bradycardie, hypotensie, tremor, hoofdpijn, pallor).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Frequentie niet bekend**: injectieplaatsreactie.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

*Frequentie niet bekend**: lokale stralingsnecrose na paraveneuze injectie.

* Bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen.

Thallium (^{201}Tl) chloride wordt vaak in combinatie met een hart-stresstest gebruikt. De hart-stress wordt hierbij geïnduceerd door ergometrische inspanning of door gebruik van geschikte medicatie. Er kunnen bij een patiënt bijwerkingen optreden als gevolg van hart-stress. Afhankelijk van de toegepaste methode voor het induceren van stress, bestaan dergelijke reacties uit cardiovasculaire symptomen zoals palpitaties, afwijkingen op het ECG, aritmie, pijn op de borst, kortademigheid en uiteindelijk myocardinfarct. Andere symptomen die verband houden met de geïnduceerde stress zijn hypertensie of hypotensie, koude rillingen, dysgeusie, nausea, braken en algehele vermoeidheid of malaise.

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis 21 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 150 MBq wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Het risico van overdosering bestaat uit een onbedoeld hoge blootstelling aan ioniserende straling. In geval van toediening van een stralingsoverdosis van thallium (^{201}Tl) chloride dient de geabsorbeerde dosis bij de patiënt waar mogelijk te worden verlaagd door de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te verhogen door geforceerde diurese met frequent urineren en door stimulering van de passage door het maag-darmkanaal.

Gastro-intestinale absorptie van thallium (^{201}Tl) chloride kan worden voorkomen door toediening van het antidotum ferrihexacyanoferraat(II).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Radiofarmaceutisch product voor diagnostisch gebruik, cardiovasculaire groep

ATC-code: V09GX01

Farmacodynamische effecten

In de voor diagnostische onderzoeken gebruikte chemische concentraties blijkt thallium (^{201}Tl) chloride geen enkel farmacodynamisch activiteit uit te oefenen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie van thallium (^{201}Tl) chloride verlaat het thallium het bloed snel, want circa 90% wordt na de eerste passage geklaard.

Opname in organen

De relatieve opname hangt af van de regionale perfusie en van het vermogen tot opname van de cellen in de verschillende organen. De fractie van (^{201}Tl) die door het myocard wordt opgenomen is tijdens de eerste passage ongeveer 85% en de maximale activiteit bedraagt 4-5% van de toegediende dosis. De maximale accumulatie in normaal hartweefsel wordt bereikt na ongeveer 10 minuten bij toediening in rust, en na ongeveer 5 minuten bij toediening bij inspanning. Deze blijft ongeveer 20-25 minuten betrekkelijk constant. De distributie in het myocard hangt duidelijk samen met de lokale doorbloeding. In delen van het hart met verminderde doorbloeding, ischemie of infarct, wordt minder, of helemaal geen thallium (^{201}Tl) opgeslagen. De halfwaardetijd van cardiale thallium (^{201}Tl) klaring is 4,4 uur.

Het mechanisme van opname door de cel is nog onopgehelderd, maar waarschijnlijk is de natrium/kalium-ATPase-pomp er ten minste voor een deel bij betrokken. De opname door de spieren hangt van de belasting af en de opname in de skeletspieren en de hartspier wordt, in vergelijking met de rusttoestand, tijdens inspanning twee tot drie keer zo groot, met als gevolg een vermindering van de opname in andere organen.

Eliminatie

Thallium wordt voornamelijk met de faeces (80%) en de urine (20%) uitgescheiden. Persisterende activiteit werd na 24 uur gezien, met name in de nieren, colon en testes.

Halfwaardetijd

De fysische halfwaardetijd is 3,04 dagen, de biologische halfwaardetijd ongeveer 10 dagen en de effectieve halfwaardetijd is ongeveer 60 uur.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Thallium is een van de meest toxische elementen met een voor de mens letale dosis van ongeveer 500 mg. Resultaten uit toxicologisch onderzoek bij dieren met intraveneuze toediening van thalliumzouten leveren letale doses op die variëren van 8-45 mg/kg lichaamsgewicht. De bij de mens voor scintigrafie gebruikte doses zijn 10 000 keer zo klein als die toxische doses. Onderzoekingen bij de muis en de rat lieten zien dat thallium de placenta in aanzienlijke mate passeert.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar mutageniteit en carcinogeniteit op de lange termijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- Natriumchloride
- Salpeterzuur (voor pH instelling)
- Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

14 dagen vanaf de datum van productie.

Na opzuigen van de eerste dosis, bewaren tussen 2°C – 8°C (koelkas) en gebruiken binnen 24 uur.

De houdbaarheidstermijn staat vermeld op de buitenverpakking en op ieder flesjes.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen en onttrekken van de dosis het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (tussen 15-25°C) in de oorspronkelijke buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities na opzuigen van de eerste dosis, zie rubriek 6.3.

De opslag moet voldoen aan de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacons à 15 ml van getrokken glas, type I *Europese Farmacopee*, afgesloten met een ETFE-gecoate chloorbutyl stop en een polypropyleen dop die aan een aluminium krimpkap is gelast. De flacon wordt geleverd in een loodpot.

Verpakking: 1 injectieflacon voor meervoudig gebruik met 1 tot 15 ml, overeenkomend met 37 tot 555 MBq op de kalibratiedatum.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in een daartoe bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en de afvoer vallen onder voorschriften en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze door de gebruiker te worden bereid dat aan de eisen van zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Als tijdens de bereiding van dit product de flacon beschadigd raakt, mag deze niet gebruikt worden.

Toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en stralingsblootstelling van de gebruikers tot een minimum worden beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Derhalve moeten voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale reglementen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CIS bio international
B.P. 32
91192 Gif-sur-Yvette Cedex
FRANKRIJK

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 269586

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 13/12/2004

Datum verlenging van de laatste vernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025

11. DOSIMETRIE

Volgens Publication 128 van de ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) geeft de volgende geabsorbeerde stralingsdoses voor patiënten

Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq) (persoon in rust)

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)
	Volwassene
Bijnieren	0,057
Botoppervlakken	0,38
Hersenen	0,022
Borst	0,024
Galblaaswand	0,065
Maag-darmkanaal:	
Maagwand	0,11
Dunne darmwand	0,14
Colonwand	0,25
(Wand bovenste deel dikke darm	0,18
Wand onderste deel dikke darm	0,34)
Hartwand	0,19
Nieren	0,48
Lever	0,15
Longen	0,11
Spieren	0,052
Slokdarm	0,036
Ovariën	0,12
Pancreas	0,057
Rode merg	0,11
Huid	0,021
Milt	0,12
Testikels	0,18
Thymus	0,036
Schildklier	0,22
Urineblaaswand	0,039
Uterus	0,050
Overige organen	0,054
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,14

De effectieve dosis na toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 150 MBq voor een olwassene die 70 kg weegt is ongeveer 21 mSv

Voor die toegediende activiteit van 150 MBq is de normale stralingsdosis voor het doelorgaan (myocard) 29 mGy en zijn de normale stralingsdoses voor de kritische organen (nieren en wand onderste deel dikke darm) respectievelijk 72 mGy en 51 mGy.

Volgens Publication 53 van de ICRP (*International Commission on Radiological Protection*):

EFFECTIEVE DOSIS-EQUIVALENTEN IN RELATIE TOT VERONTREINIGINGEN (mSv/MBq van de verontreiniging)	
²⁰⁰ Tl (26,1H)	0,31
²⁰² Tl (12,23d)	0,80

Op kalibratiedatum en -tijdstip bevat de oplossing minder dan 0,25% thallium-200 en minder dan 0,5% thallium-202.

Na toediening van een oplossing die 150 MBq thallium-201, 0,25% thallium-200 en 0,5% thallium-202 bevat, bedraagt het effectieve dosisequivalent 0,116 mSv voor thallium-200 en 0,60 mSv voor thallium-202.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Klaar voor gebruik.

Optrekkingen dienen onder aseptische omstandigheden te geschieden. De flacon mag nooit worden geopend. Na desinfectie van de stopper dient de oplossing via de stopper te worden opgetrokken met een enkele-dosis injectiespuit met geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een geautoriseerd automatisch applicatiesysteem.

Indien de integriteit van deze flacon aangetast is, dient het product niet gebruikt te worden.