

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Chlorure de thallium (^{201}Tl) CIS bio international, solution pour injection.
Référence : TL-201-S-1

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorure thalleux (^{201}Tl) : 37 MBq /mL (à la date de calibration)

Ne contient pas de conservateur antimicrobien.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

Le thallium-201 décroît en mercure-201 par capture électronique avec une demi-vie de $3,0408 \pm 0,04$ 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 thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- 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

Posologie

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.

Posologie pédiatrique

Chez l'enfant, l'activité à injecter est une fraction de celle utilisée chez l'adulte (52 à 78 MBq), fraction obtenue par application des coefficients ci-dessous en fonction de la masse corporelle selon EANM (European Association of Nuclear Medicine) :

3 kg = 0,10	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

Chez le nourrisson (moins de 1 mois), une activité minimale de 18,5 MBq reste nécessaire afin d'obtenir des images de qualité satisfaisante.

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 au repos 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 et allaitement
- Les contre-indications des épreuves d'effort ou de stimulation
- Hypersensibilité au chlorure de thallium (^{201}Tl) ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez le jeune enfant, les traceurs de perfusion myocardique marqués au technétium-99m doivent être préférés, la dose délivrée étant plus faible.

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 doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation due à l'extravasation locale.

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 afin de satisfaire aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique.

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

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, méthylxanthines (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.

4.6. Grossesse et allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du chlorure de thallium-201 pendant la grossesse. En raison des fortes doses de radiations absorbées par l'utérus, l'injection de chlorure de thallium-201 est contre-indiquée pendant la grossesse.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à la femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes peuvent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. Il ne faut réaliser au cours de la grossesse que les seules investigations absolument nécessaires lorsque le bénéfice attendu dépasse les risques encourus par la mère et le fœtus.

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

- De rares réactions allergiques ainsi que des syndromes vagues ont été signalés, sans qu'en soit précisée la fréquence.
- Il a été rapporté que l'injection péri-veineuse pouvait induire une nécrose locale par irradiation.

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles activités utilisées.

Pour la plupart des examens de médecine nucléaire, la dose de radiations délivrée (dose efficace E) est inférieure à 20 mSv. L'utilisation de plus fortes activités, en tomoscintigraphie par exemple, se justifie dans certaines circonstances cliniques.

4.9. Surdosage

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique.
Code ATC : V09GX01

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. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.3. Durée de conservation

14 jours à compter de la date de fabrication.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans son conditionnement d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

Après le premier prélèvement, conserver le produit au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits 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 de caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon multidose contenant de 1 à 15 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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.

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

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

556 549.7 : 37 MBq à 555 MBq par flacon (verre).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31/07/1996
Date de renouvellement d'autorisation : 31/07/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2007

11. DOSIMETRIE

Pour le chlorure de thallium-201, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 78 MBq est d'environ 17 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité de 78 MBq, la dose de radiations délivrée à l'organe cible (le myocarde) est de 16 mGy et les doses de radiations délivrées aux organes critiques, reins et côlon descendant, sont respectivement de 37 mGy et de 25 mGy.

Selon les publications de la CIPR 80, (Commission Internationale pour la Protection Radiologique), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

ORGANE	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,057	0,071	0,11	0,15	0,27
Vessie	0,040	0,054	0,079	0,12	0,23
Surfaces osseuses	0,34	0,44	0,72	1,2	2,9
Cerveau	0,022	0,025	0,038	0,056	0,11
Seins	0,024	0,028	0,045	0,069	0,13
Vésicule biliaire	0,065	0,081	0,13	0,19	0,31
Tractus gastro-intestinal					
Estomac	0,099	0,13	0,19	0,31	0,65
Intestin grêle	0,14	0,18	0,30	0,49	0,92
Colon	0,23	0,30	0,51	0,86	1,6
Paroi du côlon ascendant	0,17	0,22	0,37	0,60	1,1
Paroi du côlon descendant	0,32	0,41	0,70	1,2	2,3
Coeur	0,20	0,26	0,39	0,62	1,1
Reins	0,48	0,58	0,82	1,2	2,2
Foie	0,15	0,20	0,31	0,45	0,84
Poumons	0,11	0,16	0,23	0,36	0,69
Muscles	0,052	0,082	0,16	0,45	0,76
Oesophage	0,036	0,043	0,062	0,093	0,17
Ovaires	0,73	0,62	2,0	3,5	8,3
Pancréas	0,057	0,071	0,11	0,16	0,28
Moelle osseuse	0,16	0,17	0,28	0,53	1,1
Peau	0,022	0,025	0,039	0,060	0,11
Rate	0,12	0,17	0,26	0,41	0,74
Testicules	0,45	1,1	8,3	9,6	13
Thymus	0,036	0,043	0,062	0,093	0,17
Thyroïde	0,22	0,35	0,54	1,2	2,3
Utérus	0,051	0,063	0,10	0,15	0,27
Autres tissus	0,058	0,089	0,16	0,34	0,55
DOSE EFFICACE (mSv/MBq)	0,22	0,30	1,2	1,7	2,8

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

	IMPURETES : EQUIVALENT DE DOSE EFFICACE (mSv/MBq d'impureté)				
²⁰⁰ Tl (26,1 h)	0,31	0,47	1,2	1,5	2,3
²⁰² Tl (12,23 j)	0,81	1,1	3,1	4,2	6,5

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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 (²⁰¹Tl) restant doit être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et doit être utilisée dans les 24 heures.

Tout produit restant ou inutilisé doit être traité conformément aux dispositions réglementaires régionales.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Liste I.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la Santé publique.