

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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 MBq 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. DONNEES 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 la 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.

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 la tomoscintigraphie, cette activité peut être accrue de 50 pour cent 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.

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

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 (^{201}Tl).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la 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

Risque 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

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 de 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 (par ex. 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/mL de sodium par mL. La quantité de sodium doit être prise en compte pour les doses administrées supérieures à 7 mL (équivalent 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 données 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 (²⁰¹Tl) 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 spontanément avec ou sans traitement symptomatique.

La liste suivante reprend le type de réaction et les symptômes observés, classés par classe de système d'organe.

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 ex. : 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 ex. : syncope, sensation vertigineuse, bradycardie, hypotension, tremblement, céphalées, pâleur).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée* : Réaction au site d'injection.

Lésions, intoxications et complications d'interventions :

Fréquence indéterminée* : nécrose radique locale après extravasation

*Effets indésirables issus de notifications spontanées.

Le chlorure de thallium (²⁰¹Tl) 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, groupe cardiovasculaire, code ATC : V09GX01.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées dans 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 efficace 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. DONNEES 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 au réfrigérateur (2-8°C) et utiliser dans la journée.

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 8 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 dans son conditionnement d'origine à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de 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, ferme par un bouchon de caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium. 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 de 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

RN 306 – SACLAY

B.P. 32

91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX

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

34009 556 549 7 : 37 MBq à 555 MBq par flacon (verre).

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

Date de première autorisation : 31/07/1996

Date de renouvellement d'autorisation : 31/07/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

11. DOSIMETRIE

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
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 organes	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 CIRP (Commission International 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.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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.