

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CHLORURE DE THALLIUM Tl 201 INJECTABLE

Thallium Tl 201

Solution intraveineuse de chlorure de thallium Tl 201
contenant 37 mégabecquerels (1 millicurie) de thallium Tl 201 par ml au moment de l'étalonnage

Préparation radiopharmaceutique

Date de révision : le 26 avril 2019

Curium Canada Inc.
2572 boul. Daniel-Johnson, Suite 245-249
Laval, QC, H7T-2R3
CANADA

Numéro de la demande : 225111

CURIUM™

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS.....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES.....	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	21

CHLORURE DE THALLIUM Tl 201 INJECTABLE

Thallium Tl 201

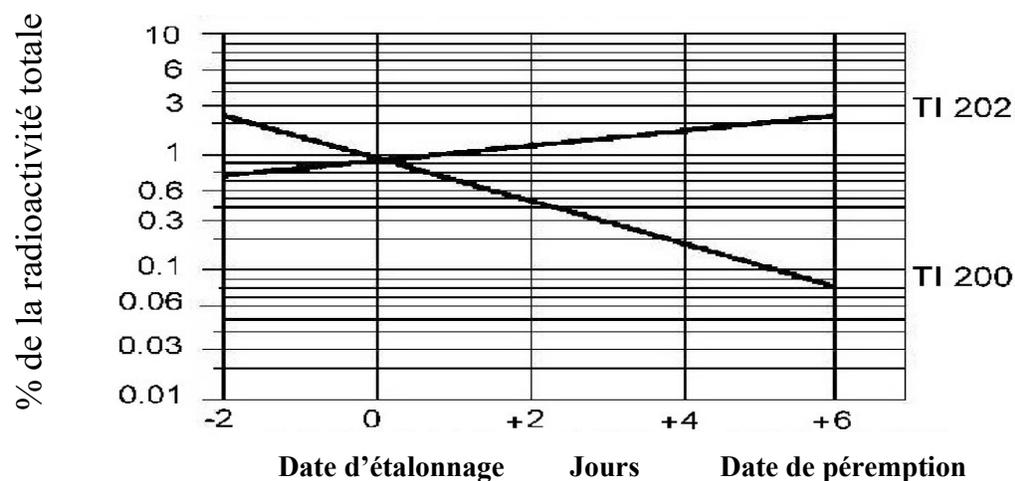
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Solution de chlorure de thallium Tl 201 contenant 37 mégabecquerels (1 millicurie) de thallium Tl 201 par millilitre au moment de l'étalonnage	Solution contenant 9 mg de chlorure de sodium par millilitre et de l'alcool benzylique à 0,9 % à titre d'agent de conservation. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH. <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Il est recommandé d'administrer le chlorure de thallium Tl 201 au moment le plus rapproché de la date d'étalonnage afin de réduire au minimum l'effet des impuretés radionucléidiques de niveaux plus élevés présentes avant et après la date d'étalonnage. La concentration de chaque impureté radionucléidique change au fil du temps. La figure 1 illustre les concentrations radioactives maximales de chaque impureté radionucléidique en fonction du temps.

Figure 1 – Impuretés radionucléidiques



Caractéristiques physiques

Le thallium Tl 201 a une demi-vie de 73,1 heures et se désintègre en mercure (Hg) 201 par capture électronique¹. Les photons servant à la détection et à l'imagerie sont énumérés dans le tableau 1. Le niveau d'émission de rayons X le plus faible du mercure 201 issu par filiation du thallium Tl 201 est recommandé pour la scintigraphie myocardique, car le pourcentage moyen par désintégration à une énergie de 68,9 à 80,3 keV est beaucoup plus élevé que celui des rayons gamma-4 et gamma-6 ensemble.

Tableau 1 – Principales données sur l'émission de rayonnements¹

Rayonnement	Pourcentage moyen/désintégration n	Énergie (keV)
Gamma-4	2,7	135,3
Gamma-6	10,0	167,4
Mercure (rayons X)	94,4	68,9 à 80,3

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma du thallium Tl 201 est de 4,7R/mCi-h* à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,0006 cm de plomb (Pb). Le tableau 2 présente une gamme de valeurs de l'atténuation relative du rayonnement par ce radionucléide selon l'interposition de blindages de plomb d'épaisseurs différentes. Par exemple, l'utilisation d'un écran de plomb d'une épaisseur de 0,21 cm atténue par un facteur approximatif de 1 000 l'exposition au rayonnement émis.

Tableau 2 – Atténuation du rayonnement par un blindage en plomb

Épaisseur du blindage (Pb) en cm	Coefficient d'atténuation
0,0006	0,5
0,015	10 ⁻¹
0,098	10 ⁻²
0,21	10 ⁻³
0,33	10 ⁻⁴

* Incluant les rayons X de 10 keV.

Le tableau 3 présente les fractions résiduelles à des intervalles de temps choisis après le moment de l'étalonnage. Cette information peut servir à corriger la décroissance radioactive du radionucléide.

Tableau 3 – Décroissance radioactive du thallium Tl 201; demi-vie de 73,1 heures

Heures	Fraction résiduelle	Heures	Fraction résiduelle
0*	1,00	66	0,53
6	0,94	72	0,51
12	0,89	78	0,48
18	0,84	84	0,45
24	0,80	90	0,43
30	0,75	96	0,40
36	0,71	108	0,36
42	0,67	120	0,32
48	0,63	132	0,29
54	0,60	144	0,26
60	0,57		

* Moment de l'étalonnage

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le chlorure de thallium Tl 201 se prête à l'imagerie de perfusion myocardique par écho-planar ou par tomographie d'émission monophotonique pour le diagnostic et la localisation d'un infarctus du myocarde. Ce produit présente également une utilité dans l'évaluation du pronostic de survie en permettant de définir l'endroit et l'étendue du défaut de perfusion chez des patients cliniquement stables à la suite de l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde aigu.

Le chlorure de thallium Tl 201 peut également être utilisé en combinaison avec l'épreuve à l'effort pour compléter le diagnostic de pathologie ischémique cardiaque (maladie artérielle coronarienne athéroscléreuse).

Le chlorure de thallium Tl 201 convient également à la scintigraphie du myocarde pour déceler les modifications de perfusion provoquées par un stress pharmacologique (*à l'aide d'adénosine ou de dipyridamole*) chez les patients qui présentent une maladie artérielle coronarienne connue ou présumée et qui ne peuvent accomplir correctement l'épreuve à l'effort.

Il est habituellement impossible de différencier un infarctus récent d'un infarctus ancien, de même que de distinguer un infarctus du myocarde récent d'une ischémie.

Le chlorure de thallium Tl 201 est également indiqué pour le dépistage des régions d'hyperparathyroïdie chez les patients présentant des taux élevés de calcium sérique et de parathormone. Il se prête également à l'imagerie préopératoire pour déceler les régions extrathyroïdiennes et médiastinales d'hyperparathyroïdie, ainsi qu'aux examens postchirurgicaux. L'efficacité du chlorure de thallium Tl 201 pour le dépistage de glandes parathyroïdes normales n'a pas été suffisamment bien établie.

CONTRE-INDICATIONS

- Le chlorure de thallium Tl 201 ne devrait pas être administré aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un de ses constituants ou à son contenant. Pour une liste détaillée de ses constituants, se reporter à la section « Formes posologiques, composition et conditionnement » de la monographie du produit.
- Il n'existe aucune autre contre-indication connue à l'utilisation du chlorure de thallium Tl 201.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La provocation pharmacologique de stress cardiovasculaire peut entraîner des effets graves tels que l'infarctus du myocarde, l'arythmie, l'hypotension artérielle, la bronchoconstriction et l'accident vasculaire cérébral. La prudence est de mise lorsque l'on choisit le test de stress pharmacologique comme solution de rechange à l'épreuve à l'effort et, le cas échéant, il importe de respecter rigoureusement les indications et les instructions de la notice d'emploi de l'agent de stress pharmacologique.
- Il n'est pas recommandé d'administrer le chlorure de thallium Tl 201 aux femmes enceintes, à moins que les avantages de son utilisation soient jugés supérieurs aux risques possibles pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes enceintes).
- Le chlorure de thallium Tl 201 passe dans le lait maternel. Pour éviter d'exposer inutilement l'enfant au rayonnement, il convient de remplacer temporairement le lait maternel par les préparations pour nourrissons (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes qui allaitent).
- Les produits radiopharmaceutiques doivent être administrés uniquement par des professionnels de la santé dûment qualifiés et formés en matière d'utilisation de substances réglementées radioactives chez l'humain (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Généralités

Le produit doit être administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant l'expérience des produits radiopharmaceutiques. Une bonne prise en charge du traitement et des complications n'est possible que si les dispositifs et le matériel nécessaires au diagnostic et au traitement sont à portée de la main.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées dans des installations cliniques spécialement équipées et agréées. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transfert et son élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et à la possession d'autorisations délivrées par les autorités locales compétentes.

Comme pour tout autre produit radioactif, il faut prendre toutes les précautions afin que le patient ne soit soumis qu'à la dose de rayonnement minimale nécessaire à l'évaluation de son état, ce qui permet de réduire en même temps la radioexposition du personnel.

Ce produit radiopharmaceutique ne doit pas être utilisé après un délai de six (6) jours à compter de la date d'étalonnage ou de neuf (9) jours à partir de la date de fabrication, selon la première de ces éventualités.

L'utilisation des produits radiopharmaceutiques est réservée aux médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, sont habilités à utiliser et à manipuler de façon sécuritaire les radionucléides.

Dans les cas connus ou présumés d'infarctus du myocarde ou d'ischémie, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer une surveillance clinique continue et un traitement, conformément aux procédures de sécurité établies. Les épreuves à l'effort doivent uniquement se dérouler sous la surveillance étroite d'un médecin qualifié et dans un laboratoire équipé du matériel de réanimation et de maintien des fonctions vitales approprié.

On ne dispose d'aucune donnée sur la qualité des images au chlorure de thallium Tl 201 en présence d'altérations marquées du glucose, de l'insuline ou du pH sanguins (tel que dans le diabète sucré). Cependant, le thallium est un analogue du potassium et, comme le transport du potassium est influencé par ces facteurs, il est possible que le chlorure de thallium Tl 201 le soit également.

Administration répétée : L'innocuité de doses répétées n'a pas fait l'objet d'études.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène du produit ou ses effets sur la fertilité chez les mâles et les femelles.

Cardiovasculaire

Les facteurs de risque ou contre-indications ci-dessous ont été retenus en fonction de leur importance clinique potentielle pour les situations où il serait nécessaire d'évaluer les risques et avantages avant d'administrer le chlorure de thallium Tl 201. Ces facteurs de risque ou contre-indications n'englobent pas nécessairement toutes les situations cliniques pour lesquelles il serait opportun d'effectuer une appréciation clinique des risques et avantages.

Stress pharmacologique à l'aide d'adénosine/de thallium ou de dipyridamole/thallium :

- >> Hypotension, en raison d'un risque accru d'hypotension grave;
- >> Antécédents d'angine instable, en raison d'un risque accru d'ischémie du myocarde grave.

Stress pharmacologique à l'aide d'adénosine/de thallium :

- >> Bloc atrioventriculaire (AV) de deuxième ou de troisième degré préexistant;
- >> Insuffisance cardiaque congestive grave;
- >> Cardiomyopathie ischémique grave;
- >> Infarctus du myocarde récent, en raison d'un risque accru d'ischémie myocardique ou d'arythmie grave, ou des deux à la fois.

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité à la solution radiopharmaceutique ont été signalées par le passé. Ainsi, les patients ayant des antécédents d'allergie ou qui ont déjà présenté des réactions à des médicaments devraient être gardés en observation durant plusieurs heures après l'administration du produit. Il convient de toujours se préparer à l'éventualité d'une réaction, y compris de réactions cardiovasculaires ou anaphylactiques graves, potentiellement fatales, et autres réactions idiosyncrasiques, chez les patients qui présentent une hypersensibilité clinique connue (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Respiratoire

Il est souhaitable de procéder à une appréciation des risques et avantages en présence des problèmes médicaux suivants :

- >> Stress pharmacologique à l'aide d'adénosine/thallium ou de dipyridamole/thallium : antécédents d'affection bronchospasmodique, en raison d'un risque accru de bronchospasme;
- >> Stress pharmacologique à l'aide d'adénosine/de thallium : antécédents ou présence d'asthme, en raison d'un risque accru de bronchospasme.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée en vue d'établir les effets du produit sur la fertilité chez les mâles et les femelles.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été effectuée avec le chlorure de thallium Tl 201. On ne sait pas non plus si ce produit peut être préjudiciable aux femmes enceintes ou s'il peut altérer la fertilité. Aucune étude n'a été menée sur le passage transplacentaire du chlorure de thallium Tl 201 chez l'humain.

Demander à toute femme en âge de procréer devant subir un examen d'imagerie au moyen du chlorure de thallium 201 Tl pour injection s'il y a une possibilité qu'elle soit enceinte.

Chez les femmes en âge de procréer, les examens à l'aide d'un produit radiopharmaceutique, surtout s'ils peuvent être différés, devraient idéalement être réalisés dans les 10 jours suivant le début des règles.

L'administration du chlorure de thallium Tl 201 à une femme enceinte ne devrait être envisagée que si les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Le chlorure de thallium Tl 201 passe dans le lait maternel. Pour éviter d'exposer inutilement le nourrisson aux rayonnements, il est recommandé de cesser temporairement l'allaitement maternel durant une période d'au moins 96 heures.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Bien que les essais cliniques publiés n'aient révélé aucune différence quant à l'exactitude du diagnostic et à l'innocuité entre les sujets âgés de plus de 65 ans et les

sujets plus jeunes soumis à des examens d'imagerie de perfusion myocardique au chlorure de thallium Tl 201 avec épreuve de stress pharmacologique, le nombre de patients de plus de 65 ans n'était pas suffisant pour établir si ces sujets répondent différemment des patients plus jeunes.

Puisque le chlorure de thallium Tl 201 est principalement excrété par les reins et que les patients plus âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il convient de choisir avec prudence la dose à administrer et de surveiller étroitement les effets indésirables sur la fonction rénale auprès de cette catégorie de patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

À la suite de l'administration du chlorure de thallium Tl 201, des réactions anaphylactiques ont été signalées (caractérisées par des symptômes cardiovasculaires, respiratoires et cutanés), dont certaines ont été suffisamment graves pour nécessiter un traitement. Des réactions d'hypotension, de prurit, de bouffées vasomotrices et d'érythème diffus répondant aux antihistaminiques ont aussi été observées. Parmi les autres effets secondaires notés figurent les démangeaisons, les nausées ou vomissements, la diarrhée bénigne, les tremblements, l'essoufflement, les frissons, la fièvre, la conjonctivite, la sudation, la vision trouble et une réaction au site d'injection.

Des effets indésirables, parfois graves, ont été observés chez les patients soumis à des épreuves de stress pharmacologique en combinaison avec le thallium (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets indésirables possibles, consulter les monographies des agents de stress pharmacologique approuvés.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Divers effets secondaires non cardiaques ont été observés avec l'utilisation du dipyridamole, à savoir céphalées (12 %), étourdissements, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices (12 %), alors que les effets secondaires de nature cardiaque, tels que douleurs thoraciques (20 %) et sous-décalage du segment ST (7,5 %), sont normalement moins graves que ceux reliés aux épreuves à l'effort. Les effets secondaires graves demeurent cependant rares, la survenue d'infarctus du myocarde non fatal étant évaluée à 0,1 % des patients.

Les effets secondaires non cardiaques suivants ont été observés avec l'utilisation de l'adénosine : céphalées (85 %), bouffées vasomotrices (29 %) et douleur au niveau du thorax, de la gorge ou de la mâchoire (57 %). Des anomalies ischémiques sur l'électrocardiogramme peuvent se présenter chez un nombre important de patients.

Les études sur les épreuves de stress pharmacologique n'ont mentionné aucun effet indésirable avec l'utilisation du chlorure de thallium Tl 201.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune analyse hématologique et biologique n'a été effectuée dans le cadre des essais cliniques à la suite de l'administration du chlorure de thallium Tl 201.

Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Ces effets sont semblables à ceux énumérés sous la rubrique ci-dessus « Aperçu des effets Indésirables ».

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicament-médicament spécifique n'a été évaluée chez l'humain.

Dans les études chez l'animal, l'utilisation concomitante des médicaments suivants a accentué la capture myocardique du chlorure de thallium Tl 201 : dexaméthasone, furosémide et isoprénaline.

De même, au cours d'études chez l'animal, l'utilisation concomitante des médicaments suivants a diminué la capture myocardique du chlorure de thallium Tl 201 : glucosides digitaliques et propranolol.

Les médicaments à base de dérivés de la xanthine et la caféine entravent les effets de l'adénosine et du dipyridamole sur le flux sanguin myocardique. La prise de médicaments à base de dérivés de la xanthine doit être suspendue durant une période de 24 à 36 heures, et les patients doivent être informés d'éviter d'ingurgiter des produits contenant de la caféine de 8 à 12 heures avant l'examen au chlorure de thallium Tl 201 réalisé sous stress pharmacologique.

Interactions médicament-aliment

Une accumulation plus grande de chlorure de thallium Tl 201 dans les viscères abdominaux (estomac, foie, rate et intestins) à l'état postprandial peut nuire à la visualisation du myocarde à l'épreuve au repos, à l'effort ou de stress pharmacologique.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune étude sur les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été réalisée.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune étude sur les interactions avec des examens de laboratoire n'a été effectuée.

Effets du médicament sur le style de vie

Lorsque le produit a été utilisé conjointement avec l'épreuve à l'effort, les chercheurs ont indiqué que, dans les deux heures suivant l'épreuve, les rapports cible/fond peuvent diminuer sensiblement dans les lésions attribuables à une ischémie transitoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Il importe de procéder à un examen visuel de tout produit à usage parentéral avant son administration afin de vérifier la présence de particules ou d'une décoloration de la solution. Ne pas utiliser le produit si son contenu est trouble.

- Le port de gants imperméables est nécessaire à toutes les étapes de la manipulation du produit.

Posologie

La dose recommandée chez l'adulte de solution intraveineuse de chlorure de thallium Tl 201 est de 37 à 74 MBq (1-2 mCi) pour l'imagerie myocardique par écho-planar et de 74 à 111 MBq (2-3 mCi) pour la tomographie d'émission monophotonique (TEMP). Dans le cas de la TEMP, l'efficacité d'une dose de 1,0 mCi n'a pas été bien établie.

Administration

La dose du patient adulte doit être mesurée à l'aide d'un système approprié d'étalonnage de la radioactivité immédiatement avant son administration.

À l'aide d'une seringue stérile blindée, prélever aseptiquement la solution injectable.

Dans les examens avec épreuve au repos, l'imagerie doit commencer 10 à 20 minutes après l'injection intraveineuse de chlorure de thallium Tl 201. On obtient un meilleur rapport myocarde/fond lorsque le produit est injecté aux patients à jeun et placés en station verticale; la station verticale réduit la concentration de chlorure de thallium Tl 201 dans le foie et l'estomac.

Dans les examens avec épreuve à l'effort, le chlorure de thallium Tl 201 doit être administré au début de la période de stress maximal qui se maintient pendant environ 30 secondes après l'injection. L'imagerie devrait être amorcée dans les dix minutes suivant l'administration du produit pour obtenir les rapports cible/fond maximums. Plusieurs chercheurs ont rapporté que, dans les deux heures suivant l'épreuve à l'effort, les rapports cible/fond peuvent diminuer sensiblement dans les lésions attribuables à une ischémie transitoire.

Dans les examens avec stress pharmacologique, la dose de dipyridamole ou d'adénosine est habituellement réglée en fonction du poids du patient et perfusée selon un débit de dose de 0,14 mg/kg/minute durant une période de quatre ou six minutes, respectivement. La dose totale administrée de dipyridamole est d'environ 0,56 mg/kg et celle d'adénosine est d'environ de 0,84 mg/kg. Le chlorure de thallium Tl 201 est ensuite injecté en bolus de 3 à 4 minutes après la perfusion de l'agent de stress pharmacologique. CONSULTER LES DIRECTIVES POSOLOGIQUES DÉTAILLÉES DANS LES MONOGRAPHIES DES AGENTS DE STRESS PHARMACOLOGIQUES AVANT D'ENTREPRENDRE L'ÉPREUVE.

Acquisition et interprétation d'images

Pour déceler les régions d'hyperparathyroïdie, on peut administrer le chlorure de thallium Tl 201 avant, avec ou après une dose minimale d'agent d'imagerie thyroïdienne tel que le pertechnétate de sodium ^{99m}Tc ou l'iodure [¹²³I] de sodium pour réaliser une imagerie thyroïdienne de soustraction.

Directives de préparation et d'utilisation

Le contenu de la fiole de réactif est stérile et apyrogène. Il est essentiel que l'utilisateur respecte rigoureusement les directives et les règles d'asepsie.

Prendre les mesures d'asepsie et porter des gants imperméables durant toutes les étapes de

préparation.

Effectuer tous les transferts de solution radioactive à l'aide d'une seringue correctement blindée et conserver la fiole dans un blindage approprié durant la vie utile du produit radioactif.

Directives pour le contrôle de la qualité

Il faut vérifier la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique avant de l'administrer au patient.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le tableau ci-dessous présente les doses de rayonnement³ au moment de l'étalonnage qui peuvent être absorbées par divers organes ou tissus chez un patient de poids moyen (70 kg) après l'administration par voie intraveineuse du chlorure de thallium Tl 201.

Tableau 4 - Évaluation des doses de rayonnement absorbées après l'administration intraveineuse du chlorure de thallium Tl 201 (plus les impuretés)

ORGANE	mGy/MBq	rad/mCi
Glandes surrénales	6,2E-02	2,3E-01
Cerveau	5,9E-02	2,2E-01
Seins	3,6E-02	1,3E-01
Paroi de la vésicule biliaire	8,3E-02	3,1E-01
Paroi inférieure du gros intestin	3,4E-01	1,2E+00
Intestin grêle	4,5E-01	1,7E+00
Estomac	1,9E-01	6,9E-01
Paroi supérieure du gros intestin	3,3E-01	1,2E+00
Paroi du cœur	2,8E-01	1,0E+00
Reins	4,6E-01	1,7E+00
Foie	9,9E-02	3,7E-01
Poumons	4,7E-02	1,7E-01
Muscles	4,6E-02	1,7E-01
Ovaires	1,0E-01	3,7E-01
Pancréas	7,4E-02	2,7E-01
Mœlle osseuse rouge	5,5E-02	2,0E-01
Surfaces des os	8,8E-02	3,3E-01
Peau	3,3E-01	1,2E-01
Rate	1,8E-01	6,5E-01
Testicules	8,2E-01	3,0E+00
Thymus	4,6E-02	1,7E-01
Thyroïde	6,2E-01	2,3E+00
Paroi de la vessie urinaire	5,2E-02	1,9E-01
Utérus	8,5E-02	3,1E-01
Dose efficace	3,6E-01	1,3E+00
Équivalent de dose efficace	mSv/MBq	rem/mCi

D'après les données d'études chez l'humain recueillies par Krahwinkel et coll. (*J Nucl Med*, 29(9), 1988, p. 1582-1586) et par Gupta et coll. (*Int J Nucl Med & Biol*, 8, 1981, p. 211-213).

Tableau 5 - Évaluation de la distribution et la rétention

ORGANE

Cerveau	1,76 % $T_b = \infty$	
Paroi inférieure du gros intestin	3,6 % $T_b = 191$ h	(Activité dans la paroi)
Intestin grêle	14,4 % $T_b = 191$ h	(Activité dans la paroi)
Estomac	2,8 % $T_b = 205$ h	(Activité dans la paroi)
Paroi supérieure du gros intestin	4,7 % $T_b = 191$ h	(Activité dans la paroi)
Paroi du cœur	3,4 % $T_b = 179$ h	
Reins	4,5 % $T_b = 260$ h	0,97 % $T_b = 27$ h
Foie	4,6 % $T_b = 218$ h	
Rate	0,74 % $T_b = 640$ h	0,28 % $T_b = 37$ h
Testicules	1,0 % $T_b = \infty$	
Thyroïde	0,29 % $T_b = 350$ h	0,24 % $T_b = 166$ h
Organisme entier	31 % $T_b = 146$ h	69 % $T_b = 502$ h
Vessie urinaire clairance	6,2 % $T_b = 146$ h	13,8 % $T_b = 502$ h

Intervalle d'élimination par la vessie de 4,8 heures. Impuretés présumées : Tl 200 (1 %), Tl 202 (0,33 %), Pb 201 (0,33 %), Pb 203 (0,33 %). Inclut la dose de rayonnement attribuable aux électrons Auger du Tl 201. Estimation obtenue à l'aide du fantôme de Cristy & Eckerman (source : rapport ORNL/TM-8381/V1 & V7).

SURDOSAGE

Il n'existe aucun cas connu de surdosage lié à l'injection du chlorure de thallium Tl 201. En cas de surdosage accidentel, il convient de placer le patient en observation afin de surveiller d'éventuels symptômes évoquant les effets indésirables du chlorure de thallium Tl 201. Le cas échéant, le patient doit faire l'objet d'un traitement symptomatique, selon les symptômes présents.

Pour le traitement d'un surdosage de chlorure de thallium 201 Tl pour injection, la dose absorbée par le patient doit, dans la mesure du possible, être réduite en accélérant l'élimination de l'organisme du radionucléide en ayant recours à une diurèse forcée avec mixtions fréquentes et stimulation du passage dans le tractus gastro-intestinal.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

On a observé que le chlorure de thallium Tl 201 sans addition de vecteur s'accumule de façon analogue à celle du potassium. Les expériences menées chez des volontaires humains à l'aide de microsphères marquées ont révélé une bonne corrélation entre la distribution myocardique du chlorure de thallium Tl 201 et la perfusion régionale.

Les essais cliniques indiquent que les images obtenues à l'aide du chlorure de thallium Tl 201 présentent les régions de l'infarctus comme des zones « froides » ou non marquées qui sont confirmées par des modifications électrocardiographiques et enzymatiques. Lorsque les zones « froides » ou non marquées englobent une portion substantielle du ventricule gauche, le pronostic de survie est sombre. Les zones d'ischémie myocardique transitoire correspondant aux régions perfusées par des artères coronaires partiellement sténosées ont été visualisées lorsque le chlorure de thallium Tl 201 a été administré conjointement avec une épreuve à l'effort. La configuration des structures anatomiques peut nuire à la visualisation de l'artère coronaire droite.

Pharmacodynamie

La pharmacodynamie du chlorure de thallium Tl 201 n'a pas été établie.

Pharmacocinétique

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, le chlorure de thallium Tl 201 est éliminé rapidement du sang, la concentration maximale par un cœur normal étant atteinte après environ 10 minutes. Il se fixera en plus dans les adénomes parathyroïdiens; il n'est pas spécifique puisqu'il se dépose dans une moindre mesure dans les régions d'hyperplasie parathyroïdienne et autres tissus anormaux tels que l'adénome, le néoplasme (p. ex., carcinome parathyroïdien) et le sarcome thyroïdiens. La biodistribution est généralement proportionnelle au débit sanguin de l'organe au moment de l'injection. La clairance sanguine du chlorure de thallium Tl 201 est assurée essentiellement par le myocarde, la thyroïde, le foie, les reins et l'estomac, le reste étant distribué assez uniformément dans tout l'organisme. Les données de dosimétrie présentées dans le tableau 4 reflètent ce modèle de distribution et sont fondées sur une demi-vie biologique de 2,4 jours. Le chlorure de thallium Tl 201 est excrété lentement et de façon égale dans les selles et l'urine.

Métabolisme

Cinq minutes après l'administration intraveineuse, seulement 5 % à 8 % de la dose de radioactivité injectée demeure dans le sang. La clairance sanguine suit une courbe bi-exponentielle, avec 91,5 % de la radioactivité dans le sang éliminée sur une période d'environ 5 minutes et le pourcentage restant sur une période de 40 heures.

Excrétion

De 4 % à 8 % environ de la dose injectée a été excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures. La demi-vie d'élimination de l'organisme entier a été de $9,8 \pm 2,5$ jours. La concentration rénale correspond à environ 3 % de la dose de radioactivité injectée et la concentration testiculaire, à 0,15 %. Les régions thyroïdiennes ont présenté une radioactivité de seulement 0,2 % de la dose injectée, laquelle était totalement disparue en 24 heures. Les

tomographies de face et de dos de l'organisme entier ont montré qu'environ 45 % de la dose injectée se trouvait dans le gros intestin et les structures adjacentes (foie, reins et musculature abdominale)².

Populations particulières et états pathologiques

La pharmacocinétique du chlorure de thallium Tl 201 dans des populations particulières ou états pathologiques précis n'a pas été établie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le produit à une température ambiante contrôlée de 20 à 25°C (68 à 77°F). La date de péremption du produit est fixée à 9 jours après la date de fabrication et à 6 jours après la date d'étalonnage. L'entreposage et l'élimination du chlorure de thallium Tl 201 doivent respecter la réglementation des organismes gouvernementaux autorisés à délivrer le permis d'utilisation de ce radionucléide.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour tout autre produit radioactif, veiller à prendre toutes les précautions afin d'exposer le patient à la dose de rayonnement minimale nécessaire à l'évaluation de son état et de réduire au minimum la radioexposition du personnel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Numéro de catalogue 120

Le chlorure de thallium Tl 201 se présente sous la forme d'une solution stérile et apyrogène qui est réservée à l'administration par voie intraveineuse. Un millilitre de cette solution injectable contient 37 mégabecquerels (1 millicurie) de thallium 201 à la date d'étalonnage, 9 mg de chlorure de sodium ainsi que de l'alcool benzylique à 0,9 % (vol/vol). Le pH est ajusté entre 4,5 et 7,0 au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique. La solution est offerte dans la gamme des doses suivantes de radioactivité : 103,6; 207,2; 233,1; 366,3 mégabecquerels (2,8; 5,6; 6,3; 9,9 millicuries) de thallium 201.

Le contenu des fioles est radioactif. Il est donc essentiel de respecter en tout temps les règles de blindage et de manipulation appropriées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

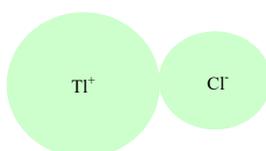
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Thallium Tl 201

Nom chimique : Chlorure de Thallium Tl 201

Formule moléculaire et poids moléculaire : TlCl; 239,836

Formule développée :

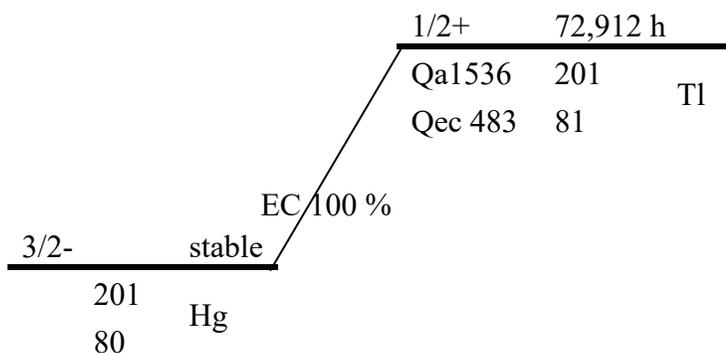


Propriétés physicochimiques :

Couleur : blanc
Aspect : solide cristallin
Point de fusion : 430 °C
Point d'ébullition : 720 °C
Densité : 7 004 kg/m³

Propriétés radioactives

Le diagramme de désintégration physique du ²⁰¹Tl est :



Le ²⁰¹Tl a une demi-vie de 72,912 heures et le ²⁰¹Hg est un isotope stable.

Caractéristiques du produit

Le chlorure de thallium Tl 201 injectable est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique qui se présente sous la forme d'une solution isotonique, stérile et apyrogène, réservée à l'administration par voie intraveineuse. Un millilitre de cette solution injectable renferme 37 mégabecquerels (1 millicurie) de thallium 201 à la date d'étalonnage, 9 milligrammes de chlorure de sodium comme agent isotonique et de l'alcool benzylique à 0,9 % (vol/vol) à titre d'agent de conservation. Le pH est ajusté entre 4,5 et 7,0 par l'addition d'hydroxyde de sodium ou d'acide chlorhydrique. Le thallium TI-201 est un produit de cyclotron. Au moment de l'étalonnage, le chlorure de thallium Tl 201 ne contient pas plus de 1,0 % de Tl 200, de 1,0 % de Tl 202 et de 0,25 % de Pb 203, et pas moins de 98 % de Tl 201 (pourcentage de l'activité totale). Aucun entraîneur n'a été ajouté.

ESSAIS CLINIQUES

Curium a effectué une recherche approfondie et bien ciblée dans la documentation scientifique et réalisé une méta-analyse des articles pertinents sur la sensibilité et la spécificité du Tl-201 utilisé en combinaison avec le dipyridamole et l'adénosine à titre d'agents de stress pharmacologique. L'analyse des articles pertinents avait pour but d'évaluer la valeur diagnostique de la scintigraphie au thallium 201 en combinaison avec un stress pharmacologique vasodilatateur dans le dépistage de la maladie artérielle coronarienne. L'angiographie coronarienne a été retenue comme méthode de référence pour établir la présence et la gravité de la maladie artérielle coronarienne. L'analyse englobe les données relatives à 2 614 sujets ayant participé à 25 essais. Un total de 1 217 patients (14 essais) ont reçu du dipyridamole, tandis que 1 397 autres (11 essais) ont reçu de l'adénosine. Deux sous-groupes de sujets ont été établis pour chaque agent en fonction de la gravité de la sténose coronarienne définie par un rétrécissement luminal de plus de 70 % ou de plus de 50 % d'après l'examen angiographique. Les méta-analyses comprenaient à la fois des cas connus et présumés de maladie artérielle coronarienne, ce qui a pu influencer à la hausse l'estimation de la sensibilité et à la baisse l'estimation de la spécificité.

Tableau 6 – Sensibilité et spécificité de la scintigraphie au thallium 201 en combinaison avec le dipyridamole ou l'adénosine pour le dépistage de la maladie artérielle coronarienne

	Sténose ≥ 70 % N = 913		Sténose ≥ 50 % N = 304	
	Sensibilité (%) [IC à 95 %]	Spécificité (%) [IC à 95 %]	Sensibilité (%) [IC à 95 %]	Spécificité (%) [IC à 95 %]
Dipyridamole (modèle à effets fixes)	91,45 % [89,39; 93,51]	76,61 % [71,10; 82,11]	89,20 % [85,21; 93,20]	68,41 % [58,45; 78,36]
Dipyridamole (modèle à effets aléatoires)	90,60 % [87,60; 93,61]	76,60 % [71,07; 82,12]	89,31 % [85,01; 93,58]	64,18 % [49,71; 86,99]
	Sténose ≥ 70 % N = 112		Sténose ≥ 50 % N=1 345	
	Sensibilité (%) [IC à 95 %]	Spécificité (%) [IC à 95 %]	Sensibilité (%) [IC à 95 %]	Spécificité (%) [IC à 95 %]
Adénosine (modèle à effets fixes)	93,25 % [88,02; 98,49]	100,00 % [86,80; 100,00]	88,77 % [86,86; 90,67]	90,06 % [86,34; 93,78]
Adénosine (modèle à effets aléatoires)	93,25 % [88,02; 98,49]	100,00 % [86,80; 100,00]	88,81 % [86,31; 91,30]	88,56 % [82,40; 94,72]

Des 14 essais sur la perfusion myocardique au Tl 201 avec épreuve au repos et à l'effort sous dipyridamole, 8 ont eu recours à un exercice de faible intensité, notamment test de force de préhension, marche sur place et balancement des jambes, en combinaison avec un agent de stress pharmacologique. L'exercice de faible intensité, par rapport à l'absence d'exercice, ne semble pas influencer la fiabilité diagnostique du chlorure de thallium Tl 201.

La spécificité du chlorure de thallium Tl 201 pour l'imagerie par écho-planar avec stress pharmacologique par l'adénosine n'est pas connue en raison des données limitées avec cette technique d'imagerie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Se reporter à la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE de la PARTIE I de la présente monographie.

TOXICOLOGIE

Aucune étude toxicologique n'a été réalisée avec le chlorure de thallium Tl 201.

RÉFÉRENCES

1. Kocher, David C., Radioactive Decay Data Tables, DOE/TIC-11026, 1981, p. 181.
2. Atkins, H. L., et al. Thallium 201 for Medical Use. Part 3: Human Distribution and Physical Imaging Properties, Journal of Nuclear Medicine, févr. 1977, vol. 18, no 2, p.133-140.
3. Les données énumérées tiennent compte de l'application d'une correction maximale moyenne de 6 % aux doses de rayonnement du thallium 201 en raison des impuretés radioactives de thallium 200 et de thallium 202 à la date de l'étalonnage.
4. Berman DS, Garcia EV, Maddahi J, Rozanski A. Section II; Thallium 201 Myocardial Perfusion Scintigraphy, in Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging, 1984, 3e éd., p. 505-510.
5. Zijlstra F, van Ommeren J, Reiber JH, Serruys PW. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? Circulation, 1987, vol. 75, no 6, p. 1154-1161.
6. Kiat H, Germano G, Friedman J, Van Train K, Silagan G, Ping Wang Fan, Maddahi J, Berman D. Comparative Feasibility of Separate or Simultaneous Rest Thallium 201/Stress Technetium-99m-Sestamibi Dual-Isotope Myocardial Perfusion SPECT. Journal of Nuclear Medicine, 1994, vol. 35, no 4, p. 542-548.
7. Froelicher VF, Fearon WF, Ferguson CM, Morise AP, Heideureich P, West J, Atwood JE. Lessons learned from studies of the standard exercise ECG Test. Chest, 1999, vol. 116, p. 1442-1451.
8. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. American Journal of Cardiology, mars 1999, vol. 83, no 5, p. 660-666.
9. Kim C, Kwok, YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. American Heart Journal, 2001, vol. 142, p.934-944.
10. Fleischmann KE, Hunick MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. JAMA, 9 sept. 1998, vol. 280, no 10, p. 913-920.
11. Hennessy TG, Codd MB, Kane G, McCarthy C, McCann HA, Sugrue DD. Safety of dobutamine stress echocardiography in 474 consecutive studies. Coronary Artery Disease, mars-avril 1997, vol. 8, no 3-4, p. 175-178.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**
Chlorure de thallium Tl 201 injectable
Thallium Tl 201

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du chlorure de thallium Tl 201 et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du chlorure de thallium Tl 201. Pour toute question au sujet de ce produit radiopharmaceutique, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le chlorure de thallium Tl 201 est un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique. Il est destiné à la réalisation d'examen d'imagerie au moyen d'une caméra spéciale installée dans l'unité de médecine nucléaire d'un hôpital ou d'une clinique spécialisée en cardiologie. Le chlorure de thallium Tl 201 sert à reproduire l'image :

- du cœur chez les patients qui ont subi une crise cardiaque;
- de la glande parathyroïde hyperactive chez certains patients;
- du cœur chez les patients atteints d'une affection cardiaque liée au rétrécissement des vaisseaux sanguins dans le cœur. Pour mieux déceler les vaisseaux malades, on la combine à une épreuve à l'effort ou, dans le cas des patients qui ne peuvent accomplir un effort physique, à une épreuve de stress pharmacologique au moyen d'adénosine ou de dipyridamole.

Votre médecin utilisera les résultats de l'examen d'imagerie pour mieux établir un diagnostic.

Les effets de ce médicament :

Après avoir été injecté dans une veine, le chlorure de thallium Tl 201 suit la circulation du sang dans votre corps.

Dans l'examen d'imagerie du cœur, la visualisation d'une plus faible concentration de chlorure de thallium Tl 201 dans le cœur peut être un signe de maladie cardiaque.

Dans l'examen d'imagerie de la glande parathyroïde, la visualisation d'une plus forte concentration de chlorure de thallium Tl 201 dans la glande parathyroïde peut révéler une hyperactivité de la thyroïde.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir le chlorure de thallium Tl 201 si vous êtes allergique à ce produit radiopharmaceutique.

L'ingrédient médicinal

L'ingrédient actif est le thallium Tl 201.

Les ingrédients non médicinaux importants

Alcool benzylique
Acide chlorhydrique
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la Partie I de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Comme le chlorure de thallium Tl 201 comporte un composant radioactif, il doit être administré uniquement par des médecins ou des professionnels de la santé qualifiés ayant reçu une formation précise sur l'utilisation et la manipulation sécuritaire des radioisotopes.**
- **Si vous ne pouvez accomplir un test à l'effort, vous pouvez subir un stress pharmacologique à l'adénosine ou au dipyridamole en même temps que l'administration du chlorure de thallium Tl 201. L'adénosine et le dipyridamole peuvent entraîner des effets secondaires, tels qu'une crise cardiaque, des troubles du rythme cardiaque, une chute de la tension artérielle, une respiration difficile ou un accident vasculaire cérébral. Votre médecin décidera si l'emploi de ces médicaments est indiqué dans votre cas.**
- **Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas recevoir le chlorure de thallium Tl 201, à moins que votre médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.**
- **Si vous allaitez, vous devez cesser de nourrir au sein votre enfant et donner à la place une préparation pour nourrisson durant au moins quatre jours après avoir reçu le chlorure de thallium Tl 201, car il a été établi que ce produit radiopharmaceutique passe dans le lait maternel.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le chlorure de thallium Tl 201 dans les cas suivants :

- Vous avez manifesté une réaction allergique à ce produit par le passé;
- Il est possible que vous soyez enceinte;
- Vous allaitez votre enfant.

Le médecin peut exiger que vous soyez à jeun pour subir l'examen d'imagerie.

Après avoir reçu ce produit radiopharmaceutique, prenez soin d'utiliser les toilettes au lieu de l'urinoir et de tirer la chasse plusieurs fois après afin de réduire le risque de contamination radioactive par votre urine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne connaît pas les interactions du chlorure de thallium Tl 201 avec d'autres médicaments. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez actuellement des médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le chlorure de thallium Tl 201 doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui a l'expérience des produits radiopharmaceutiques.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Des symptômes de réactions allergiques graves ont été signalés avec le chlorure de thallium Tl 201, notamment les symptômes suivants : essoufflement, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, chute de la tension artérielle, éruption cutanée et démangeaisons. Consultez votre médecin si vous manifestez une réaction allergique.

D'autres effets secondaires ont aussi été rapportés avec le chlorure de thallium Tl 201, notamment nausées, vomissements, diarrhée bénigne, tremblements, frissons, fièvre, rougeur des yeux, transpiration, vision trouble et réactions au site d'injection du médicament.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Pour les effets secondaires graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Nausées Diarrhée Tremblements Frissons, fièvre Vision trouble Réaction au site d'injection Essoufflement	√	√ √ √ √ √	
Peu fréquent	Cardiovasculaire Nerveux Respiratoire Hématologique		√ √ √ √	√ √

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise du chlorure de thallium Tl 201, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789,
 - ou
 - Par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous pouvez également signaler les effets indésirables soupçonnés directement à Curium Canada Inc., par l'une des 2 façons suivantes :

- Par téléphone au 1-866-789-2211 (numéro sans frais)
- Par la poste : Curium Canada Inc.
a/s Service de pharmacovigilance
2572 boul. Daniel-Johnson, suite 248
Laval, QC, H7T-2R3

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, dans l'emballage du produit, ou en communiquant avec le promoteur, Curium Canada Inc., au 1-866-885-5988.

Curium ainsi que le logo de Curium sont des marques de commerce de la compagnie Curium.
©2019 Curium Canada Inc. Tous droits réservés.
Curium Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : le 26 avril 2019

Curium Canada Inc.
Laval, QC, H7T-2R3

Artwork revision : 02/2019

DIN: 02328925

CURIUM™