

Piratome sheet #4: Ca-DTPA

! Key points not to forget

- The 1st emergency measures are:
 - extraction of victims from the hazard area;
 - treatment of medical-surgical emergencies, that always takes precedence over the treatment of contamination and/or of irradiation, under all circumstances of exposure to nuclear and radiological agents;
 - protection of victims' airways by FFP3 or, failing this, by any other device, even minimalist, with decontamination including unclothing (if possible preceded by spraying with water), followed by a shower.
 - Antidote treatment pertains to internal contamination (neither external contamination nor irradiation) These are chelating agents used to limit radionuclide distribution and, consequently, its short and long-term radiological effects. The chelator's efficacy is determined by the chemical element and is independent of its radioactivity.
 - In the event of internal contamination, there are generally no immediate clinical symptoms, except in cases of particularly high levels of radioactivity. Antidote treatment is initiated on strong presumption of internal contamination, as early as possible and based on measures taken on-site (within 2 hours of contamination) in order to minimize distribution to accumulation organs and without waiting for identification by assay (see Piratome sheet #1 for samples to be collected rapidly).
 - Medium or long-term chemical toxicity may exist alongside radiological toxicity for certain radionuclides, depending on their physicochemical form [e.g.: cadmium and kidney toxicity] and that should be taken into consideration in therapeutic treatment.
 - Due to the exceptional emergency situation, certain sections of the Summaries of Product Characteristics (SPCs) for the ca-DTPA are relativized on the sheet (e.g.: pregnancy, breast feeding) or should be relativized (contraindications). Continuation of antidote treatment requires reference to the complete SPCs.
 - For additional information concerning the risk, assistance with patient treatment and follow-up, we recommend contacting national competent authority in radionuclear safety.
-

1. List of concerned radionuclides & physicochemical properties of interest for treatment.

In the table presented

. T is the radioactive period T_{eff} is the effective period.

. **The risk is ranked from 1 to 5:** any radionuclide has an exemption threshold, which, when expressed as total activity (Bq) or specific activity (Bq.g^{-1}), corresponds to the value from which any intention to hold, handle or transport the radionuclide must be declared in writing to the competent authorities. Thus a risk scale may be drawn up according to this value:

Risk rank	Risk	Exemption threshold (Bq)
1	Very high	$\text{SE} < 10^4$
2	High	$\text{SE} = 10^5$
3	Moderate	$\text{SE} = 10^6$
4	Low	$\text{SE} = 10^7$
5	Very low	$\text{SE} > 10^8$

. **Concerning the accumulation organs:** these data are provided for the 2 main routes of ingress (inhalation, ingestion) and correspond to the organ exposed contributing the most to the effective dose. Metabolic and dosimetric models allow equivalent doses present in the various organs to be determined and, after weighting the doses by the tissue weighting factor, summing them to obtain the effective dose present in the entire body. In particular, we may specify which organ contributes the most to the effective dose. It should be noted that the doses weighted to the organs and the effective dose are dependent upon the route of ingress into the body (ingestion, inhalation), the transfer modes in the body related to the physico-chemical forms of the compound (F: fast, M: moderate or S: slow), along with particle size ($1 \mu\text{m}$ or $5 \mu\text{m}$) for inhalation.

Thus, the effective dose is determined for any combination of parameters and the organ that contributes the most to this effective dose may vary depending on the value of these parameters. When this is the case, the physico-chemical form of the compound for ingestion, its transfer mode (F, M or S) and possibly its particle size for inhalation, is specified for each organ. When a parameter is not specified, it means that the organ is the same, irrespective of the value of this parameter.

The potential efficacy of chelating agents with respect to the elements has been classified according to levels of scientific proof of efficacy based on the data available in the scientific literature as follows:

- Level of proof I - Chemical chelation: complex stability,, affinity constant.
- Level of proof II - Efficacy in animals: elimination kinetics, effective dose.
- Level of proof III - Efficacy in humans: elimination kinetics, effective dose.

These levels of proof are given as an indication without suggesting the possibility of granting a marketing authorisation (MA) **and must be balanced with the safety profile of the chelating agent**.

When an MA is available, the levels of proof have not been re-established. Thus, Ca-DTPA has an MA in France for the topical treatment of wounds contaminated by plutonium, americium, curium, iron and cobalt

Radionuclides	General characteristics	Accumulation organs (F: fast, M: moderate or S: slow)	Levels of scientific proof of efficacy
Americium 241 (^{241}Am)	Risk 1 α and γ emitter $T = 432.7$ years/ $T_{\text{eff}} = 45$ years	<u>Inhalation:</u> bone (M) <u>Ingestion :</u> bone	MA
Californium 252 (^{252}Cf)	Risk 1 α and neutron emitter $T = 2.65$ years/ $T_{\text{eff}} = 2.5$ years	<u>Inhalation:</u> bone (M) <u>Ingestion :</u> bone	II
Cerium 139 (^{139}Ce)	Risk 3 X and γ emitter $T = 137.6$ d/ $T_{\text{eff}} = 137$ d	<u>Inhalation:</u> lungs (M-L) <u>Ingestion:</u> colon	II
Cerium 141 (^{141}Ce)	Risk 4 β^- and e^- emitter $T = 32.5$ d/ $T_{\text{eff}} = 32$ d	<u>Inhalation:</u> lungs (M-L) <u>Ingestion:</u> colon	II

Radionuclides	General characteristics	Accumulation organs (F: fast, M: moderate or S: slow)	Levels of scientific proof of efficacy
Cerium 144 (¹⁴⁴ Ce)	Risk 4 β ⁻ emitter T = 284.3 days/ Teff = 280 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M 1μm-L), liver (M 5 μm) <u>Ingestion:</u> colon	II
Cobalt 57 (⁵⁷ Co)	Risk 3 e ⁻ and γ emitter T = 271.8 d/ Teff = 170 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M-L) <u>Ingestion:</u> colon	MA
Cobalt 58 (⁵⁸ Co)	Risk 3 β ⁺ and γ emitter T = 70.8 d/ Teff = 65 d	<u>Inhalation:</u> lungs(M 1μm-L 1μm), upper respiratory tract (M 5μm-L 5μm) <u>Ingestion:</u> colon	MA
Cobalt 60 (⁶⁰ Co)	Risk 2 β ⁻ and γ emitter T = 5.27 years/ Teff = 1.6 years	<u>Inhalation:</u> lungs (M-L) <u>Ingestion:</u> colon	MA
Curium 242 (²⁴² Cm)	Risk 2 α emitter T = 163 d/ Teff = 162 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M) <u>Ingestion:</u> bone	MA
Curium 244 (²⁴⁴ Cm)	Risk 1 α emitter T = 18.1 years/ Teff = 13.2 years	<u>Inhalation:</u> bone (M) <u>Ingestion :</u> bone	MA
Europium 152 (¹⁵² Eu)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 13.5 years/ Teff = 5.6 years	<u>Inhalation:</u> liver (M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Europium 154 (¹⁵⁴ Eu)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 8.59 years/ Teff = 6 years	<u>Inhalation:</u> bone (M) <u>Ingestion :</u> colon	I
Europium 156 (¹⁵⁶ Eu)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 15.2 d/ Teff = 15 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Iron 52 (⁵² Fe)	Risk 3 β ⁺ and γ emitter T = 8.26 h/ Teff = 8 h	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	MA
Iron 55 (⁵⁵ Fe)	Risk 3 X emitter T = 2.68 years/ Teff = 1.7 years	<u>Inhalation :</u> spleen (F-M) <u>Ingestion:</u> spleen	MA
Iron 59 (⁵⁹ Fe)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 44.5 d/ Teff = 44 d	<u>Inhalation :</u> upper respiratory tract (F 5μm), liver (F 1 μm), lungs (M) <u>Ingestion :</u> colon	MA
Gallium 66 (⁶⁶ Ga)	Risk 2 β ⁺ and γ emitter T = 9.45 h	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Gallium 67 (⁶⁷ Ga)	Risk 3 e ⁻ and γ emitter T = 3.26 d	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Gallium 68 (⁶⁸ Ga)	Risk 2 β ⁺ and γ emitter T = 1.13 h	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Lanthanum 140 (¹⁴⁰ La)	Risk 2 β ⁻ and γ emitter T = 1.68 d/ Teff = 1.68 d	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	I or II
Manganese 52 (⁵² Mn)	Risk 2 γ emitter T = 5.6 d/ Teff = 5 d	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	III

Radionuclides	General characteristics	Accumulation organs (F: fast, M: moderate or S: slow)	Levels of scientific proof of efficacy
Manganese 52m (^{52m} Mn)	Risk 2 β ⁺ and γ emitter T = 21.2 minutes/ Teff = 20.9 min	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> colon	III
Manganese 54 (⁵⁴ Mn)	Risk 3 γ emitter T = 312 d/ Teff = 35 d	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M 5μm),lungs (M 1μm) <u>Ingestion:</u> colon	III
Plutonium 238 (²³⁸ Pu)	Risk 1 α, X and γ (weak) emitter T = 87.7 years/ Teff = 50 years	<u>Inhalation:</u> bone (M 1μm-S1μm), upper respiratory tract (M 5μm-S 5μm) <u>Ingestion:</u> bone	MA
Plutonium 239 (²³⁹ Pu)	Risk 1 α, X and γ emitter T = 2.41 10 ⁴ years/ Teff = 50 years	<u>Inhalation:</u> bone (M-S) <u>Ingestion :</u> bone	MA
Plutonium 240 (²⁴⁰ Pu)	Risk 1 α, X and γ emitter T = 6563 years/ Teff = 50 years	<u>Inhalation:</u> bone (M-S) <u>Ingestion :</u> bone	MA
Praseodymium 143 (¹⁴³ Pr)	Risk 3 β ⁻ emitter T = 13.6 d/ Teff = 13 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M-S) <u>Ingestion:</u> colon	III
Praseodymium 144 (¹⁴⁴ Pr)	Risk 2 β ⁻ emitter T = 17.3 minutes/ Teff = 17 min	<u>Inhalation:</u> upper respiratory tract (F-M) <u>Ingestion:</u> stomach	III
Promethium 147 (¹⁴⁷ Pm)	Risk 4 β ⁻ emitter T = 2.6 years/ Teff = 2 years	<u>Inhalation :</u> bone (M), lungs (S) <u>Ingestion :</u> colon	III
Ruthenium 103 (¹⁰³ Ru)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 39.3 d/ Teff = 38.5 d	<u>Inhalation :</u> upper respiratory tract (F), lungs (M-S), colon (tetroxide) <u>Ingestion :</u> colon	I
Ruthenium 106 (¹⁰⁶ Ru)	Risk 2 β ⁻ and γ emitter T = 372.6 d/ Teff = 268 d	<u>Inhalation:</u> colon (F-S 1 μm and tetroxide), lungs (M-S 5μm) <u>Ingestion :</u> colon	I
Samarium 153 (¹⁵³ Sm)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 1.95 d/ Teff = 46 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M) <u>Ingestion:</u> colon	I
Scandium 46 (⁴⁶ Sc)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 83.8 d/ Teff = 83 d	<u>Inhalation:</u> lungs (S) <u>Ingestion:</u> colon	III
Scandium 47 (⁴⁷ Sc)	Risk 3 β ⁻ and γ emitter T = 3.42 d/ Teff = 3.4 d	<u>Inhalation:</u> lungs (S) <u>Ingestion:</u> colon	III
Thorium 232 (²³² Th)	Risk 1 α emitter T = 1.44 10 ⁴ years	<u>Inhalation:</u> bone (M-S) <u>Ingestion :</u> bone	II
Ytterbium 169 (¹⁶⁹ Yb)	Risk 4 e ⁻ and γ emitter T = 32.0 d/ Teff = 31 d	<u>Inhalation:</u> lungs (M-S) <u>Ingestion:</u> colon	II
Yttrium 90 (⁹⁰ Y)	Risk 2 β ⁻ emitter T = 2.7 d/ Teff = 2.7 d	<u>Inhalation:</u> lungs(M 1μm S 1μm), colon (M 5μm S 5μm) <u>Ingestion:</u> colon	II
Zinc 65 (⁶⁵ Zn)	Risk 3 γ emitter T = 243.9 d/ Teff = 139 d	<u>Inhalation:</u> lungs(S 1μm), upper respiratory tract (S 5μm) <u>Ingestion:</u> bone	III

2 - Specific treatments

DTPA (pentetate calcium trisodium) - Ca-DTPA® 250 mg/mL, solution for injection

1. Pharmacological mechanism of action

The medicinal product acts by chelation: Ca-DTPA forms stable chelates with the metal ions by exchange with calcium ions, thus forming more stable complexes. The chelates formed in this manner are eliminated via glomerular filtration in urine.

2. Administration protocol(s) depending on severity

Populations	IV route treatment*		Cutaneous route treatment
Adults & Adolescents	0.5 g/day i.e. 1/2 ampoule without exceeding 1 g/day.	Ca-DPTA must be administered in slow IV injection or in an infusion of approximately 1/4 of an hour, diluting the treatment in 100 to 200 ml of saline solution or glucose at 50 g/l.	In topical treatment, this route may be used in addition to the IV route: One or more ampoules poured directly onto healthy skin, combined with other decontamination methods. One or more ampoules on contaminated wounds.
Children < 12 years	14 mg/kg without exceeding 0.5 g/day.		
Treatment duration is determined by assay results and should be continued based on the elimination kinetic of the concerned element, in consultation with radiological institutes or poison control centres.			

If prolonged treatment is necessary, the following schedule may be proposed:

- 1 injection per day for 3 to 5 days,
- 2 to 3 injections per week for 3 weeks,
- 1 injection per week for 3 months,
- to be continued after 3 months, depending on urinary excretion measurement results.
The dose may be then reduced to 0.25 g daily.

3. Antidote efficacy assessment parameters (cf. annex pages 7 and 8) Ca-DTPA is even more effective when administered early. The treatment must be started as soon as possible after any contamination, even if only suspected. However, even if treatment cannot be initiated from the time of contamination, it must be started as soon as possible; the results of the urinary radiotoxicology tests will then guide the continuation of the treatment.

4. Contraindications (to be put into perspective in exceptional emergency situations).

Allergic reaction with a previous injection.

Hypersensitivity to the drug substance or one of its excipients.

5. Main adverse effects (with respect to their frequency or severity)

An allergic reaction may also occur, contraindicating the continuation of treatment.

6. 6. Precautions for use

In individuals who have been subjected to internal exposure by plutonium, americium or curium, Ca-DTPA increases urine radioactivity excretion. It is known that these radionuclides are excreted in urine and faeces and pass into milk.

The following should be considered during treatment:

- to evaluate contamination levels via urine, and possible faecal and blood measurements, and by anthroporadiometry.
- to monitor serum and urinary electrolyte concentrations. If the individual receives a prolonged course of Ca-DTPA 250 mg/ml, solution for injection treatment, these assays may lead to implementation of mineral supplementation.

In case of major radionuclide contamination, precautions must be taken concerning the excreta of the patients, after consulting a person competent in radioprotection.

7. Use of Ca-DTPA in specific populations

Pregnancy: in view of the life-threatening situation, the use of Ca-DTPA is possible during pregnancy irrespective of the term

Lactation: not applicable in case of exceptional emergency situations.

Refer to the SPC of Ca-DPTA in case continued antidote treatment

Appendix: Ca-DPTA efficacy assessment parameters

The efficacy of the antidote may be assessed via assays performed on the excreta or by anthroporadiometry, rarely by blood tests.

These assays use the radiological properties of the isotopes and the choice of matrix (urine, faeces) depends on the mode of contamination, the physico-chemical form and the metabolism of the radionuclide. It is therefore difficult to guide towards a specific test in the absence of background data.

In practice, **a urine test is the easiest to perform** (24-hour urine sample), even if it is not always the most relevant, along with total body anthroporadiometry (which must, however, be carried out in an establishment with a measurement cell). The following table indicates the technique that may be considered if only urine is available and indicates whether total body anthroporadiometry may be considered or not.

Radionuclides	Urine radiotoxicology	Anthroporadiometry	Comments
Americium 241 (^{241}Am)	α or even γ spectroscopy	Difficult	Anthroporadiometry may be considered on target organs (lungs, liver, etc.) in case of high contamination.
Californium 252 (^{252}Cf)	α spectroscopy	Impossible	The energy and intensity of photons are too weak
Cerium 139 (^{139}Ce)	γ spectroscopy	Possible	-
Cerium 141 (^{141}Ce)	γ spectroscopy	Difficult	Weak energy and intensity of gamma photons
Cerium 144 (^{144}Ce)	γ spectroscopy	Difficult	Weak energy and intensity of gamma photons
Cobalt 57 (^{57}Co)	γ spectroscopy	Possible	-
Cobalt 58 (^{58}Co)	γ spectroscopy	Possible	-
Cobalt 60 (^{60}Co)	γ spectroscopy	Possible	-
Curium 242 (^{242}Cm)	α spectroscopy	Impossible	-
Curium 244 (^{244}Cm)	α spectroscopy	Impossible	-
Europium 152 (^{152}Eu)	γ spectroscopy	Possible	-
Europium 154 (^{154}Eu)	γ spectroscopy	Possible	-
Europium 156 (^{156}Eu)	γ spectroscopy	Possible	-
Iron 52 (^{52}Fe)	γ spectroscopy	Possible	Short period (8.26 h)
Iron 55 (^{55}Fe)	Difficult	Impossible	Radiation energy below 10 keV
Iron 59 (^{59}Fe)	γ spectroscopy	Possible	-
Gallium 66 (^{66}Ga)	γ spectroscopy	Possible	Short period (9.45 h)
Gallium 67 (^{67}Ga)	γ spectroscopy	Possible	-
Gallium 68 (^{68}Ga)	γ spectroscopy	Possible	Short period (1.13 h)
Lanthanum 140 (^{140}La)	γ spectroscopy	Possible	Short period (1.68 d)
Manganese 52 (^{52}Mn)	γ spectroscopy	Possible	Short period (5.6 d)
Manganese 52m (^{52m}Mn) (daughter of ^{52}Fe)	γ spectroscopy	Possible	Short period (21.2 min)

Radionuclides	Radiotoxicology of urine	Anthroporadiometry	Comments
Manganese 54 (⁵⁴ Mn)	γ spectroscopy	Possible	
Plutonium 238 (²³⁸ Pu)	α spectroscopy	Impossible	In case of high lung concentrations, pulmonary anthroporadiometry may be considered with a specific detector (E < 20 keV). The same as in case of significant presence of ²⁴¹ Am
Plutonium 239 (²³⁹ Pu)	α spectroscopy	Impossible	
Plutonium 240 (²⁴⁰ Pu)	α spectroscopy	Impossible	
Praseodymium 143 (¹⁴³ Pr)	Difficult by γ spectroscopy β count	Impossible	Photons with intensity below 1%:
Praseodymium 144 (¹⁴⁴ Pr)	Difficult by γ spectroscopy β count	Impossible	Photons with intensity below 1%
Promethium 147 (¹⁴⁷ Pr)	Difficult by γ spectroscopy β count	Impossible	Photons with intensity below 1%:
Ruthenium 103 (¹⁰³ Ru)	γ spectroscopy	Possible	
Ruthenium 106 (¹⁰⁶ Ru)	γ spectroscopy	Possible	
Samarium 153 (¹⁵³ Sm)	γ spectroscopy	Possible	Short period (1.95 d)
Scandium 46 (⁴⁶ Sc)	γ spectroscopy	Possible	
Scandium 47 (⁴⁷ Sc)	γ spectroscopy	Possible	Short period (3.4 d)
Thorium 232 (²³² Th)	α spectroscopy	Impossible (except daughters)	Possibility of detecting its daughters by anthroporadiometry
Ytterbium 169 (¹⁶⁹ Yb)	γ spectroscopy	Possible	
Yttrium 90 (⁹⁰ Y)	β count	Impossible	Pure beta emitter
Zinc 65 (⁶⁵ Zn)	γ spectroscopy	Possible	

Antidotes

Summary of Product Characteristics (SPCs)

**Ca-DTPA 250 mg/mL,
solution injectable**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pentétate de calcium trisodique.....250 mg

Pour 1 mL

1 ampoule de 4 mL contient 1 g de pentétate de calcium trisodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune

pH : 7 ,3 à 7,7

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable est utilisé localement dans le traitement des plaies contaminées par les radionucléides des éléments suivants : le plutonium, l'américium, le curium, le fer et le cobalt, pour favoriser leur élimination. Ce médicament est également utilisé par voie intraveineuse dans un but thérapeutique en cas d'autres voies de pénétration ou d'incorporation, ou dans un but de recueil pour diagnostic en cas de suspicion de contamination interne.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement agit par chélation et est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement. Le traitement doit être débuté dès que possible après toute contamination, même si elle n'est que suspectée. Cependant, même si le traitement ne peut être initié dès la contamination, il doit être effectué dès que possible ; les résultats des examens de radiotoxicologie urinaire guident ensuite la poursuite du traitement.

• Voie intraveineuse :

- la posologie recommandée chez l'adulte et chez l'adolescent est de **0,5 g par jour**, (soit ½ ampoule), sans dépasser **1 g par jour**.
- chez les enfants de moins de 12 ans, la posologie est déterminée en fonction de la masse corporelle (14 mg/kg) sans dépasser **0,5 g par jour**.
- en cas de nécessité de traitement prolongé, le schéma suivant peut être proposé :
 - 1 injection par jour pendant 3 à 5 jours
 - 2 à 3 injections par semaine pendant 3 semaines
 - 1 injection par semaine pendant 3 mois
 - à poursuivre au delà de 3 mois, en fonction des résultats de la mesure de l'excrétion urinaire. La posologie peut alors être réduite à 0,25 g par jour.

• Voie cutanée :

En traitement local, cette voie peut être utilisée en complément de la voie IV :

- une à plusieurs ampoules versées directement sur la peau saine, en associant les autres méthodes de décontamination.
- une à plusieurs ampoules sur les plaies contaminées.

Mode d'administration

La voie injectable est uniquement pour administration intra veineuse. Le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable doit être administré en injection intra-veineuse lente ou par perfusion d'un quart d'heure environ, en diluant le traitement dans 100 à 200 mL de solution saline ou de glucose à 50 g/L.

4.3. Contre-indications

Réaction allergique lors d'une précédente injection.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable est un agent chélateur qui peut entraîner la déplétion de métaux endogènes présents dans l'organisme à l'état de traces tels que zinc, manganèse, fer ou cobalt. Cette déplétion augmente avec la quantité de chélateur injectée et avec la fréquence des injections. Si le traitement par Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, est poursuivi, on associera éventuellement un apport de zinc, de façon concomitante et appropriée.

Précautions d'emploi

Chez les individus ayant subi une exposition interne par le plutonium, l'américium ou le curium, le Ca-DTPA augmente l'excrétion de la radioactivité dans les urines. Ces radionucléides sont connus pour être excrétés dans les urines, et les selles et passent dans le lait.

Durant le traitement, il convient :

- d'évaluer le niveau de contamination par des mesures pratiquées sur les urines, et éventuellement, les selles, le sang, et par anthroporadiométrie.
- de surveiller les concentrations sériques et urinaires des électrolytes. Si l'individu reçoit un traitement prolongé par le Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, ces dosages doivent permettre de prévoir une éventuelle supplémentation minérale.
- d'enregistrer tout effet indésirable provenant de Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable.

En cas de contamination majeure par les radionucléides, des précautions concernant les excréta des patients doivent être mises en œuvre, après avis d'une personne compétente en radioprotection.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En cas de contamination concomitante par des radionucléides de l'iode ou du césium, le traitement par voie orale par iode de

potassium ou sel de ferrocyanure peut être également mis en route.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données nécessaires à l'évaluation du risque de la prise du Ca-DTPA 250 mg/mL, solution injectable, sur le développement fœtal ne sont pas disponibles. C'est pourquoi, hormis les cas de contamination importante et avérée, le traitement n'est pas recommandé durant la grossesse.

Allaitement

Les études pour évaluer l'excrétion du Ca-DTPA dans le lait n'ont pas été conduites.

Il convient chez la femme allaitant d'interrompre l'allaitement dès la suspicion de contamination, qu'elle ait ou non reçu le traitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

De rares effets indésirables non spécifiques ont été décrits dans la littérature :

- céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, prurit, crampes musculaires,
- réaction au site d'injection.

Ces symptômes diminueraient au cours du traitement.

Une réaction allergique peut également avoir lieu qui contre indique la poursuite du traitement.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Depuis plus de 40 ans, la forme injectable du Ca-DTPA est utilisée dans la prise en charge médicale d'une exposition interne (par inhalation accidentelle, par passage cutané ou plus rarement par ingestion) par les radionucléides transuraniens sous forme soluble (transférable), principalement le plutonium, l'américium ou le curium. Les autres radionucléides transuraniens ont une demi-vie beaucoup plus courte et sont plus rares (californium, einsteinium, fermium, ménélium...). Ca-DTPA favorise l'excrétion urinaire des radionucléides du plutonium, américium et curium. Ce traitement n'est pas efficace à la suite d'une contamination par l'uranium ou le neptunium, pour des raisons en partie biocinétiques.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidote

Code ATC : V03AB

Le Ca-DTPA forme des chélates stables avec les ions métalliques par échange avec les ions calcium, formant ainsi des complexes plus stables.

Le Ca-DTPA a une forte affinité pour certains éléments transuraniens comme le

plutonium (valence IV), l'américium (valence III) et le curium (valence III).

Le Ca-DTPA est donc utilisé pour augmenter leur élimination spontanée. Lors d'une intoxication par un radionucléide, les chélates ainsi formés sont éliminés par filtration glomérulaire dans l'urine.

Le Ca-DTPA est efficace pour des formes solubles de plutonium comme le nitrate ou le chlorure mais très peu efficace pour des formes insolubles comme les oxydes ou les complexes organiques type TBP (tributylphosphate).

Le Ca-DTPA complexe également les métaux de transition, tels que le fer, le cobalt et le zinc.

Dans son action de complexation, le Ca-DTPA se trouve, en milieu biologique, en compétition avec des complexants endogènes du plutonium tels que la transferrine et les acides organiques (carbonates, citrates). Le Ca-DTPA n'agit pas sur les agrégats que le plutonium (IV) forme par hydrolyse dans le sang.

Les connaissances acquises conduisent à employer, le plus tôt possible après une contamination, un excès volontaire de Ca-DTPA pour en obtenir une concentration suffisante dans le sang, face aux enchaînements métaboliques multiples de cette phase.

Au cours de son séjour dans l'organisme, le Ca-DTPA n'est pas métabolisé et est excrété tel quel (Durbin 1989).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Propriétés pharmacocinétiques du plutonium**
 - La disponibilité plasmatique du plutonium diminue assez rapidement selon une somme d'exponentielles ; une partie importante correspond à la charge des organes cibles (squelette, foie), avec des périodes biologiques de l'ordre de 20 minutes et de 24 heures. C'est pourquoi la chélation est d'autant plus efficace qu'elle est commencée tôt après la contamination par le radionucléide, avant que celui-ci soit réparti dans les tissus cibles. La répartition décrite initialement pour ces deux organes a été révisée récemment (Leggett 2003) avec 60% pour le foie et 30 % pour le squelette.
- **Propriétés pharmacocinétiques du Ca-DTPA**

Le Ca-DTPA est très faiblement absorbé par voie orale. Chez l'animal, l'absorption intestinale est d'environ 5% (FDA, 2004)

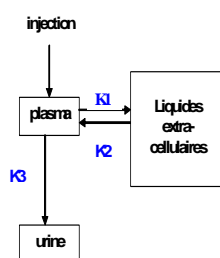
Le Ca-DTPA se répartit rapidement dans les fluides extracellulaires. Il ne traverse pas les membranes cellulaires ; la chélation intervient donc principalement dans le sang.

De plus, la période biologique du Ca-DTPA est courte, au bout de 12 heures après son administration, il est presque entièrement excrété (Gusev I.A. et al, 2001 – REAC/TS, 2002), plus de 95% de la dose injectée est excrétée en moins de 6h (Durbin et al., 1989). Une étude sur deux volontaires sains a permis de mettre en évidence qu'en 24 heures plus de 99% du Ca-DTPA injecté est excrété dans les urines et moins de 0,5% reste dans le plasma (Stather, 1983).

Cette même étude s'est appliquée à déterminer la rétention corporelle du Ca-DTPA-(14C). La rétention plasmatique a été suivie jusqu'à 7 heures après injection intraveineuse, elle est décrite par la somme de 3 exponentielles dont les périodes biologiques sont : 1,4 minutes, 14,3 minutes et 95 minutes. Les fractions concernées correspondent respectivement à 60, 20 et 20 % environ de la quantité injectée initialement.

Modèle pharmacocinétique

Le comportement du Ca-DTPA dans l'organisme, après injection intraveineuse, peut être décrit par le modèle compartimental suivant avec les taux de transfert K1, K2 et K3.



Modèle compartimental du comportement du ¹⁴Ca-DTPA après injection IV (figure 1).

Sur les données humaines précédentes, la modélisation conduit aux taux de transfert du plasma vers les liquides extracellulaires LEC (K1) et des LEC vers le plasma (K2) ; ils sont très courts avec des périodes biologiques respectives de 2,5 et 6,3 minutes. La demi-vie de clairance plasmatique du Ca-DTPA (K3) est de 19 minutes environ, similaire à celle de l'inuline (17 minutes) ce qui est en faveur d'une excrétion par filtration glomérulaire (figure 1).

La clairance du Ca-DTPA à partir du plasma, dans les premières heures est le reflet non seulement de l'excrétion urinaire mais aussi indicative d'un transfert important du plasma dans les liquides extracellulaires rapidement après l'injection (CDER/FDA, 2004).

- **Propriétés pharmacocinétiques du complexe Pu-DTPA**
 - L'élimination urinaire du complexe Pu-DTPA apparaît se dérouler de manière biphasique : une phase rapide pour 25% de la quantité produite, avec une période biologique de 12 heures et une phase lente pour la quantité restante avec une période de 7 jours (Jolly LJr, 1972).

La période biologique courte du Ca-DTPA et son action limitée au sang, ne permet donc pas de chélater le plutonium dès lors qu'il est fixé dans ses organes de dépôt. Ceci justifie une administration thérapeutique la plus précoce possible, avant la fixation du contaminant dans les organes de dépôt et par la suite la répétition éventuelle des injections pour piéger la fraction circulante du contaminant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données relatives à la mutagenèse, la carcinogenèse et les effets sur la fertilité ne sont pas disponibles à ce jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique, 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

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 mL en ampoule (verre incolore de type I) ; boîte de 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES
BP 04
45998 ORLEANS ARMEES
FRANCE

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

- 571 438-8 ou 34009 571 438 8 6 : 4 mL en ampoule (verre) ; boîte de 10.

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

Date de l'AMM : 12/02/2008

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.