

Piratome sheet #3 : DMSA – BAL

! 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 antidotes are relativized on the sheet (e.g.: pregnancy, breast feeding) or should be relativized (contraindications, adverse events). 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 presents

. T is the radioactive half-life and T_{eff} is the effective half-life

. **The risk is assessed on a scale of 1 to 5:**

All radionuclides possess an exemption threshold expressed in total activity (Bq) or in specific activity (Bq.g^{-1}). This threshold corresponds to the value beyond which any intent to hold, handle or transport this radionuclide must be declared in writing to the competent authorities.

Thus, this value can be used to draw up a risk scale as follows:

Risk no.	Risk	Exemption threshold (Bq)
1	Very high	$ET < 10^4$
2	High	$ET = 10^5$
3	Moderate	$ET = 10^6$
4	Low	$ET = 10^7$
5	Very low	$ET > 10^8$

. **Concerning accumulation organs:** this data is given for the 2 main routes (inhalation and ingestion) and corresponds to the exposed organ with the greatest contribution to the effective dose. Indeed, metabolic and dosimetric models allow the determination of equivalent doses present in the various organs, then, after weighting these doses by the tissue weighting factor, they are added to obtain the effective dose present in the entire body. Moreover, it is possible to specify the organ with the greatest contribution to the effective dose.

It should be noted that organ-weighted doses and the effective dose are determined by the route of ingress into the body (inhalation or ingestion), by the methods of transfer within the body and by the compounds physicochemical form (R: rapid, M: moderate or S: slow), along with the particle size (1 μm or 5 μm) for inhalation.

Thus, the effective dose is determined by the combination of parameters and the organ with the greatest contribution to this effective dose and may differ according to the value of these parameters. When this is the case, for each organ, the physicochemical form of the compound for ingestion, the mode of transfer (R, M or S) and, where applicable, its particle size for inhalation, are specified. When a parameter is not specified, then the organ is the same, whatever this parameter's value.

. **The potential efficacy of chelating agents with respect to the elements is ranked, according to levels of scientific efficacy evidence** based on data available in the scientific literature, as follows:

- Evidence level I - Chemical chelation: complex stability, affinity constant.
- Evidence level II - Efficacy in animals: elimination kinetics, effective dose.
- Evidence level III - Efficacy in humans: elimination kinetics, effective dose.
- Lack of evidence (-): This may be a lack of data, negative studies or contradictory results.

These evidence levels are provided for information purposes, without prejudice to the granting of a marketing authorisation (MA) and **must be balanced against the chelating agent's tolerance profile**.

When a MA was available, the evidence levels were not re-determined. Thus, DMSA possesses a MA in France for the treatment of lead and mercury intoxication, along with B.A.L®, indicated in the event of acute intoxication with arsenic, mercury and gold salts and in the case of severe lead poisoning, in combination with EDTA calcium disodium.

Radionuclides	General characteristics	Accumulation organs (R: rapid; M: moderate and S: slow)	Levels of scientific evidence of efficacy	
			DMSA	BAL
Antimony 122 (^{122}Sb)	Risk 1 β^- and γ emitter T = 2.7 d / Teff = 2.7 d	<u>Inhalation</u> : lungs (M, 1 μm) and colon (M, 5 μm) <u>Ingestion</u> : colon	II	-
Antimony 124 (^{124}Sb) <i>Use of the γ line for ^{124}Sb to produce neutrons by action on Be</i>	Risk 3 β^- and γ emitter T = 60.2 d / Teff = 23 d	<u>Inhalation</u> : upper respiratory tract (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : colon	II	-
Antimony 125 (^{125}Sb) <i>(with decay product ^{125}Te)</i>	Risk 3 β^- and γ emitter T = 2.77 years / Teff = 36 d	<u>Inhalation</u> : bone (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : bone	II	-
Arsenic 76 (^{76}As)	Risk 2 β^- and γ emitter T = 1.1 d / Teff = 26.5 h	<u>Inhalation</u> : lungs (M, 1 μm) and colon (M, 5 μm) <u>Ingestion</u> : colon	III	MA
Mercury 197 (^{197}Hg)	Risk 4 X emitter T = 2.7 d / Teff = 2.1 d	<u>Inhalation</u> : upper respiratory tract (R), lungs (M and vapours) <u>Ingestion</u> : colon, kidneys (methyl mercury)	MA	MA
Mercury 203 (^{203}Hg) <i>^{203}Hg is used as a calibration point in γ spectrometry</i>	Risk 2 β^- and γ emitter T = 46.6 d / Teff = 11 d	<u>Inhalation</u> : kidneys (organic compounds), lungs (M and vapours) <u>Ingestion</u> : colon, kidneys (organic compounds)	MA	MA
Nickel 63 (^{63}Ni)	Risk 5 β^- emitter T = 100 years / Teff = 492 d	<u>Inhalation</u> : colon (R), lungs (M), upper respiratory tract (carbonyl) <u>Ingestion</u> : colon	II	-
Nickel 65 (^{65}Ni)	Risk 3 β^- and γ emitter T = 2.52 h / Teff = 2.6 h	<u>Inhalation</u> : upper respiratory tract (R, M) <u>Ingestion</u> : small intestine	II	-
Gold 198 (^{198}Au)	Risk 3 β^- and γ emitter T = 2.7 d / Teff = 2.6 d	<u>Inhalation</u> : upper respiratory tract (R-M, 5 μm – S, 5 μm), lungs (M, 1 μm , S, 1 μm) <u>Ingestion</u> : colon	II	MA
Polonium 210 (^{210}Po)	Risk 1 α emitter T = 138.4 d / Teff = 45 d	<u>Inhalation</u> : kidneys (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : kidneys	II	II
Bismuth 210 (^{210}Bi)	Risk 3 β^- emitter T = 5 d / Teff = 2.8 d	<u>Inhalation</u> : lower large intestine (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : lower large intestine	III	II
Bismuth 207 (^{207}Bi)	Risk 3 X & γ emitter T = 32.8 years / Teff = 5 d	<u>Inhalation</u> : upper respiratory tract (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : lower large intestine	III	II
Lead 210 (^{210}Pb) <i>(and decay products)</i>	Risk 1 Very weak α and β^- and γ emitter T = 22.3 years / Teff = 1.2 10^3 d	<u>Inhalation</u> : bone (R), lungs (M) <u>Ingestion</u> : bone	MA	MA
Cadmium 109 (^{109}Cd)	Risk 3 X and γ emitter T = 462 d / Teff = 140 d	<u>Inhalation</u> : kidneys (R-M), lungs (S) <u>Ingestion</u> : kidneys	II	III

2 - Specific treatments

! It should be noted that, with elements for which both BAL and DMSA are effective, BAL is significantly less well tolerated than DMSA. Thus, the use of BAL should be restricted to patients presenting with digestive disorders and requiring parenteral antidote administration.

DMSA (dimercaptosuccinic acid; succimer) SUCCICAPTAL® 200 mg, capsule.

1. Pharmacological mechanism of action

DMSA is a heavy metal chelator. It enhances the urinary elimination of heavy metals.

2. Administration protocol(s) according to severity

Populations	Doses	Predicted treatment duration
Adults	10 mg/kg (or 350 mg/m ²) administered every 8 hours for 5 days (i.e. 30 mg/kg/day), then 10 mg/kg or 350 mg/m ² administered every 12 hours for 2 weeks (i.e. 20 mg/kg/day), <u>Maximum dose: 1.80 g/day.</u>	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.
Children (2 to 11 years) & Adolescents (12 to 17 years)	The posology is of 10 mg/kg (or 350 mg/m ²) administered every 8 hours for 5 days (i.e. 30 mg/kg/day), then 10 mg/kg or 350 mg/m ² every 12 hours for 2 weeks (i.e. 20 mg/kg/day).	

3. DMSA efficacy evaluation parameters (cf. page 6)

4. Contraindications

None.

5. Main adverse effects (should be relativized in exceptional emergency situations)

Nausea, vomiting - Diarrhoea or constipation - Possible unpleasant smell and loss of appetite -
Mucocutaneous rash - Rhinitis and cough.

6. Precautions for use

None.

7. Use of DMSA in specific populations

Pregnancy: due to the life-threatening situation, the use of DMSA is possible during pregnancy, whatever the term.

Breast feeding: not relevant in emergency situations.

In the event of continued antidote treatment, see the SPCs for SUCCICAPTAL®.

BAL (British Anti Lewisite; dimercaprol) - B.A.L®, IM injectable solution.

1. Pharmacological mechanism of action

Dimercaprol complexes with arsenic, mercury or gold. It has a greater affinity for these metals than proteins, forming stable compounds that are rapidly excreted by the kidneys.

2. Administration protocol(s) according to severity

▪ Doses in adults

Loading dose	Maintenance dose	Cases of acute mercurial nephritis
A deep IM injection (the product is very painful) as early as possible, 2 to 3 mg/kg/injection.	- followed by 1 injection every 4 hours for 2 days, - then 1 injection every 6 hours on the 3 rd day, - then 2 injections per day for 10 days.	5 mg/kg par injection in the absence of anuria. Start the treatment with ¼ vial (50 mg) in order to determine the patient's individual sensitivity.
BAL® is administered using a glass syringe. Failing any specific studies, we cannot confirm the possibility of using a plastic syringe. In emergency, however, and if a glass syringe is not available, a plastic syringe may be used if the antidote is injected immediately after filling the syringe.		
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.		

▪ Doses in children, newborns and infants

No data available

3. BAL efficacy evaluation parameters (cf. page 6)

4. Contraindications (should be relativized in exceptional emergency situations)

Hypersensitivity to dimercaprol and butacaine or to one of the other components of the injectable solution.

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

- Injection point pain.
- Adverse effects, reversible within a few hours, may appear in numerous subjects (tachycardia, acute high blood pressure, anxiety, nausea, vomiting, burning sensations on the hands, face and mouth, hypersialorrhea, rhinorrhea, hypersudation, lacrymal hypersecretion).

6. Precautions for use

Injections must be strictly intramuscular, using a glass syringe whenever possible.

The benefit to risk ratio of BAL administration should be considered under the following conditions:

- Known G6PD deficiency (risk of massive haemolysis due to the presence of butacaine).
- Allergy to groundnut or hypersensitivity to components.

7. Use of BAL in specific populations

Pregnancy: due to the life-threatening situation, the use of BAL is possible during pregnancy, whatever the term.

Breast feeding: not relevant in exceptional emergency situations.

In the event of continued antidote treatment, see the SPCs for BAL®.

3. DMSA or BAL antidote efficacy evaluation parameters

Antidote efficacy can be assessed by means of assays performed on excreta, or by anthroporadiometry, more rarely by means of blood assays.

These assays use the radiological properties of the isotopes; the choice of matrix (urine, stools) is governed by the mode of contamination, along with the radionuclide's physicochemical form and metabolism. Thus, in the absence of upstream data, the choice of one or other examination is difficult.

In practice, even though not always the most relevant, urinary examination is the easiest to perform (24-hour urine sample), along with whole-body anthroporadiometry (though this test requires that the establishment possess a measurement cell).

The following table specifies the possible technique if only urine is available and indicates whether whole-body anthroporadiometry should be considered or not.

Radionuclides	Urine radiotoxicology	Anthroporadiometry	Remarks
Antimony 122 (¹²² Sb)	γ spectro	Possible	Short half-life
Antimony 124 (¹²⁴ Sb)	γ spectro	Possible	Short half-life
Antimony 125 (¹²⁵ Sb)	γ spectro	Possible	-
Arsenic 76 (⁷⁶ AS)	γ spectro	Possible	-
Mercury 197 (¹⁹⁷ Hg)	γ spectro	Difficult	Photon energy < 100 KeV and short half-life
Mercury 203 (²⁰³ Hg)	γ spectro	Possible	Relatively short half-life
Nickel 63 (⁶³ Ni)	Liquid scintillation	impossible	Low-energy beta emitter
Nickel 65 (⁶⁵ Ni)	γ spectro	Possible	-
Gold 198 (¹⁹⁸ Au)	γ spectro	Possible	Short half-life
Polonium 210 (²¹⁰ Po)	α spectro after chemical separation	impossible	-
Bismuth 210 (²¹⁰ Bi)	Difficult if no chemical separation	impossible	Pure beta emitter and short half-life
Bismuth 207 (²⁰⁷ Bi)	γ spectro	Difficult	Photon energy < 100 KeV
Lead 210 (²¹⁰ Pb) (and decay products)	Difficult	impossible	Photon energy < 100 KeV
Cadmium109 (¹⁰⁹ Cd) (decay product ^{109m} Ag)	γ spectro	Difficult	Photon energy < 100 KeV

Antidotes

Summary of Product Characteristics (SPCs)

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

SUCCICAPTAL 200 mg, gélule - DMSA

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

3. FORME PHARMACEUTIQUE

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Traitement des intoxications par le plomb et le mercure.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Adulte

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

La posologie ne devra pas dépasser 1,80 g/jour chez l'adulte.

- Enfant

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg/jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg/jour).

Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids (kg)	Dose * (mg)
8 - 15	100
16 - 23	200
24 - 34	300
35 - 44	400
> 45	500

* à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est généralement déconseillé en cas de grossesse ou d'allaitement (cf. rubrique Grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mise en garde

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : en absence de données sur le passage du succimer à travers la barrière placentaire, il est déconseillé d'administrer ce produit pendant la grossesse.

Allaitement : l'utilisation est déconseillée pendant l'allaitement en raison de la propriété du MSA d'éliminer les métaux lourds.

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

4.8 Effets indésirables

- Nausées, vomissements.
- Diarrhée ou constipation.
- Possibilité d'odeur désagréable et de perte d'appétit.
- Eruptions cutanéomuqueuses.
- Rhinite et toux.

4.9 Surdosage

En l'absence de recul dans l'utilisation clinique du succimer, une conduite thérapeutique en cas de surdosage ne peut être actuellement proposée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE / CHÉLATEUR DE METAUX LOURDS
(V : divers)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le succimer augmente l'élimination urinaire des métaux lourds.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

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

Société d'Etudes et de Recherches Biologiques.

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

365 710-8
plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 15 gélule(s).

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

- Date de l'AMM : 01/02/1996.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I
Réservé à l'usage hospitalier.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

B.A.L., solution injectable I.M.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dimercaprol.....10,00 g
Butacaïne.....0,05 g
Pour 100 ml de solution injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.M.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or.

Intoxication saturnine sévère en association avec l'E.D.T.A. calcicodisodique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie parentérale: voie intramusculaire stricte.

La posologie est de 3 mg/kg par injection soit pour un adulte d'environ 70 kg:

- les 2 premiers jours: 1 injection toutes les 4 heures, soit 6 injections;
- le troisième jour: 1 injection toutes les 6 heures, soit 4 injections;
- les 10 jours suivants: 2 injections par jour.

Dans les néphrites mercurielles aiguës (en l'absence d'anurie: cf chapitre précaution d'emploi): 5 mg/kg et par injection.

- Débuter le traitement par ¼ d'ampoule (50 mg) pour rechercher la sensibilité individuelle du malade.
- Comme pour toute solution injectable non aqueuse, administrer au moyen d'une seringue en verre.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:

- hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaïne ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

La toxicité de ce médicament (en relation avec son pouvoir réducteur) est augmentée en cas de lésion rénale ou d'insuffisance hépatique.

Il doit donc être administré avec précaution chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Des précautions doivent être prises également chez les malades hypertendus (cf chapitre effets indésirables).

En cas de déficit en G6PD, ce médicament peut entraîner une hémolyse.

Précautions d'emploi:

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire et avec une seringue en verre.

L'utilisation du dimercaprol dans les néphrites mercurielles aiguës ne se fera qu'en l'absence d'anurie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

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

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dimercaprol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, compte tenu de ces données et au regard de l'indication, cette association peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Douleurs au point d'injection, hypertension, tachycardie, nausées, vomissements, céphalées, sensations de brûlures du visage.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il a été observé une hypertension, des convulsions et un coma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE

(V: divers)

Le dimercaprol se combine avec l'arsenic, le mercure ou l'or.

Il a une plus grande affinité que les protéines pour ces métaux et forme avec ces derniers un composé stable, rapidement excrété par le rein.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie IM, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 1 à 2 heures.

Le produit est rapidement et entièrement métabolisé et excrété par voie rénale en moins de 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de benzyle, huile d'arachide.

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

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable en verre brun de type I de 2 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SOCIÉTÉ D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

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

- 300 906-5: 2 ml en ampoule (verre brun), boîte de 12

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

- Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II