

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ditripentat-Heyl® (DTPA)
1000 mg Injektionslösung
Wirkstoff: Calcium-trinatrium-pentetat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Calcium-trinatrium-pentetat (Ca-DTPA)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Injektion oder Infusion

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung zur Dekorporierung von transuranen Schwermetallradionukliden (Americium, Plutonium, Curium, Californium, Berkelium).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie von Vergiftungen erfordert eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit vom Vergiftungsbild.

Dosierung:

Erwachsene 1 Ampulle pro Tag

Initial werden 1000 mg Ca-DTPA (ca. 15 mg/kg/d) in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung oder in 5%-iger Glukoselösung sehr langsam i. v. (Injektionsdauer ca. 15 Minuten) oder besser als Infusion in 250 ml Verdünnungslösung über ½ bis 2 Std. gegeben. Die Injektions- bzw. Infusionslösung ist nach der Zubereitung sofort zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Ditripentat-Heyl (DTPA) ist nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen.

In diesen Fällen kann auf Zn-DTPA ausgewichen werden.

Art und Dauer der Anwendung

Für die Therapie von Erwachsenen empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

- Erste Woche: Je 1000 mg Ca-DTPA an 5 Tagen.
- Folgende 6 Wochen 1000 mg Ca-DTPA 2- bis 3-mal pro Woche
- Anschließend 6 Wochen Therapiepause
- Weiter alternierend 3 Wochen Therapie (1000 mg DTPA 2- bis 3-mal wöchentlich) und 3 Wochen Therapiepause oder 1000 mg Ca-DTPA i. v. alle 2 Wochen.
- Abhängig vom Einzelfall kann die Therapiepause auch vier bis sechs Monate betragen.

Bei der länger andauernden Therapie sollte regelmäßig Zink substituiert (z. B. 220 mg Zinksulfat täglich) werden. Alternativ kann die Langzeittherapie auf Zn-DTPA umgestellt werden.

Die notwendige Behandlung kann sehr langwierig sein (in Einzelfällen über mehrere Jahre) und eine Vielzahl von Injektionen erforderlich machen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Radionuklidausscheidung im Urin). Solange durch die Gabe von DTPA die Ausscheidungsrate gesteigert wird, sollte die Therapie fortgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile,
- während der Schwangerschaft,
- Kinder und Jugendliche,
- bei Hypercalcämie,
- bei Patienten mit Schädigungen der Nieren (nephrotisches Syndrom) oder des Knochenmarks (Knochenmarksdepression, Leukopenie, Thrombocytopenie) sowie
- bei oraler Radionuklidaufnahme, solange sich das Nuklid noch im Gastrointestinaltrakt befindet, da das komplexierte Radionuklid im Vergleich zum unkomplexierten besser reorbiert wird.

Bei Inkorporation von Uran, Neptunium oder Cadmium sollte Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor und während der Therapie sind regelmäßige Kontrollen von Harn- und Blutstatus angezeigt. Bei Auftreten von Veränderungen der Nieren (z. B. Proteinurie, Hämaturie, Zylinder im Harn) oder des Blutbildes sollte die Behandlung mit Ca-DTPA abgebrochen werden. Dies gilt auch bei Auftreten von Diarrhö.

Die längerdauernde Therapie sollte unter regelmäßiger Kontrolle der Urinausscheidung des Radionuklids und der essenziellen Spurenelemente erfolgen.

Die Therapie von Vergiftungen mit Ca-DTPA schließt andere Maßnahmen zur Therapie von Vergiftungen wie Magenspülung, Dialyse, Plasmaaustausch, chirurgische Entfernung von Depots etc. nicht aus.

Die Tagesdosis darf nicht in mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden.

Während der Gabe von Ditripentat-Heyl (DTPA) sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Ditripentat-Heyl (DTPA) und essenziellen Schwermetallen, wie z. B. Zink oder Eisen, können sich die Arzneimittel gegenseitig in ihrer Wirksamkeit aufheben. Es empfiehlt sich deshalb, eine eventuell notwendige Substitution der Spurenelemente zeitlich versetzt durchzuführen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft darf Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht angewendet werden. In diesen Fällen kann auf Zn-DTPA ausgewichen werden.

Bei Vorliegen einer Radionuklidaufnahme soll generell nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Abhängig von Art und Schwere der Erkrankung, der entsprechend notwendigen Dosierung und Dauer der Behandlung können – in individuell unterschiedlicher Häufigkeit – folgende Begleiterscheinungen auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen, die sich in Hautreaktionen äußern können.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

DTPA verstärkt die Ausscheidung einiger Spurenelemente, insbesondere von Zink. In Einzelfällen wurde bei einer länger andauernden Behandlung ein klinisch manifester Zinkmangel (Haarausfall, Hautreaktionen, Schleimhautveränderungen [Exantheme, Enantheme]) beschrieben. Unter der zusätzlichen Gabe von Zink waren die Symptome reversibel. Bei einem Patienten wurde ein reversibler Verlust des Geruchsvermögens beschrieben.

Vermutlich ist die vermehrte Zinkausscheidung auch Hauptursache für andere Nebenwirkungen. So sind bei Ca-DTPA Nierenschädigungen, Darmstörungen und Knochenmarkschäden (Thrombozytopenie) beschrieben.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Parästhesien.

Herzkrankungen

Selten: Blutdrucksenkung.

Gefäßerkrankungen

Bei schneller i. v.-Injektion sind thrombophlebitische Reaktionen beschrieben worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Rhinitis vasomotorica, allergisch bedingte Hautreaktionen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

DTPA kann zu Nierenschäden (nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz) führen. Bei Nierenerschädigung ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion nachgewiesen worden. Besondere Vorsicht ist deshalb geboten bei Vergiftungen mit Metallen, die selbst nierenschädigend wirken. Die Veränderungen an den Nieren sind nach Absetzen von DTPA reversibel.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Bei wiederholter Gabe von Ca-DTPA mit zu kurzen Regenerationsintervallen zwischen den einzelnen Applikationen können auftreten: verzögerte Fieberreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Frösteln, Kopfschmerzen, Pruritus, Muskelkrämpfe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Hohe Dosen von Ca-DTPA können zu schweren Schäden an den Nieren, der Darmmukosa und der Leber führen. Als Ursache wird eine Verarmung an Zink und Mangan vermutet.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Auftreten entsprechender Symptome sind die Spurenelemente zu kontrollieren und zu ersetzen. Außerdem kann eine symptomatische Therapie erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidot zur Dekorporierung von transuranen Schwermetallradionukliden.

ATC-Code: V03AB47 Pentetsäure

Ca-DTPA ist das Calcium-Natrium-Salz der Pentetsäure. Es ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarboxylsäuren, der eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen und Radionukliden hat und mit diesen stabile, wasserlösliche Komplexe (= Chelate) bildet. Dabei wird das Calcium gegen die entsprechenden Metallionen ausgetauscht, sofern sie eine größere Bindungskonstante zu DTPA besitzen. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als die Metalle selbst, fördert Ca-DTPA die Elimination vor allem der im extrazellulären Raum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Nieren mit dem Urin.

Als Chelatbildner kann Ca-DTPA auch zu einer Veränderung des Mineralstoffhaushaltes führen, besonders von Zink und Mangan. Dadurch können Metalloenzyme wie δ -Aminolävulinat-Dehydratase (ALAD) vorübergehend gehemmt werden. Durch gleichzeitige orale Gabe von Zink oder durch Wechsel auf Zn-DTPA bei der Langzeittherapie können ausreichende Zinkspiegel erreicht und unerwünschte Reaktionen vermieden werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe liegt die enterale Resorption von DTPA unter 10%. Als Aerosol über

die Lunge verabreicht werden 20–30% der inhalierten Dosis resorbiert. Nach intraperitonealer oder intramuskulärer Injektion wird DTPA schnell und vollständig resorbiert.

Der Verteilungsraum entspricht dem extrazellulären Wasser. Nur ein geringer Anteil wird an Plasmaproteine gebunden. DTPA ist nicht in der Lage, in größerem Ausmaß Zellmembranen zu durchdringen. Es findet keine Anreicherung in bestimmten Organen statt.

DTPA wird praktisch nicht metabolisiert. Es wird schnell und nahezu vollständig durch glomeruläre Filtration renal eliminiert. Die Ausscheidung im Stuhl ist < 3%. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei 20 bis 60 Minuten. Lediglich ein kleiner Anteil, der an Plasmaproteine gebunden ist, hat eine Halbwertszeit > 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) akute Toxizität

Die akute LD₅₀ liegt für Ca-DTPA bei 6,2 g/kg (Maus i. p.), wobei die Tiere innerhalb von 48 Stunden verstarben. Bei der Ratte (i. p.) beträgt die LD₅₀ 3,5 g/kg.

b) chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen mit einer niedrigen Dosierung zeigten keine Nebenwirkungen bei Mäusen. Bei hohen Dosen kann die Langzeitanwendung von Ca-DTPA zu nephrotischen Nierenveränderungen führen, die sich nach Absetzen wieder zurückbilden. Daneben wurden Störungen des Darmepithels beobachtet. Bei den anderen Organen wurden keine eindeutigen histopathologischen Veränderungen festgestellt. Einmalige hochdosierte Gaben von DTPA waren besser verträglich als die mehrmalige Verabreichung der Menge in kleineren Dosen.

c) mutagenes und tumor erzeugendes

Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Ca-DTPA führte bei Mäusen in hohen Dosen insbesondere während der frühen und mittleren Schwangerschaft zu fetaler Mortalität und erhöhter Rate an Missbildungen. Als NOEL für teratogene Effekte wurde bei Mäusen < 358 mg/kg s. c. gefunden. Als Ursache wird ein Einfluss auf die Zink- und Manganspiegel und deren Auswirkung auf die Aktivität spezifischer Metalloenzyme angenommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat, Natriumhydroxid, Pentetsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Insbesondere dürfen Ditripentat-Heyl (DTPA) keine essenziellen Schwermetalle wie z. B. Zink oder Mangan zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewandt werden. Das Verfalldatum ist auf dem Etikett und der äußeren Umhüllung angegeben.

Die Injektions- bzw. Infusionslösung ist nach der Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Heyl

Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG

Kurfürstendamm 178-179

10707 Berlin

Deutschland

Telefon: +49 30 81696-0

Telefax: +49 30 8174049

oder

Postfach 370 364

14133 Berlin

Deutschland

E-Mail: info@heyl-berlin.de

Website: www.heyl-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6813281.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.04.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt