

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ditripentat-Heyl (DTPA)
1000 mg/5 ml Injektionslösung

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
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

1 Ampulle pro Tag

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.

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 der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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.

Die Behandlung mit Ditripentat-Heyl (DTPA) sollte so schnell wie möglich nach einer Exposition mit Radionukliden beginnen, da ein Wirkungsverlust durch eine Verzögerung des Behandlungsbeginns später nicht kompensiert werden kann. Ist Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht sofort verfügbar, kann auch eine spätere Anwendung sinnvoll und effektiv sein.

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.

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

Während der Anwendung von Ditripentat-Heyl (DTPA) ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Tagesdosis darf nicht in mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden.

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.

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

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

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.

Ein verzögerter Behandlungsbeginn sollte vermieden werden, da die chelatbildende Wirkung von Ditripentat-Heyl (DTPA) am größten ist, wenn die radioaktiven Metalle noch im Blut zirkulieren und sich im extrazellulären Raum befinden. Die therapeutische Wirksamkeit von Ca-DTPA nimmt mit der Zeit nach der Kontamination ab, da sich die radioaktiven Metalle in schwer zugänglichen Kompartimenten wie z. B. den Knochen ablagern können.

Die maximale therapeutische Wirksamkeit von Ca-DTPA und die Folgen eines verzög-

gerten Behandlungsbeginns hängen von der Art des Radionuklids, seiner Eintrittspforte in den Körper und den physikochemischen Eigenschaften, insbesondere der Löslichkeit der Radionuklidverbindung ab. Ein eindeutiges Zeitfenster für den Beginn der Dekorporierung kann daher nicht allgemein gültig angegeben werden. Je nach Situation scheint es im Bereich von Stunden bis zu mehreren Tagen zu liegen.

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

Ditripentat-Heyl (DTPA) enthält 138,8 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 6,9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Calcium-trinatrium-pentetat auf die männliche und weibliche Fertilität vor.

Schwangerschaft

Ditripentat-Heyl ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In diesen Fällen kann auf Zn-DTPA ausgewichen werden.

Stillzeit

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

Herzerkrankungen

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 Nierenvorschädigung 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 Darm-

mukosa 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

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Als Chelatbildner kann Ca-DTPA auch zu einer Veränderung des Mineralstoffhaushaltes führen, besonders von Zink und Mangan. Dadurch können Metalloenzyme wie δ -Aminolävulinat-Säure-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

Resorption

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.

Verteilung

Der Verteilungsraum entspricht dem des extrazellulären Wassers. 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.

Elimination

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

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.

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.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

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, Salzsäure zur pH-Einstellung, 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

5 Jahre

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen à 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG
Kurfürstendamm 178-179
10707 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 81696-0
Fax: +49 30 81696-33
E-Mail: info@hey-berlin.de
Website: www.hey-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6813281.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. April 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt