

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA)
1055 mg / 5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält:
1055 mg Trinatrium-zink-pentetat (Zn-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 Schwermetallnukliden (Americium, Plutonium, Curium, Californium, Berkelium)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) richtet sich grundsätzlich nach Art und Schwere der Vergiftung.
Durchschnittlich erhalten:

<i>Erwachsene:</i>	1 Ampulle pro Tag
<i>Kinder:</i>	25-50 mg pro kg Körpergewicht und Tag

Für die Therapie von Erwachsenen empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

- Erste Woche: Je 1055 mg Zn-DTPA an 5 Tagen
- Folgende 6 Wochen: 1055 mg Zn-DTPA 2 bis 3 mal pro Woche
- Anschließende 6 Wochen: Therapiepause
- Weiter alternierend 3 Wochen: Therapie (1055 mg Zn-DTPA 2-3 mal wöchentlich) und 3 Wochen Therapiepause oder 1055 mg Zn-DTPA i.v. alle 2 Wochen
- Abhängig vom Einzelfall kann die Therapiepause auch vier bis sechs Monate betragen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Tagesdosis wird 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 Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Schwermetallausscheidung im Urin). So lange durch die Gabe von DTPA die Ausscheidungsrate der Metalle gesteigert wird, sollte die Therapie fortgeführt werden. Die notwendige Behandlung kann sehr langwierig sein (in Einzelfällen über mehrere Jahre) und eine Vielzahl von Infusionen erforderlich machen.

Während der Anwendung 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
- Hyperzinkämie,
- 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 Zn-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.

Während der Gabe von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

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

Bei akuten Vergiftungen ist die Einleitung der Behandlung mit dem stärker wirksamen Trinatrium-calcium-pentetat zu empfehlen. Die Langzeitbehandlung sollte dann mit dem weniger toxischen Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) erfolgen.

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

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) enthält 139,5 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 7 % 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

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trinatrium-zink-pentetat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Schwangerschaft sollte sorgfältig zwischen dem Risiko der Vergiftung und dem Risiko der Gabe von Zn-DTPA abgewogen werden. Ist die Anwendung von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) während der Schwangerschaft aber aus vitaler Indikation erforderlich, ist der Mineralstoffhaushalt zu kontrollieren, um eine Versorgung des Kindes mit essentiellen Spurenelementen zu sichern.

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: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ 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

Herzerkrankungen

Selten: Blutdrucksenkung

Gefäßkrankungen

Bei schneller i.v.-Injektion sind lokale Reizerscheinungen (thrombophlebitische Reaktionen) beobachtet worden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergisch bedingte Hautreaktionen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Bei einer wiederholten Gabe von Zn-DTPA mit zu kurzen Regenerationsintervallen zwischen den einzelnen Applikationen können auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, 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 der Überdosierung sind bisher nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antidot bei Radionuklidintoxikationen

ATC-Code:

V03AB47 Pentetsäure

Wirkmechanismus

Zn-DTPA ist das Zink-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 Zink gegen die entsprechenden Metallionen ausgetauscht, sofern sie eine größere Bindungskonstante zu DTPA besitzen. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als die Metalle selbst, fördert Zn-DTPA die Elimination vor allem der im extrazellulären Raum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Nieren mit dem Urin.

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 Applikation wird DTPA schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung

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.

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 Toxizität von Zn-DTPA ist gering. Dies gilt sowohl für die Letalität als auch für histopathologische Veränderungen der Nieren, des Dünndarms oder der Knochen. Ca-DTPA dagegen kann in hohen Dosen degenerative Schäden der Nierentubuli und der Darmmucosa verursachen.

Die akute LD₅₀ liegt für Zn-DTPA ungefähr 30mal höher als für Ca-DTPA. Sie beträgt bei erwachsenen Mäusen > 10 g/kg.

Chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen mit einer niedrigen Dosierung zeigten keine Nebenwirkungen bei Mäusen.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Zn-DTPA führte bei Mäusen und Ratten auch in vielfacher therapeutischer Dosierung zu keinen teratogenen Effekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid, Pentetsäure, Salzsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke, Zinkoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Tel.: +49 30 81696-0



Kurfürstendamm 178-179
10707 Berlin
Deutschland

Fax: +49 30 81696-33
E-Mail: info@heyhl-berlin.de
Website: www.heyhl-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6813967.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. November 2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig