

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dimaval 250 mg DMPS-Na/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält: 271,4 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure-Natriumsalz 1 H₂O (DMPS-Natriumsalz 1 H₂O) entsprechend 250 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure-Natriumsalz (DMPS-Na)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute Vergiftung mit Quecksilber (metallisch, Dampf, anorganische und organische Verbindungen), wenn die orale Behandlung oder die Behandlung über eine Magensonde nicht möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung richtet sich grundsätzlich nach Art und Schwere der Vergiftung.

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, gilt bei akuten Vergiftungen:

Siehe unten stehende Tabelle

An den darauf folgenden Tagen: Je nach klinischem Zustand ein- bis dreimal täglich den Inhalt 1 Ampulle Dimaval (entsprechend 250–750 mg DMPS-Na/Tag) oder Umstellung auf die orale Darreichungsform von DMPS-Na.

Art der Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung. Bei intravenöser Anwendung von Dimaval muss diese langsam, d. h. über drei bis fünf Minuten erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Schwermetallausscheidung im Urin).

Die Injektionslösung soll aber grundsätzlich nur dann Anwendung finden, wenn eine orale Zufuhr nicht möglich ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, seine Salze oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei allergischen Reaktionen auf DMPS ist die Therapie abzubrechen, da sonst ein Stevens-Johnson-Syndrom auftreten kann.

Bei Niereninsuffizienz ist eine Anwendung des Präparates nur bei gleichzeitiger Dialyse möglich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischer asthmatischer Symptomatik.

Die Anwendung von Dimaval schließt andere Maßnahmen zur Therapie von Vergiftungen nicht aus (Magenspülung, Dialyse, Plasmaaustausch usw.).

Die längerdauernde Therapie soll unter regelmäßiger Kontrolle der Urinausscheidung des toxischen Metalls und der essenziellen Spurenelemente erfolgen.

Eine Ampulle enthält 1,2 mmol (27,4 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Zugabe anderer Injektions- oder Infusionslösungen kann die Wirksamkeit des Chelatbildners vermindern. Deshalb darf die Injektionslösung nicht anderen Injektions- oder Infusionslösungen zugemischt werden. Bei getrennter Gabe sind keine Wechselwirkungen bekannt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Dimaval und essenziellen Spurenelementen, wie z. B. Zink oder Kupfer, 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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure-Natriumsalz 1 H₂O bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Dimaval während der Schwangerschaft vermieden werden.

Ist aber die Anwendung von Dimaval während der Schwangerschaft aus vitaler Indikation erforderlich, ist der Mineralstoffhaushalt, insbesondere Zink und Kupfer, zu kontrollieren, um eine Versorgung des Kindes mit essenziellen Spurenelementen zu sichern, denn es ist bekannt, dass ein durch einen Chelatbildner verursachter Zinkmangel seinerseits teratogen wirkt.

Stillzeit

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung sollte generell nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Dimaval auf die männliche und weibliche Fertilität vor.

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 Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukozytenabfall um 50 %

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschlag (Exanthem, Rash), die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind

Sehr selten:

- schwere allergische Hauterscheinungen (z. B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)
- Asthmaanfall bei Asthma-Patienten während oder unmittelbar nach der Injektion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: unangenehmer Hydrogensulfidgeruch, Geschmacksveränderungen, Appetitverlust

Behandlungstag	Einzeldosis		Dosierungsintervall pro Einzeldosis	Maximale Tagesdosis	
	DMPS-Na	Anzahl Ampullen		DMPS-Na	Anzahl Ampullen
1	250 mg	1	3–4 Stunden	1.500–2.000 mg	6–8
2	250 mg	1	4–6 Stunden	1.000–1.500 mg	4–6
3	250 mg	1	6–8 Stunden	750–1.000 mg	3–4
4	250 mg	1	8–12 Stunden	500–750 mg	2–3

Der Inhalt einer Ampulle mit 271,4 mg DMPS-Natriumsalz 1 H₂O entspricht 250 mg DMPS-Natriumsalz (DMPS-Na).

Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Spurenelemente Zink und Kupfer, beeinflussen.

Herzerkrankungen

Kardiovaskuläre Reaktionen können, insbesondere bei zu schneller Injektion von Dimaval auftreten und äußern sich in Blutdruckabfall, Übelkeit, Schwindel, Schwäche, in der Regel kurze Zeit (5–10 Minuten) nach der Injektion.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Enge der Brust

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergisch bedingte Hautreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Durch die Gabe des Präparates erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper.

Sehr selten: infolgedessen Auslösung eines Nierenversagens als klinisches Symptom der Quecksilbervergiftung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Schmerzen im Injektionsbereich, abdominale Beschwerden

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

Bei Überdosierung von Dimaval kann es neben kardiovaskulären Reaktionen (siehe Nebenwirkungen) zu Nekrosen an der Injektionsstelle kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Der Wirkstoff kann durch Dialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidot zur Therapie von Quecksilberintoxikationen
ATC-Code: V03AB43 DMPS

Wirkmechanismus

(RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, frühere Bezeichnung (RS)-2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS), in Dimaval als Natriumsalz enthalten, ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der vicinalen Dithiole.

		Blut	Plasma
AUC	($\mu\text{g} \cdot \text{h}$)/ml	55,20 ± 5,46	122,54 ± 27,53
C_{max}	$\mu\text{g}/\text{ml}$	17,70 ± 2,79	28,42 ± 2,17
t_{1/2}α	h	1,03 ± 0,49	1,06 ± 0,23
t_{1/2}β	h	15,99 ± 2,92	27,31 ± 8,99
Clearance	ml/min	67,38 ± 11,63	30,84 ± 5,26

Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen

Durch die beiden benachbarten SH-Gruppen bildet es mit verschiedenen Schwermetallen stabile Komplexe, die vorwiegend über die Niere mit dem Urin ausgeschieden werden. Auf diese Weise fördert DMPS die Ausscheidung vor allem der außerhalb der Körperzellen im Extrazellulärraum vorhandenen Schwermetalle, vorwiegend über die Niere. DMPS und seine Schwermetallkomplexe sind auch dialysierbar.

Die Toxizität der Schwermetalle wird aber bereits durch die Komplexbildung gesenkt, weil die Schwermetalle im Organismus nicht mehr die SH-Gruppen in lebenswichtigen Enzymen blockieren können.

Pharmakodynamische Wirkungen

Als Chelatbildner kann DMPS den Haushalt von verschiedenen essenziellen Mineralstoffen beeinflussen. Insbesondere bei Zink und Kupfer wurde eine erhöhte Ausscheidung im Urin beobachtet. Tierexperimentell führte dies jedoch nur bei längerer Behandlungsdauer und hoher Dosierung zu einer Konzentrationsabnahme im Plasma und in den Organen. Normalerweise reichen die in der Nahrung enthaltenen Spurenelemente aus, um die erhöhte Ausscheidung zu kompensieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion erreicht DMPS seine höchste Dosierung im Plasma und in den Nieren. Höhere Konzentrationen werden auch in der Haut gemessen. In den übrigen Organen, insbesondere im Gehirn, finden sich nur geringe Mengen. Die Proteinbindung liegt bei 90%. Aufgrund der raschen Clearance dürfte die Proteinbindung jedoch nur sehr locker sein.

Elimination

DMPS wird relativ schnell eliminiert. Die Elimination erfolgt zu etwa 90% über die Nieren. Nach 24 Stunden sind etwa 80% der verabreichten Menge ausgeschieden (Hund, Affe). Wie im Plasma fällt auch in den Organen die Konzentration rasch ab. Eine Akkumulation des Wirkstoffs nach wiederholter Gabe findet nicht statt.

Bei Ratten mit experimentell eingeschränkter Nierenfunktion wurden höhere Plasmakonzentrationen gefunden als bei Tieren mit normaler Nierenfunktion. Jedoch nahm die Konzentration in den Organen trotzdem deutlich ab, weshalb eine Sekretion in den Darm und damit eine Ausscheidung über die Faeces vermutet wurde.

Die Entfernung von DMPS kann bei Anurie auch durch Dialyse erfolgen.

Weitere Informationen

Eine im Jahr 1991 durchgeführte Studie zur Pharmakokinetik an 5 Probanden ergab bei i. v.-Injektion von 3 mg/kg Körpergewicht:

Siehe Tabelle oben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ hängt von der Tierart ab und variiert zwischen 150 mg/kg Körpergewicht (KG) (Hund, Katze s. c.) und 2.000 mg/kg KG (Maus s. c.). Nach Verabreichen der letalen Dosis verstarben die Tiere meist innerhalb eines Tages nach Applikation. Überlebende Tiere erholten sich relativ schnell von den Vergiftungserscheinungen.

Bei hochdosierter i. v.-Gabe weist DMPS kardiovaskuläre Wirkungen auf. In Studien an Hunden wurde ein deutlicher Blutdruckabfall bei Injektion von 15 bis 150 mg/kg KG gemessen, der reversibel war. Bei sehr hohen Dosen (300 mg/kg KG) war der hypotensive Effekt irreversibel.

Chronische Toxizität

Die Untersuchungen zur chronischen Toxizität von DMPS wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Mit Ausnahme erniedrigter Serum-Spiegel des Kupfers wurden, auch nach täglicher intravenöser Gabe von 15 mg DMPS-Na/kg KG über 6 Monate an Hunden weder histologische Veränderungen in den Organen und Geweben noch Veränderungen in den untersuchten biochemischen und histologischen Parametern festgestellt.

Mutagenität/Kanzerogenität

DMPS ist unzureichend auf mutagene Eigenschaften untersucht. Im Ames-Test zeigte DMPS in einer Dosis von 0,004–2,5 μmol keine Erhöhung der Mutationsrate.

Reproduktionstoxizität

DMPS zeigte in den durchgeführten Tierversuchen keinen Hinweis auf Reproduktionstoxizität. Studien zur Teratogenität an Mäusen, Ratten und Kaninchen lieferten keine Hinweise auf Veränderungen.

Sicherheitspharmakologie

Tierexperimentell fanden sich keine Hinweise auf eine Schwermetallanreicherung im Gehirn nach Gabe von DMPS. Anzeichen für eine nierenschädigende Wirkung wurden nicht gefunden. Untersuchungen zum Einfluss auf das allgemeine Verhalten zeigten keine bleibenden Veränderungen. Die i. v.-Gabe von 30 mg DMPS-Na/kg KG beeinflusste bei Ratten Herz-, Kreislauf- und Atemfunktion nicht.

Mehrmalige i. v.-Gabe oder i. m.-Applikationen führten zu keinen sichtbaren Reaktionen an der Injektionsstelle. Nach para-

venöser bzw. intraarterieller Injektion traten lokale Reaktionen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Injektionslösung darf nicht anderen Injektionslösungen zugemischt werden.

Die Injektionslösung ist empfindlich gegenüber Oxidationsmitteln, wie z. B. Sauerstoff oder Eisen(III)salzen.

Der Injektionslösung dürfen keine essenziellen Spurenelemente, wie z. B. Kupfer oder Zink zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Angebrochene Ampullen dürfen nicht aufbewahrt und weiterverwendet werden, sondern müssen verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1 Ampulle à 5 ml Injektionslösung

Packungen mit 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@heyhl-berlin.de

Website: www.heyhl-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

25465.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

19. Juni 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

25. April 2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt