

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dimaval
Injektionslösung
Wirkstoff: (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1 H₂O

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

Sonstige Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung zur intravenösen oder intramuskulären Injektion

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,

Art und Dauer der Anwendung

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

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene bei akuten Vergiftungen:

- am 1. Tag den Inhalt 1 Ampulle Dimaval alle 3–4 Stunden (entsprechend 1,5–2,0 g DMPS-Na/Tag)
- am 2. Tag den Inhalt 1 Ampulle Dimaval alle 4–6 Stunden (entsprechend 1,0–1,5 g DMPS-Na/Tag)
- am 3. Tag den Inhalt 1 Ampulle Dimaval alle 6–8 Stunden (entsprechend 0,75–1,0 g DMPS-Na/Tag)
- am 4. Tag den Inhalt 1 Ampulle Dimaval alle 8–12 Stunden (entsprechend 0,5–0,75 g DMPS-Na/Tag)

An den darauf folgenden Tagen: Je nach klinischem Zustand ein- bis dreimal täglich den Inhalt 1 Ampulle Dimaval (entsprechend 0,25–0,75 g DMPS-Na/Tag) oder Umstellung auf die orale Darreichungsform von DMPS.

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

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

Dimaval darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine Salze.

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

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischer asthmatischer Symptomatik.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 essentiellen Spurenelemente erfolgen.

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 essentiellen Schwermetallen, 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Die risikofreie Anwendung während der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht nachgewiesen. In den durchgeführten Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität.

Grundsätzlich soll das Präparat während der Schwangerschaft nicht angewendet 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 essentiellen Spurenelementen zu sichern, denn es ist bekannt, dass ein durch einen Chelatbildner verursachter Zinkmangel seinerseits teratogen wirkt.

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung sollte 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: $\geq 10\%$
- Häufig: $\geq 1\% - < 10\%$
- Gelegentlich: $\geq 0,1\% - < 1\%$
- Selten: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$
- Sehr selten: $\geq 0,01\%$, einschließlich Einzelfälle

Abhängig von Art und Schwere der Erkrankung, der entsprechend notwendigen Dosierung und Dauer der Behandlung können – in individuell unterschiedlicher Häufig-

keit – folgende Begleiterscheinungen auftreten:

Herzerkrankungen, Kreislaufreaktionen

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 des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukozytenabfall um 50 %.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Durch die Gabe des Präparates erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper. Sehr selten kann dadurch ein Nierenversagen als klinisches Symptom der Quecksilbervergiftung ausgelöst werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergisch bedingte Hautreaktionen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

sehr selten: Enge der Brust

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Sehr selten: unangenehmer Hydrogensulfidgeruch, Geschmacksveränderungen, Appetitverlust.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

sehr selten: Schmerzen im Injektionsbereich, abdominelle Beschwerden

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschlag (Exanthem, Rash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind. Sehr selten sind schwere allergische Hauterscheinungen (z. B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben worden.

Sehr selten kann bei Asthma-Patienten während oder unmittelbar nach der Injektion ein Asthmaanfall auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen

4.9 Überdosierung

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

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

(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. 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.

Als Chelatbildner kann DMPS den Haushalt von verschiedenen essentiellen 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

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.

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.

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 KG (Hund, Katze s.c.) und 2000 mg/kg KG (Maus s.c.). Nach Verabreichen der letalen Dosis verstarben die

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

Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen

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 paravenöser 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 essentiellen Schwermetalle, wie z. B. Kupfer oder Zink zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewandt werden. Das Verfalldatum ist auf der Packung angegeben.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Heyl

Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG
Goerzallee 253
14167 Berlin
Deutschland

Telefon: +49 30 81696-0
Telefax: +49 30 8174049

oder

Postfach 370 364
14133 Berlin
Deutschland

E-Mail: info@hey-berlin.de
Website: www.hey-berlin.de

8. Zulassungsnummer

25465.00.00

9. Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung

25.04.2003

10. Stand der Information

09/2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig