

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 108,56 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure-Natriumsalz 1 H₂O (DMPS-Natriumsalz 1 H₂O) entsprechend 100 mg DMPS-Natriumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
 Transparente Hartkapsel von 17,7 – 18,3 mm Länge mit weißem Inhalt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- klinisch manifeste, chronische und akute Vergiftungen mit Quecksilber (anorganische und organische Verbindungen, Dampf, metallisches Quecksilber),
- chronische Vergiftungen mit Blei.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene erhalten bei

- **akuten Vergiftungen**
 Anfänglich eine tägliche Dosis von 12 bis 24 Hartkapseln Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln in Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt (z. B. 12 mal 1 bis 2 Hartkapseln pro Tag).
- **chronischen Vergiftungen**
 3 bis 4 Hartkapseln Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln täglich. Bei schweren chronischen Vergiftungen kann die tägliche Dosis erhöht werden. Die Tagesdosis sollte auf Einzeldosen von 1 bis 2 Hartkapseln gleichmäßig über den Tag verteilt eingenommen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Hartkapseln mindestens 1 Stunde vor dem Essen mit Flüssigkeit einnehmen.

Dauer der Anwendung

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

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.

Die Verabreichung von Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln schließt andere Maßnahmen zur Therapie von Vergiftungen nicht aus (Magenspülung, Dialyse, Plasmaaustausch usw.).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme von Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln sollte nicht gleichzeitig mit Mineralstoffpräparaten erfolgen, da eine eventuelle DMPS-Mineralstoff-Komplexbildung bereits im Darm zu einem Wirkungsverlust von DMPS führen kann. Aus gleichem Grund sollte DMPS auch mindestens 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Kohle und Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln sollte vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DMPS zeigte in den tierexperimentellen Untersuchungen keine teratogenen Effekte. Obwohl ausreichende Erfahrungen am Menschen bislang nicht vorliegen, müssen Schwangere von der DMPS-Therapie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Dabei sollte sorgfältig zwischen dem Risiko der Vergiftung und dem Risiko einer medikamentösen Behandlung abgewogen werden. Im Falle der Behandlung von Schwangeren mit DMPS sollten die Mineralstoffspiegel, insbesondere Zink, genau überwacht werden. Es ist bekannt, dass ein durch einen Chelatbildner verursachter Zinkmangel seinerseits teratogen wirken kann.

Stillzeit

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung sollte generell nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich

allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschläge (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)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Spurenelemente Zink und Kupfer, beeinflussen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Transaminasen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

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

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

Überdosierungen nach oraler Verabreichung von DMPS sind bisher nicht bekannt. Bei intravenöser Gabe von DMPS können bei Überdosierung aufgrund der kardiovaskulären Wirkung Symptome wie Blutdruckabfall, Schwäche oder Übelkeit auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

DMPS kann durch Dialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidotum zur Therapie von Schwermetallintoxikationen
 ATC-Code: V03AB43 DMPS

Wirkmechanismus

(RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, in Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln 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 nicht mehr die SH-Gruppen in lebenswichtigen Enzymen blockieren können.

Es gibt Hinweise dafür, dass DMPS auch geeignet ist zur Steigerung der Schwermetallelimination bei Vergiftungen mit

- Arsen (ausgenommen Vergiftungen mit Arsenwasserstoff),
- Kupfer,
- Antimon,
- Chrom,
- Kobalt.

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

Beim Menschen werden ca. 50 % des oral verabreichten DMPS im Urin nachgewiesen. Die höchste DMPS-Konzentration im Urin wird zwei bis drei Stunden nach oraler Gabe erreicht.

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.

Weitere Information

Nach Gabe von 3 mg/kg Körpergewicht i. v. wurden folgende pharmakokinetischen Parameter bestimmt (5 Probanden):

Siehe oben stehende Tabelle

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.

		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

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.

Subchronische Toxizität

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 Immunantwort wurde nicht modifiziert. Die i. v.-Gabe von 30 mg DMPS (Na)/kg KG beeinflusste bei Ratten Herz-, Kreislauf- und Atemfunktion nicht.

Mehrmalige i. v.- oder i. m.-Applikationen führten zu keinen sichtbaren Reaktionen an der Injektionsstelle. Nach paravenöser bzw. intraarterieller Injektion traten lokale Reaktionen auf.

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.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Im Ames-Test zeigt DMPS in einer Dosis von 0,004–2,5 μmol keine Erhöhung der Mutationsrate.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Teratogenität an Ratten und Mäusen lieferten keine Hinweise auf Veränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon, Hypromellose, Maisstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 3 Hartkapseln in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern
Originalpackung mit 9 Hartkapseln in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern
Originalpackung mit 20 Hartkapseln in PVC/PVDC/Aluminium-Blistern

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

Telefon: +49 30 81696-0
Telefax: +49 30 81696-33
E-Mail: info@heyhl-berlin.de
Website: www.heyhl-berlin.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6813507.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Oktober 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt