

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dimaval 250 mg DMPS-Na/5 ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ampule s 5 ml injekčního roztoku obsahuje: 271,4 mg monohydrátu sodné soli (RS)-2,3-bis(sulfanyl)propan-1-sulfonové kyseliny, odpovídá 250 mg sodné soli (RS)-2,3-bis(sulfanyl)propan-1-sulfonové kyseliny

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro injekci

Čirý, bezbarvý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Akutní otrava těžkými kovy (anorganické a organické sloučeniny rtuti, páry a kovová rtuť), pokud není možná aplikace per os nebo nasogastrickou sondou.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávkování se přizpůsobuje typu a závažnosti otravy.

##### *Dospělí*

Pokud není předepsáno jinak, obvyklá dávka je:

Viz tabulka níže.

Následující dny: V závislosti na klinickém stavu by měla být podávána jedna ampule Dimavalu jednou až třikrát denně (odpovídá 250-750 mg DMPS-Na denně). Pacient může být případně převeden na perorální formu DMPS-Na.

Den léčby	Jednotlivá dávka		Interval mezi jednotlivými dávkami	Maximální denní dávka	
	DMPS-Na	Počet ampulí		DMPS-Na	Počet ampulí
1	250 mg	1	3-4 hodiny	1500–2000 mg	6-8
2	250 mg	1	4-6 hodin	1000–1500 mg	4-6
3	250 mg	1	6-8 hodin	750–1000 mg	3-4
4	250 mg	1	8-12 hodin	500–750 mg	2-3

Jedna ampule obsahuje 271,4 mg monohydrátu sodné soli DMPS, což odpovídá 250 mg sodné soli DMPS (DMPS-Na).

##### Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární aplikace.

Při intravenózním podání musí být Dimaval aplikován pomalu, tj. během 3-5 minut (viz bod 4.8) Délka léčby závisí na klinických a laboratorních nálezech (exkrece těžkého kovu do moči).

Injekční roztok by měl být podáván pouze v případě, kdy není možné podat perorální formu léku.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Léčba musí být ukončena, pokud se objeví alergická reakce, vyskytnout se může i Stevens-Johnsonův syndrom.

Pacienti s renální insuficiencí mohou být léčeni tímto lékem pouze pokud se současně provádí dialýza.

Zvláštní opatrnost se doporučuje u pacientů s příznaky alergického bronchiálního astmatu.

Podání přípravku Dimaval nevylučuje použití dalších metod léčby otravy (výplach žaludku, dialýza, výměnu plazmy a podobně).

Dlouhodobá léčba by měla být doprovázena pravidelným monitorováním vylučování toxického kovu a esenciálních stopových prvků moči.

Dimaval obsahuje 27,4 mg sodíku v ampuli, což odpovídá 1,4 % maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého, tj. 2 g, dle doporučení WHO.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přidání jiných injekčních nebo infuzních roztoků může vést k snížení účinku chelatačního činidla. Dimaval injekční roztok se nesmí míchat s jinými infuzními nebo injekčními roztoky. Nebyly zaznamenány žádné případy interakcí v případě, že byly tyto substance podány odděleně.

Současné podání Dimavalu a esenciálních stopových prvků, jako je měď a zinek, může vzájemně neutralizovat účinnost. Z tohoto důvodu se doporučuje doplnit chybějící stopové prvky později.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná data o použití monohydrátu sodné soli (RS)-2,3-bis(sulfanyl)propan-1-sulfonové kyseliny u těhotných žen. Ve studiích na zvířatech nebyla zjištěna žádná přímá nebo nepřímá toxicita pro plod nebo teratogenní potenciál (viz bod 5.3).

Obecně je vhodné vyhnout se podání Dimavalu během těhotenství. Nicméně pokud je aplikace přípravku Dimaval v těhotenství vitálně důležitá, je třeba monitorovat minerály, zejména měď a zinek, aby byl zajištěn dostatek stopových prvků pro plod, protože nedostatek zinku způsobený chelatačními činidly má teratogenní účinek.

##### Kojení

Ženy intoxikované těžkými kovy by neměly kojit.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici data týkající se vlivu Dimavalu na fertilitu u lidí.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány níže podle klasifikace tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány takto:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $<1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $<1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V závislosti na typu a závažnosti intoxikace, odpovídající dávce a délce léčby se mohou nežádoucí účinky rozvinout s různou frekvencí u jednotlivých pacientů:

##### Poruchy krevního a lymfatického systému

Velmi vzácné: úbytek bílých krvinek do 50%

##### Poruchy imunitního systému

Méně časté: třesavka, horečka, kožní reakce (pravděpodobně alergického původu) jako je svědění nebo exantém; obvykle zmizí po ukončení léčby.

Velmi vzácné: - těžké, alergické kožní vyrážky (např. multiformní exsudativní erytém, Stevens-Johnsonův syndrom).  
- astmatický záchvat u pacientů s astmatem během nebo okamžitě po podání injekce

##### Metabolismus a poruchy výživy

Velmi vzácné: nepříjemný sirovodíkový zápach, porucha čichu, ztráta chuti do jídla

Při dlouhodobém podávání přípravku Dimavalu může dojít k ovlivnění rovnováhy minerálů, především zinku a mědi.

##### Kardiovaskulární poruchy

Zvláště při příliš rychlém podávání přípravku Dimaval může dojít během krátké doby po injekci (5-10 minut) ke kardiovaskulárním reakcím. Projevují se jako pokles krevního tlaku, nevolnost, závrať a slabost.

##### Respirační, thorakální a mediastinální léze

Velmi vzácné: stenokardie

##### Hepatobiliární léze

Velmi vzácné: zvýšené hladiny transamináz

##### Poruchy kůže a podkožního tkaniva

Méně časté: kožní reakce alergického původu

## Poruchy ledvin a močových cest

Po podání přípravku je absorbovaná nebo požitá rtuť v těle mobilizována. Velmi vzácně to vyvolává klinické příznaky intoxikace rtuť.

## Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: bolestivost v místě vpichu, abdominální potíže

## Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky předávkování

Kromě kardiovaskulární reakce (viz nežádoucí účinky) může předávkování Dimavalem způsobit nekrózu v místě vpichu injekce.

### Léčba předávkování

Účinnou látku lze odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidotum pro léčbu intoxikace rtuť

ATC kód: V03AB43 DMPS

### Mechanismus účinku

(RS)-2,3 – Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonová kyselina – v minulosti známá jako (RS)-2,3-dimerkapto-1-propansulfonová kyselina (DMPS), která je obsažena v přípravku Dimaval ve formě sodné soli, je komplexní sloučenina ze skupiny vicinálních dithiolů. Prostřednictvím vazby dvou koncových SH – skupin vytváří stabilní komplexy s různými těžkými kovy. Tyto komplexy se vylučují především ledvinami a močí. Tímto mechanismem stimuluje DMPS především eliminaci těžkých kovů, které se nacházejí mimo buňky, v extracelulárním prostoru. DMPS a jeho komplexy s těžkými kovy jsou dialyzovatelné. Toxicita těžkých kovů je už však redukována tvorbou komplexu, protože těžké kovy již v organismu nemohou blokovat SH-skupiny životně důležitých enzymů.

### Farmakodynamické účinky

DMPS může jako chelatační agens ovlivnit rovnováhu minerálů. Ve zvýšené míře dochází k vylučování zinku a mědi močí. Experimenty na zvířatech prokázaly, že snížení množství v plazmě a orgánech nastává jenom po dlouhodobé léčbě vysokými dávkami. Za běžných podmínek stopové prvky obsažené v potravě stačí kompenzovat jejich zvýšenou exkrecí.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Distribuce

Po intravenózním podání dosahuje DMPS nejvyšších koncentrací v plazmě a ledvinách.

Zvýšené koncentrace byly naměřeny také v kůži. V ostatních orgánech, především mozku, bylo nalezeno jenom malé množství. Vazba na proteiny je kolem 90 %. Vzhledem k rychlé clearance se předpokládá jen velmi slabá vazba na proteiny.

#### Eliminace

DMPS se eliminuje relativně rychle. Kolem 90 % léčiva se eliminuje ledvinami. Po 24 hod je vyloučeno asi 80 % podané dávky (pes, opice). Koncentrace v plazmě i v orgánech rychle klesá. Nedochází ke kumulaci účinné látky při opakovaném podání.

U potkanů s experimentálně sníženými ledvinnými funkcemi byly prokázány vyšší plazmatické koncentrace než u potkanů s normálními ledvinnými funkcemi. Koncentrace v orgánech však byla i tak snížena. Proto se předpokládá i intestinální sekrece a eliminace stolicí.

V případě anurických pacientů je možné DMPS odstranit dialýzou.

#### Další informace

V roce 1991 byla studována farmakokinetika DMPS u 5 subjektů, kterým byla i.v. podána dávka 3 mg/kg hmotnosti. Viz tabulka níže.

		Krev	Plazma
<b>AUC</b>	( $\mu\text{g} \cdot \text{h}$ )/ml	55,20 $\pm$ 5,46	122,54 $\pm$ 27,53
<b>C<sub>max</sub></b>	$\mu\text{g}/\text{ml}$	17,70 $\pm$ 2,79	28,42 $\pm$ 2,17
<b>t<sub>1/2<math>\alpha</math></sub></b>	h	1,03 $\pm$ 0,49	1,06 $\pm$ 0,23
<b>t<sub>1/2<math>\beta</math></sub></b>	h	15,99 $\pm$ 2,92	27,31 $\pm$ 8,99
<b>Clearance</b>	ml/min	67,38 $\pm$ 11,63	30,84 $\pm$ 5,26

Střední hodnoty a standardní odchylky

### **5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

#### Akutní toxicita

LD50 významně závisí na druhu organismu a kolísá mezi 150 mg/kg (pes, kočka, s.c.) až 2000 mg/kg (myš, s.c.). Po podání letální dávky zvířata uhynula zpravidla do jednoho dne. Zvířata, která přežila, se zotavila poměrně rychle. Po vysokých i.v. dávkách vykazuje DMPS účinek na kardiovaskulární systém. Studie na psech prokázaly reverzibilní snížení krevního tlaku po podání dávky 15-150 mg/kg. Po velice vysokých dávkách (300 mg/kg) byl hypotenzní efekt ireverzibilní.

#### Chronická toxicita

Chronická toxicita byla zkoumána u potkanů a psů. Kromě snížení sérových hladin mědi nebyly u psů zaznamenány žádné histologické změny ani změny v biochemických a histopatologických parametrech během denního podávání 15 mg DMPS/kg po dobu 6 měsíců.

#### Mutagenita/karcinogenita

Údaje o mutagenitě DMPS nejsou dostačující. DMPS v dávce 0,004-2,5  $\mu\text{mol}$  nezvýšil počet mutací v Amesově testu.

#### Reprodukční toxicita

DMPS nevykazoval žádnou reprodukční toxicitu při pokusech na zvířatech. Studie teratogenity provedené na myších, potkanech a zajících neprokázaly žádné změny.

#### Farmakologická bezpečnostní data

Po podání DMPS nebyla při experimentech na zvířatech zaznamenána kumulace těžkého kovu v mozku. Neobjevily se příznaky spojené s poškozením ledvin. Nebyl pozorován žádný vliv na dlouhodobé změny chování. Imunitní odpověď nebyla modifikována. I.v. podání 30 mg DMPS (Na)/kg neovlivnilo u potkanů kardiovaskulární nebo dechové funkce. Opakované i.v. nebo i.m. podání nevedlo k žádné viditelné reakci v místě vpichu. Lokální reakce se dostavily po paravenózní nebo intraarteriální injekci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento přípravek se nemůže míchat s jinými injekčními roztoky. Injekční roztok je citlivý na působení oxidantů jako jsou kyslík nebo železité soli. Žádné esenciální těžké kovy, např. měď nebo zinek se nesmí přidávat k injekčnímu roztoku.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Otevřené ampule se nesmějí skladovat, jsou určeny k okamžité spotřebě nebo likvidaci.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení s 1 ampulí a obsahem 5 ml injekčního roztoku.

Balení po 5 ampulích s obsahem 5 ml injekčního roztoku v jedné ampuli.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG

Kurfürstendamm 178-179

10707 Berlin Germany

Phone: +49 30 81696-0

email: [info@heyl-berlin.de](mailto:info@heyl-berlin.de)

Fax: +49 30 81696-33

web: [www.heyl-berlin.de](http://www.heyl-berlin.de)

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

25465.00.00

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. června 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 25. dubna 2003

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Duben 2021

#### **11. ÚDAJE O DOSTUPNOSTI**

Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis.