

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Toxogonin®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (1 ml) enthält 0,25 g Obidoximchlorid. Sonstige Bestandteile: Natronlauge, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Antidot gegen Vergiftungen mit Organophosphaten

Vergiftungen mit Insektiziden aus der Gruppe der Organophosphate (Alkylphosphate, Alkylthiophosphate, Phosphorsäureester, Thiophosphorsäureester), z. B. Parathion = E 605® forte, bei denen die gehemmten Acetylcholinesterasen durch das spezifische Antidot Toxogonin reaktiviert werden können.

Symptomatik der akuten Organophosphat-Vergiftung

Verdacht auf Vergiftungen mit insektiziden Organophosphaten besteht bei Vorliegen parasympathischer Erregungserscheinungen wie Miosis (kann fehlen!), Bronchospasmus, Brechdurchfall, Bradykardie, Koliken und Kollaps; dazu gehören ferner Krämpfe bzw. fibrilläre Muskelzuckungen, Atemdepression, Lungenödem, Koma.

In leichteren Fällen besteht begründeter Verdacht auf Organophosphat-Vergiftung schon bei folgenden Symptomen: Schwindel, Sehstörungen, Schwäche, Asthma, Nausea, Schwitzen, Erbrechen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Verabreichung von Toxogonin gehen allgemeine Maßnahmen der Notfallmedizin und erste Atropin-Gaben voraus! Da die Maßnahmen der ersten Viertelstunde für das Schicksal des vergifteten Patienten entscheidend sind, muss die Behandlung bereits vor der Klinikeinweisung beginnen!

Folgende Maßnahmen sind möglichst rasch durchzuführen:

Allgemeine Maßnahmen**Bei Giftaufnahme per os**

sofortige Magenspülung und anschließende Instillation von Aktivkohle, ggf. mit Wiederholung.

Bei Giftaufnahme durch die Haut

Entfernung der Kleider und Ganzkörperwaschung mit Natriumbicarbonatlösung oder Polyäthylenglykol.

Generell: Freihalten der Atemwege (Intubation), Sekretabsaugung und evtl. künstliche Beatmung. Sofortiger intravenöser Zugang, Volumensubstitution (Plasmaexpander). Bei Lungenödem (bronchiale Sekretflut!) sofort Atropin hoch dosiert.

Atropin-Medikation

So schnell wie möglich Atropin geben: 2–5 mg intravenös, im Abstand von

5–15 min. wiederholen bis zur deutlichen Atropinisierung (Kontrolle anhand der Mundtrockenheit bzw. der Menge des Bronchialsekrets bei intubierten Patienten). Die Atropin-Toleranz ist bei Organophosphat-Vergiftungen sehr hoch. Einzeldosen bei Kindern 1–3 mg.

Die systematische Behandlung mit Atropin muss schon vor dem Transport in das Krankenhaus eingeleitet werden. Sie dient der Bekämpfung des drohenden Herzstillstandes in der Bradykardie. Die Atropinisierung sollte bis zum Auftreten von Zeichen einer Überdosierung gehen (heiße, trockene Haut, Mundtrockenheit, leichte Tachykardie).

Toxogonin-Medikation

Zur Beachtung: Die Toxogonin-Anwendung macht auf keinen Fall Atropin überflüssig!

Anschließend an die ersten Atropin-Gaben beginnt die spezifische Antidot-Behandlung mit Toxogonin.

Initialdosis für Erwachsene: 1 Ampulle (250 mg), Initialdosis für Kinder: 4–8 mg/kg Körpergewicht langsam intravenös.

Diese Medikation wird als Dauerinfusion mit 750 mg/24h, bei Kindern mit 10 mg/kg KG pro Tag fortgeführt, so lange die Acetylcholinesterase reaktivierbar ist.

Die erste Toxogonin-Gabe sollte so schnell wie möglich erfolgen. Auch bei verzögertem Beginn der Therapie innerhalb der ersten Woche nach der Vergiftung kann noch eine Reaktivierung der Acetylcholinesterase erwartet werden.

Toxogonin kann auch intramuskulär injiziert werden.

Falls der Injektion von Toxogonin bei einer Insektizid-Vergiftung nicht innerhalb kurzer Zeit eine deutliche Besserung folgt, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit keine durch Toxogonin beeinflussbare Organophosphat-Vergiftung vor oder es handelt sich um bereits gealterte und nicht mehr mit Toxogonin reaktivierbare Acetylcholinesterasen. Weitere Injektionen von Toxogonin sollten dann unterbleiben.

In Abhängigkeit von der wechselnden individuellen Vergiftungssituation, wie insbesondere Art und Menge der aufgenommenen Organophosphate, sowie weiteren Faktoren lässt sich das Ausmaß der mit Toxogonin erzielbaren Antidotwirkung im Einzelfall nicht sicher voraussagen. Zur Wahrung der Option auf eine bestmögliche Beeinflussung der Intoxikation im Rahmen von deren Gesamtbehandlung ist die Anwendung von Toxogonin bei Vergiftungen mit Organophosphaten grundsätzlich sinnvoll. Überdosierungen sind hierbei zu vermeiden. Wird die Toxogonin-Medikation, wie vorge schlagen, durchgeführt, so ist hierdurch keine zusätzliche Gefährdung des Vergifteten zu erwarten.

Da Tierversuche bei intraarterieller Injektion von Toxogonin eine gewisse Reizwirkung gezeigt haben, wird auf die Notwendigkeit einer lege artis durchzuführenden intravenösen Injektion besonders hingewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Vergiftungen mit Insektiziden der Gruppe der Carbamate (z. B. Aldicarb = Temik® 5G). Hierbei ist Toxogonin wirkungslos oder kann die Carbamat-Wirkung noch verstärken. In diesen Fällen kommen nur Atropin-gaben und eine symptomatische Behandlung in Betracht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher nicht bekannt.

Da Obidoximchlorid ausschließlich renal eliminiert wird, sind Interaktionen mit anderen, renal eliminierten Arzneimitteln theoretisch möglich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Toxogonin in der Schwangerschaft liegen bisher nicht vor. In einem Fall, bei dem Obidoxim (1250 mg in 24 h) an eine Schwangere im 5. Monat verabreicht wurde, waren hiermit keine nachteiligen Folgen für Mutter und Kind verbunden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der Art des Produktes liegen keine Daten aus klinischen Studien vor, die eine Abschätzung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen erlauben.

Bei gesunden Probanden verschwanden die aufgetretenen Symptome spontan innerhalb von 2 Stunden.

Bei den mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen ist bei Patienten mit Vergiftungen durch Organophosphate eine Beteiligung von Toxogonin nicht auszuschließen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Erkrankungen des Nervensystems
Geschmacksstörung (Mentholgeschmack),
Taubheitsgefühl*

Herzkrankungen
Erhöhung der Pulsfrequenz, Erhöhung des Blutdrucks, Herzrhythmusstörungen*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen
Cholestatischer Ikterus* (nach Gabe von 3000–10000 mg innerhalb von 1–3 Tagen),
Leberfunktionsstörungen* (bei einer Dosierung von mehr als 2000 mg)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Hitzegefühl, Kälteempfinden

Untersuchungen EKG-Veränderungen*

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

4.9 Überdosierung

Aus einer erheblichen Überschreitung der für Toxogonin empfohlenen Einzel- und Gesamtdosis kann ein gegenteiliger Effekt resultieren, der in einer zusätzlichen Hemmung von Acetylcholinesterasen mit Verstärkung der Vergiftungssymptomatik besteht. Eine derartige Risikosituation kann sich insbesondere dann ergeben, wenn im Körper hohe Konzentrationen von Toxogonin mit großen Mengen an Organophosphat zusammentreffen. Als Gegenmaßnahmen kommen in diesem Fall, wie bei schweren Organophosphat-Vergiftungen, die Hämo-perfusion oder Blutaustauschtransfusionen in Betracht.

Ferner kann bei erheblicher Überdosierung von Toxogonin dessen Beteiligung an passageren Leberfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden.

5. DAUER DER HALTBARKEIT

5 Jahre.

Das Verfallsdatum ist auf der inneren und äußeren Umhüllung aufgedruckt. Verwenden Sie die Packung nicht mehr nach dem angegebenen Datum!

6. BESONDERE LAGER- UND AUFBEWAHRUNGSHINWEISE

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

7. DARREICHUNGSFORMEN UND PACKUNGSGRÖSSEN

5 Ampullen mit 1 ml Injektionslösung.

8. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER UND HERSTELLER

Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt

E-mail: medizinpartner@merckserono.de
Servicenummer (6 Cent pro Gespräch aus dem Netz der Telekom, ggf. abweichende Preise aus dem Mobilfunknetz):
Tel.: (0180) 222 76 00
Telefax: (06151) 6285-816

Hersteller:

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt

Stand der Information

November 2015

Zusätzliche Informationen für Fachkreise

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antidot gegen Vergiftungen mit Organophosphaten

ATC Code V03AB13

Obidoximchlorid ist ein kausales Antidot, das es den Ursachen der durch Organophosphate hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen (Acetylcholinesterasenhemmung und nachfolgende Acetylcholinanhäufung) entgegenwirkt. Die unentbehrliche symptomatische Behandlung der Organophosphat-Vergiftung mit Atropin kann durch Obidoximchlorid sinnvoll ergänzt werden.

Obidoximchlorid kann blockierte Acetylcholinesterasen reaktivieren, die in ihrer Funktion durch Organophosphate (Alkylphosphate, Alkylthiophosphate, Phosphorsäureester, Thiophosphorsäureester) gehemmt sind. Dies gilt nicht für Phosphoramidate, wie Tabun oder Fenamiphos.

Eine deutliche Reaktivierung ist bei Blutplasma-Spiegeln von 10–20 Mikromol Obidoximchlorid zu erwarten. In hohen Konzentrationen, die bei Gabe der empfohlenen Dosen nicht erreicht werden, bewirkt Obidoximchlorid selbst eine schwache Cholinesterase-Inhibition.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Toxogonin wird im Regelfall intravenös verabreicht, wobei die Bioverfügbarkeit gewährleistet ist. Nach intravenöser Anwendung bei Patienten mit Organophosphat-Vergiftung wurden nach einer Bolusgabe von 250 mg Obidoximchlorid und anschließender Dauerinfusion von 750 mg/24 h Plasmaspiegel von 3,6–7,2 mg/l (10–20 Mikromol/l) gemessen.

Nach intramuskulärer Injektion einer Ampulle Toxogonin (0,25 g entsprechend ca. 3 mg Obidoximchlorid/kg KG) bei Probanden wurden nach 20 bis 40 min. maximale Obidoximkonzentrationen im Blut von etwa 6 µg/ml erreicht.

Obidoximchlorid wird nicht nennenswert an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen entspricht mit durchschnittlich 0,171 l/kg dem des Extrazellulärraumes, kann aber bei Patienten mit Organophosphat-Vergiftung 0,32 l/kg erreichen.

Obidoximchlorid wird hauptsächlich renal eliminiert. Bei einer Halbwertszeit im Bereich von 2 Stunden wurde die Substanz mit dem Harn unverändert ausgeschieden. Nach 2 Stunden waren 52 % und nach 8 Stunden 87 % der injizierten Dosis eliminiert.

Präklinische Angaben zur Sicherheit

Nach tierexperimentellen Untersuchungen ist Obidoximchlorid ein Wirkstoff mit relativ geringer Eigentoxizität und mit großer therapeutischer Breite. Überdosierungserscheinungen sind bei Tieren nach intravenöser Gabe ab 50 mg Obidoximchlorid/kg KG zu beobachten. Die akute Vergiftungssymptomatik ist gekennzeichnet durch Muskel-

schwäche, motorische Lähmungs- und Erregungszustände, Dyspnoe und Atemlähmung.

Ratten vertrugen ohne erkennbare Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes die intraperitoneale Injektion von täglich 68 mg Obidoximchlorid/kg KG für die Dauer von 30 Tagen. Nach täglichen Injektionen von 113 mg/kg KG und 158 mg/kg KG über diesen Zeitraum starben 30 % bzw. 100 % der Versuchstiere, wahrscheinlich an Atemlähmung; Organschäden konnten nicht festgestellt werden.

In in-vitro Untersuchungen zeigte Obidoximchlorid keine mutagenen Eigenschaften.

In-vivo Untersuchungen zum mutagenen Potential sowie Untersuchungen zur chronischen Toxizität, zur Reproduktionstoxizität sowie zur Kanzerogenität von Obidoximchlorid liegen nicht vor.

Bioverfügbarkeit

Toxogonin wird im Regelfall intravenös verabreicht, wobei die Bioverfügbarkeit gewährleistet ist. Bezüglich der Bioverfügbarkeit des Arzneimittels nach intramuskulärer Anwendung liegen außer den unter „Pharmakokinetik“ angegebenen Befunden keine Erkenntnisse vor.

Inkompatibilitäten

Wichtigste Inkompatibilitäten und Kompatibilität mit Infusionslösungen

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt. Toxogonin (250 mg) ist mit 250 ml Glucosteril (5 %) oder 250 ml physiologischer Kochsalzlösung für 24 h kompatibel.

Zulassungsinhaber:

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt

Zulassungsnummer:

6102841.00.00

Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

05.11.1998/20.11.2012

Zulassungsinhaber für die Schweiz:

Merck (Schweiz) AG, Zug
Zul.Nr.-31'514 (Swissmedic), Abgabekategorie B

Zulassungsinhaber für die Niederlande:

Merck B.V., Postbus 75768, 1118 ZX Schiphol

RVG 04562

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt