螯金拔注射劑 Dimaval® Injection Solution

衛署罕藥輸字第 000003 號

本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

螯金拔注射劑 Dimaval® Injection Solution

2. 品質及藥量組成

每安瓿 5 毫升注射溶液含 271.4 mg 之 (RS)-2,3-Bis(sulphanyl)propane-1-sulphonic acid, sodium salt 1 H_2O (DMPS sodium salt 1 H_2O) corresponding to 250 mg (RS)-2,3-Bis(sulphanyl)propane-1-sulphonic acid, sodium salt (DMPS-Na)。

完整賦形劑，請見段落 6.1。

3. 劑型

注射劑。澄清無色溶液。

4. 臨床特性

4.1 適應症

急性汞中毒之解毒劑。

4.2 用法用量

用量

劑量通常依據中毒的種類和程度而定。除非特殊情況，成人急性中毒之標準給藥量和方法如下：

第一天	每 3－4 小時，給 1 安瓿 Dimaval	相當於每天 1.5－2.0 gm DMPS-Na
第二天	每 4－6 小時，給 1 安瓿 Dimaval	相當於每天 1.0－1.5 gm DMPS-Na
第三天	每 6－8 小時，給 1 安瓿 Dimaval	相當於每天 0.75－1.0 gm DMPS-Na
第四天	每 8－12 小時，給 1 安瓿 Dimaval	相當於每天 0.50－0.75 gm DMPS-Na
第四天以後	依據實際臨床狀況， 每天給予 1－3 次 1 安瓿 Dimaval， 或改用口服 Dimaval 膠囊	相當於每天 0.25－0.75 gm DMPS-Na

用法

Dimaval 注射溶液必須以靜脈或肌肉注射方式給藥，若以靜脈注射給藥，須以 3－5 分鐘時間慢慢注射。（請見段落 4.8）投藥期間是依據臨床和實際檢查分析數值（視尿液中排泄之重金屬量）而定。本注射溶液只給予不能以口服給藥之患者。

4.3 禁忌症

已知對 Dimaval 主成份、其鹽類或段落 6.1 所列之賦形劑過敏者，不可使用。

4.4 特殊警語與使用注意事項

若發生對 DMPS 產生過敏反應，應該中止治療。否則病人可能會發展成 Stevens-Johnson's syndrome。

腎功能不全的病患，只能在同時進行血液透析的情形下使用本藥。

對於有過敏性氣喘症狀的病患，使用本藥時應特別謹慎注意。

使用 Dimaval 不可以排除其他處理中毒的方法，如：洗胃、血液透析、血漿置換等。長期治療患者必須定期監測尿中有毒金屬和人體必須的稀有元素量。

本藥單一劑量含鈉 1.2 mmol (27.4 mg)，飲食控制鈉攝取量的病患需特別留意。

4.5 和其他藥物或物質之交互作用

添加其他注射或輸注溶液，可能會降低螯合劑的效力。因此，請勿將本藥與其他注射或輸注溶液混合。對於分開投予本藥及其他注射或輸注溶液，目前沒有這類的交互作用報告。

若同時投予 Dimaval 及人體必須的稀有元素（如：鋅、銅），這些藥物可能會互相抵消各自的效力。因此，建議在投予 Dimaval 後，補充稀有元素或是其替代物。

4.6 生育力、懷孕與授乳

懷孕

目前沒有懷孕婦女使用 (RS)-2,3-Bis(sulphanyl)propane-1-sulphonic acid, sodium salt 1 H_2O 的資料。動物試驗結果並未顯示本藥具有任何直接或間接的生殖毒性（請見段落 5.3）。

為預防可能的傷害，不建議懷孕婦女使用 Dimaval。然而，如果懷孕婦女使用 Dimaval 是絕對必要時，須注意礦物質的平衡，特別是鋅、銅，並監測以確保胎兒有足夠稀有元素，因為已知使用螯合劑引起的鋅缺乏症會造成畸形胎。

授乳

原則上，授乳婦女重金屬中毒時，應禁止哺乳。

生育力

目前無相關資料顯示 Dimaval 對男性或女性生育力的影響。

4.7 對開車及操作機械的影響

沒有研究顯示會影響開車及機械的能力。

4.8 不良反應

以下定義用來評估不良反應發生頻率：

非常常見(≥1/10)、常見(≥1/100 ~ <1/10)、不常見(≥1/1,000 ~ <1/100)、少見(≥1/10,000 ~ <1/1,000)、非常少見(<1/10,000)、未知(無法從現有資料估計)。

依中毒的種類及嚴重性，病患需要的治療劑量及治療期間會有個體差異，可能產生以下的不良反應：

血液及淋巴系統異常

少見：白血球減少 50%。

免疫系統異常

不常見：顫抖、發燒或皮膚反應之報告，可能是過敏現象，如：癢、發疹，當治療停止時，這些現象就會消失。

非常少見：(1)嚴重之皮膚過敏反應，如：多形滲出性紅斑、Stevens-Johnson 症候群等。(2)氣喘患者在注射期間或注射後氣喘發作。

代謝及營養方面異常

非常少見：不舒服的氫硫臭味、味覺障礙、食慾不振。

Dimaval 若長期使用，可能會影響礦物質的平衡，主要是對鋅和銅等元素。

心血管方面異常

假如注射過快，可能會發生心血管反應，通常是在注射 5~10 分鐘後會有短暫性的血壓下降、噁心、暈眩和虛弱等現象。

呼吸、胸及縱膈方面異常

非常少見：心絞痛。

肝膽方面異常

非常少見：氨基轉移酵素增加。

皮膚及皮下組織異常

不常見：皮膚過敏反應。

腎臟及泌尿方面異常

非常少見：投予 DMPS 會使體內吸收的汞被釋放出來，故有可能引發汞中毒的臨床症狀。

一般及注射部位異常

非常少見：注射部位疼痛、腹部不適。

通報疑似的不良反應

藥品授權上市後，通報疑似的不良反應十分重要，這樣能夠持續監控藥品的益處/風險平衡。醫療專業人員應通報任何疑似的不良反應，請通知科懋生物科技股份有限公司（電話：02-2655-7568）及全國藥物不良反應通報系統（網址：adr.fda.gov.tw）。

4.9 過量

過量之症狀

除了心血管反應外（請見段落 4.8），Dimaval 過量會造成注射部位組織壞死。

過量之治療

DMPS 可以由血液透析移除。

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

藥理治療分類：汞中毒治療之解毒劑

ATC code：V03AB43 DMPS

作用機轉

本品所含之 (RS)-2,3-bis(sulfanyl)propane-1-sulfonic acid，以前稱作 (RS)-2,3-dimercapto-1-propanesulphonic acid (DMPS)，是鈉鹽形態，以緊鄰雙硫鍵而成複合物，其作用是以兩個緊鄰之 SH 基與各種重金屬形成穩定化合物，主要是經由腎臟排至尿液中。DMPS 可以促進重金屬從體細胞間，主要是經由腎臟排出體外。DMPS 與其重金屬複合體也可藉由血液透析方法排除。

藉由重金屬複合體的形成，重金屬對身體造成之毒性也被降低，因為重金屬不再阻斷體內重要酵素中 SH 基之作用。

藥效學效果

對一個螯合劑而言，DMPS 會影響各種人體必須礦物質之平衡，首先在尿液見到的是鋅、銅的排出量增加。在動物試驗中，只有在長期和高劑量 DMPS 治療下，血液和組織

中的這些礦物質的濃度才會降低。在正常食物中所含有的稀有元素，已足以補充因使用 DMPS 而增加之排出量。

5.2 藥物動力學性質

分布

靜脈注射後，在血液與腎臟中可測得最高 DMPS 濃度，在皮膚中也會測得較高的濃度，只有少量存在其他器官，特別是在腦中。90%會與血中蛋白質結合。但由於很快的被清除，可見與蛋白質結合是很不牢的。

排除

DMPS 的排泄相當快，90%經由腎臟排除，80%在投予 24 小時內就被排出（如：狗、猴子）。其在血漿與器官的濃度會快速下降，重複投予也不會造成主成分的蓄積。

腎功能不好的老鼠比一般腎功能正常的老鼠，其血中濃度較高。然而，其組織中濃度則明顯降低，可能是因為 DMPS 會分泌至腸道，經由糞便排出體外。

對無尿症患者，DMPS 可藉由血液透析法排除。

其他資訊

在 1991 年對五位受試者執行藥動學試驗，靜脈注射 DMPS 每公斤體重 3 mg，試驗結果如下：

		Blood	Plasma
AUC	(μg · h)/ml	55.20 ± 5.46	122.54 ± 27.53
C_{max}	μg/ml	17.70 ± 2.79	28.42 ± 2.17
$T_{1/2}\alpha$	h	1.03 ± 0.49	1.06 ± 0.23
$T_{1/2}\beta$	h	15.99 ± 2.92	27.31 ± 8.99
Clearance	ml/min	67.38 ± 11.63	30.84 ± 5.26

採平均值和標準誤差

5.3 臨床前安全性資料

a) 急性毒性

LD_{50} 值視動物種類而有不同，從每公斤體重 150 mg（如：狗、貓）到每公斤體重 2,000 mg（如：老鼠）。投予致死劑量時，大部份動物都會在一天內死亡，倖存的動物能由中毒症狀，很快就恢復正常。

靜脈注射高劑量 DMPS 會引起心血管反應。在狗的試驗中，每公斤體重注射 15－150 mg，血壓會很明顯但可逆的降低。但當注射很高的劑量時（每公斤體重注射 300 mg），這種低血壓現象會變成不可逆。

b) 慢性毒性

DMPS 慢性毒性試驗執行於大鼠及狗。對狗每天靜脈注射每公斤體重 15 mg 之 DMPS，持續 6 個月，除發現血中銅的濃度降低外，並未在組織與器官發現任何組織學上的改變，也未發現任何生化檢驗數值和組織學數據上的改變。

c) 致突變性及致癌性

DMPS 沒有足夠的致突變性試驗。從 Ames 試驗，DMPS 劑量介於 0.004－2.5 μmol 之間，並未發現任何突變率之增加。

d) 生殖毒性

DMPS 在動物試驗中並未發現任何生殖毒性，對大小老鼠和兔子的試驗，並未發現任何致畸胎現象。

e) 安全性藥理作用

對動物投予 DMPS 後，並未發現任何重金屬堆積在腦中，對腎臟也未造成任何傷害。這些試驗也顯示對一般行為沒有影響，也沒有任何後續現象。不會影響免疫反應。對老鼠靜脈注射每公斤體重 30 mg 之 DMPS (Na)，對心臟、循環及呼吸功能沒有影響。

重複靜脈或肌肉注射，在注射部位不會引起任何可見的反應。但是如果對動脈內注射或在靜脈周圍注射，則會發生局部反應。

6. 藥劑學性質

6.1 賦形劑

注射用水。

6.2 不相容性

本注射溶液不可與其他注射溶液混合。

本注射溶液對氧化劑非常敏感，如：氧氣或三價鐵鹽。

人體必須重金屬，如：銅或鋅，不可添加於本注射溶液。

6.3 效期

3 年。

安瓿打開後，必須立即使用，不可放置。若用不完，不可再使用，必須丟棄。

6.4 儲存注意事項

不可儲存於 25℃以上環境。

6.5 包裝

每安瓿 5 ml，100 安瓿以下盒裝。

6.6 丟棄注意事項

無特殊規範。

7. 國外許可證持有者：Heyl Chemisch-pharmazeutische GmbH & Co. KG

地址：Kurfurstendamm 178-179, D-10707, Berlin, Germany

8. 製造廠：EVER Pharma Jena GmbH

地址：Otto Schott-Strasse 15, D-07745 Jena, Germany

9. 藥商：科懋生物科技股份有限公司

地址：臺北市南港區園區街 3 號 14 樓之 6

電話：(02) 2655-7568