

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation/ Fachinformation**

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

Diese Medikation wird als Dauerinfusion mit 750mg/24h, bei Kindern mit 10mg/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 vorgeschlagen, 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 Atropingaben und eine symptomatische Behandlung in Betracht.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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\*

#### Herzerkrankungen

Erhöhung der Pulsfrequenz, Erhöhung des Blutdrucks, Herzrhythmusstörungen\*

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mundtrockenheit

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestatischer Ikterus\* (nach Gabe von 3 000 - 10 000 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](http://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 Hämotherapie 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:

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Brüssel

Belgien

E-mail: [infomed@serb.eu](mailto:infomed@serb.eu)

Tel.: + 32 2 792 05 00

Mitvertrieb:

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG  
Kurfürstendamm 178-179  
10707 Berlin  
Deutschland  
E-mail: info@hey1-berlin.de  
Tel.: +49 30 81696-0  
Fax: +49 30 81696-33

Hersteller:

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brüssel  
Belgien

## **Stand der Information**

Januar 2019

---

### **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, da 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/24h 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 Extrazellulärtraumes, 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 Muskelschwäche, 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:**

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brüssel  
Belgien

### **Zulassungsnummer:**

6102841.00.00

### **Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung**

05.11.1998 / 20.11.2012

**Zulassungsinhaber für die Schweiz:**

Curatis AG  
4410 Liestal

Zul.Nr.-31`514 (Swissmedic), Abgabekategorie B

**Zulassungsinhaber für die Niederlande:**

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brüssel

RVG 04562

,

**Package leaflet/ Summary of Product Characteristics**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Toxogonin®

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ampoule (1 ml) contains 0.25 g obidoxime chloride.

Excipients: Sodium hydroxide solution, hydrochloric acid, water for injection.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Antidote against poisoning with organophosphates

Insecticide poisoning with substances belonging to the organophosphate group (alkyl phosphates, alkyl thiophosphates, phosphoric acid esters, thiophosphoric acid esters), e.g. parathion = E 605® forte, in which the inhibited acetylcholinesterases may be reactivated by the specific antidote Toxogonin.

### Symptoms of acute organophosphate poisoning

Poisoning with organophosphate insecticides is suspected in the presence of signs of parasympathetic stimulation such as miosis (may also be absent!), bronchospasm, diarrhea with vomiting, bradycardia, colics and collapse; also convulsions or fibrillary twitches, respiratory depression, pulmonary edema and coma.

In less severe cases the following symptoms may well give reason to suspect organophosphate poisoning: dizziness, blurred vision, weakness, asthma, nausea, sweating and vomiting.

### 4.2 Posology and method of administration

General measures of emergency care and initial doses of atropine are to proceed any administration of Toxogonin! As the measures taken within the first 15 minutes are decisive for the survival of the poisoned patient *treatment must be commenced before admission to hospital!*

The following measures should be taken as soon as possible:

#### General measures

##### *After oral ingestion*

of poisons gastric lavage needs to be performed, followed by instillation of activated charcoal, to be repeated as required.

##### *After skin contact*

clothes need to be removed and the patient's entire body washed with a solution of sodium bicarbonate or polyethylene glycol.

*Generally:* Clearing and keeping open of airways (intubation), aspiration of secretions, and, if necessary, artificial ventilation. Immediate intravenous access, volume replacement (plasma expander). In the case of pulmonary edema (excessive bronchial secretions!) immediate administration of high-dose atropine.

### **Administration of atropine**

Administer atropine as soon as possible: 2-5 mg intravenously, to be repeated at intervals of 5-15 minutes until the atropine effect is clearly manifest (check dryness of the mouth or, in the case of intubated patients, the amount of bronchial secretion). Atropine tolerance is extremely high in organophosphate poisoning. Single doses of 1-3 mg in children.

Systematic treatment with atropine must be started prior to transferring the patient to hospital. It is a measure to combat imminent cardiac arrest in bradycardia. Atropine should be given until signs of overdosage appear (hot, dry skin, dry mouth, mild tachycardia).

### **Administration of Toxogonin**

*Note: On no account does administration of Toxogonin replace administration of atropine!*

Specific antidote treatment with Toxogonin is initiated after the first doses of atropine.

Initial dose in adults: 1 ampoule (250 mg), initial dose in children: 4–8 mg/kg body weight, slowly intravenously.

This drug is administered as a continuous infusion at a dose of 750 mg/24 h and in children at a dose of 10 mg/kg BW daily as long as reactivation of acetylcholinesterase is still possible.

The first Toxogonin dose should be given as soon as possible. Even in delayed initiation of therapy within one week after poisoning, reactivation of acetylcholinesterase can still be expected.

Toxogonin may also be given by intramuscular injection.

Lack of marked short-term improvement after Toxogonin injection in insecticide poisoning most probably is an indication for non-organophosphate poisoning manageable with Toxogonin or for acetylcholinesterases that are already irreversibly inactivated and that can no longer be reactivated with Toxogonin. In such cases no further injections of Toxogonin should be given.

Depending on the individual intoxication situation, particularly the type and quantity of ingested organophosphates as well as other factors, it is not possible to predict with certainty the antidotal efficacy achieved by Toxogonin in the individual case. Use of Toxogonin is generally indicated in organophosphate poisoning within the overall scope of treatment to ensure the best possible management of poisoning. Overdosage is to be avoided. When given as recommended, Toxogonin treatment incurs no additional risks for the poisoned person.

Since animal studies have indicated certain irritations in intra-arterial injection of Toxogonin, this drug must be given strictly according to instructions by intravenous injection.

### **4.3 Contraindications**

Poisoning with insecticides from the carbamate group (e.g. Aldicarb = Temik® 5G). Toxogonin is ineffective here, or it may even increase the carbamate effect. In these cases only atropine and symptomatic treatment should be considered.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

None.

#### **4.5 Drug interactions and other interactions**

Not known to date.

Since obidoxime chloride is exclusively eliminated via the kidneys, interactions with other renally eliminated medicinal products are theoretically possible.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

No sufficient experience with the use of Toxogonin during pregnancy has been gained up to date. In one case the administration of obidoxime (1250 mg in 24 hours) to a woman five months pregnant did not result in any adverse effects in the mother or the infant.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Not applicable.

#### **4.8 Adverse reactions**

Because of the nature of the product no clinical trial data are available which would allow estimation of frequencies for adverse reactions.

In healthy volunteers symptoms resolved spontaneously within 2 hours.

Regarding side effects labelled with \* in patients with organophosphorous intoxications, a relationship to Toxogonin cannot be excluded.

Not known (cannot be estimated from the available data):

##### Nervous system disorders

Dysgeusia (taste of menthol), hypoaesthesia

##### Cardiac disorders

Heart rate increased, blood pressure increased, cardiac arrhythmia\*

##### Gastrointestinal disorders

Dry mouth

##### Hepatobiliary disorders

Jaundice cholestatic\* (with doses exceeding 3000-10000 mg within 1-3 days), hepatic function abnormal\* (with doses exceeding 2000 mg)

##### Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscular weakness

##### General disorders and administration site conditions

Feeling hot, feeling cold

##### Investigations

Electrocardiogram change\*

## **Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **4.9 Overdose**

If the recommended single and total Toxogonin doses are by far exceeded, the resultant effect may be contrary to the intended leading to further inhibition of acetylcholinesterases and aggravation of the symptoms of poisoning. Risk situations like this may result from the interaction of high concentrations of Toxogonin with large organophosphate quantities in the body. As in severe organophosphate poisoning countermeasures to be considered here are haemoperfusion or exchange transfusions.

Furthermore, when the appropriate Toxogonin doses are severely exceeded, the possibility of the substance being connected with transient disturbances in liver function cannot be ruled out.

## **5. SHELF LIFE**

5 years

The expiry date is printed on the inner and outer packages. Do not use this pack once the expiry date has elapsed!

## **6. SPECIAL PRECAUTIONS FOR STORAGE**

Do not refrigerate or freeze.

## **7. NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER**

5 ampoules containing 1 ml each of solution for injection.

## **8. PHARMACEUTICAL COMPANY AND MANUFACTURER**

Marketing Authorisation Holder:

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgium  
E-mail: [infomed@serb.eu](mailto:infomed@serb.eu)  
Phone: + 32 2 792 05 00

Co-promotion (“Mitvertrieb”):

Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG  
Kurfürstendamm 178-179  
10707 Berlin  
Germany  
E-mail: [info@hey1-berlin.de](mailto:info@hey1-berlin.de)  
Phone: +49 30 81696-0

Fax: +49 30 81696-33

Manufacturer:

SERB SA

Avenue Louise 480

1050 Brussels

Belgium

### **Date of revision of the text**

January 2019

---

### **Additional details for medical experts**

#### **Legal category**

Medicinal product subject to medical prescription.

#### **Pharmacological properties**

##### **Pharmacodynamic properties**

##### **Pharmacotherapeutic group**

Antidote against poisoning with organophosphates

**ATC Code V03AB13**

Toxogonin is a causal antidote since it counteracts the causes of the symptoms of poisoning induced by organophosphates (inhibition of acetylcholinesterases and subsequent accumulation of acetylcholine). Toxogonin is an effective adjunct to the symptomatic and absolutely essential treatment of organophosphate poisoning with atropine.

Obidoxime chloride can reactivate blocked acetylcholinesterases where their function has been inhibited by organophosphates. (alkyl phosphates, alkyl thiophosphates, phosphoric acid esters, thiophosphoric acid esters). This does not apply to phosphoramidate, like Tabun or Fenamiphos.

A significant reactivation can be expected at blood plasma levels of 10-20 micromol obidoxime chloride. At high concentrations, not achieved when recommended doses are administered, obidoxime chloride itself causes a weak inhibition of cholinesterase.

##### **Pharmacokinetic properties**

Generally, Toxogonin is administered by the intravenous route thus ensuring its bioavailability. After intravenous administration of an initial bolus dose of 250 mg obidoxime chloride followed by continuous infusion of 750 mg/24 hours, plasma levels of 3.6-7.2 mg/l (10-20 micromol/l) were determined in patients with organophosphate poisoning.

After intramuscular injection of one ampoule of Toxogonin (0.25 g equivalent to about 3 mg obidoxime chloride / kg of body weight) to subjects maximum obidoxime concentrations in the blood were about 6 µg/ml after 20 to 40 minutes.

Obidoxime is not noticeably bound to plasma proteins. The distribution volume corresponds with approximately 0.171 l/kg to those of the extracellular space, however, may reach 0.32 l/kg in patients with organophosphate intoxication.

Obidoxime chloride is mainly eliminated renally. With a half-life in the range of 2 hours the unchanged substance was excreted with the urine. After 2 hours 52% and after 8 hours 87% of the injected dose had been eliminated.

### **Preclinical safety data**

According to animal studies obidoxime chloride is an active substance with relatively slight intrinsic toxicity and a large therapeutic index. Symptoms of overdosage are seen in animals after intravenous doses starting with 50 mg obidoxime chloride/kg of body weight. The acute symptoms of poisoning are muscle weakness, states of motor paralysis and excitation, dyspnoea and respiratory paralysis.

Rats tolerated intraperitoneal injection of 68 mg obidoxime chloride/kg of body weight daily for a period of 30 days without any recognisable impairment to their state of health. After daily injections of 113 mg/kg of body weight over this period 30% of the study animals died, and after 158 mg/kg of body weight the corresponding figure was 100%. Death of the animals was probably due to respiratory paralysis; no organic lesions were found.

In vitro investigations with obidoxime chloride have not revealed any mutagenic properties.

In vivo investigations on mutagenic potential as well as investigations on chronic toxicity, on reproduction toxicity as well as carcinogenicity with obidoxime chloride are not available.

### **Bioavailability**

Generally, Toxogonin is administered by the intravenous route thus ensuring its bioavailability. No further experience is available on the bioavailability of this drug after intramuscular administration besides the information given in the section on pharmacokinetics.

### **Incompatibilities**

Most important incompatibilities and compatibility with solutions for infusion

Incompatibilities are unknown to date. Toxogonin (250 mg) is compatible with 250 ml of Glucosteril (5%) or 250 ml of physiological saline solution for a period of 24 hours.

### **Holder of marketing authorisation:**

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgium

### **Marketing Authorisation Number:**

6102841.00.00

### **Date of first authorisation / renewal of the authorization**

05.11.1998 / 20.11.2012

### **Holder of marketing authorisation in Switzerland:**

Curatis AG  
4410 Liestal

Reg.no. 31`514 (Swissmedic), Abgabekategorie B

**Holder of marketing authorisation in the Netherlands:**

SERB SA  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels

RVG 04562