

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LANITOP® 0,15 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,15 mg Metildigoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 93,4 mg Laktose und 0,2 mg Gelborange S (E110) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Hellorange, runde Tabletten mit einseitigem Bruchspalt und mit der Gravur A5|A5 (auf dem Kopf stehend) auf der einen Seite und BM auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion),
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern,
- paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern (in Kombination mit anderen frequenzregulierenden Medikamenten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Glykosidempfindlichkeit ist individuell verschieden. Daher können die folgenden Dosierungsangaben nur grobe Richtlinien bilden.

Bei der Dosierung von Herzglykosiden sind Alter, Gewicht, Nieren- und Leberfunktion sowie die geringe therapeutische Breite von Metildigoxin zu berücksichtigen. Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes bei gleichzeitigem Monitoring der Metildigoxin-Serumkonzentrationen ist zu empfehlen.

Wegen der geringen therapeutischen Breite von Metildigoxin ist eine sorgfältig überwachte Einstellung auf die individuelle therapeutische Dosis erforderlich.

Für eine Verabreichung der exakten Dosierung von Metildigoxin entsprechend den untenstehenden Angaben stehen auch Lanitop 0,1 mg - Tabletten zur Verfügung.

Langsame Sättigung für nicht akute Formen = Erhaltungsdosis

Die durchschnittliche Erhaltungsdosis beträgt 0,15 mg Metildigoxin (1 x 1 Tablette) täglich.

In den meisten Fällen kann mit der Erhaltungsdosis begonnen werden, jedoch muss auch die Erhaltungsdosis individuell abgestimmt werden.

Bei erhöhtem Glykosidbedarf, wie z.B. bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Hyperthyreose und Fieber, ist fallweise eine Erhaltungsdosis von 0,2 - 0,3 mg Metildigoxin täglich erforderlich.

Im Falle eines niedrigeren Glykosidbedarfs (z.B. geringes Körpergewicht, Hypothyreose):
0,05 - 0,1 mg Metildigoxin täglich.

Mittelschnelle Sättigung

0,4 mg Metildigoxin Tagesdosis über 3 (- 5) Tage

Schnelle Sättigung (z.B. bei akuten Formen der Herzinsuffizienz)

0,6 mg Metildigoxin Tagesdosis (2 x 2 Tabletten täglich) über 2 (- 4) Tage

Spezielle Dosierungsvorschriften

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden. Die Dosis muss entsprechend der verminderten Kreatinin-Clearance nach folgendem Schema angepasst werden:

Kreatinin-Clearance	Dosisreduktion
> 70 ml/min	Erhaltungsdosis
> 45 ml/min	½ der Erhaltungsdosis
> 30 ml/min	⅓ der Erhaltungsdosis
< 30 ml/min	¼ der Erhaltungsdosis

Ältere Patienten

Gerade bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) muss die Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden. Es muss bedacht werden, dass sich bei älteren Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion oft nicht durch einen höheren Serumkreatininspiegel ausdrückt, da bei dieser Patientengruppe eine verminderte Kreatinin-Produktion vorliegen kann. Aus diesem Grund sollte zur Dosisfindung die Kreatinin-Clearance ermittelt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die vorgeschlagenen Dosierungsrichtlinien können angewendet werden, doch sollte bei diesen Patienten besonders sorgfältig auf Zeichen einer Digitalisintoxikation geachtet werden.

Patienten mit Störungen der Schilddrüsenfunktion

Bei Patienten mit Hypothyreose sollte die Dosis reduziert werden; bei einer Hyperthyreose kann abhängig vom Hormonspiegel eine Dosiserhöhung erforderlich sein.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft muss die Dosis individuell den Bedürfnissen angepasst werden. In den letzten präpartalen Wochen besteht häufig ein erhöhter Glykosidbedarf, der nach der Geburt wieder absinkt (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder (einschließlich Säuglinge)

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht.

LANITOP 0,15 mg - Tabletten sind aufgrund ihres Wirkstoffgehaltes und der begrenzten Teilbarkeit für die Anwendung bei Kindern nicht geeignet. Zur Behandlung dieser Patientengruppe ist eine andere Darreichungsform heranzuziehen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Digitalisglykosiden ist üblicherweise eine Langzeitbehandlung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Metildigoxin, andere herzwirksame Glykoside, den Farbstoff Gelborange S (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparates
- Digitalisintoxikation,
- Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie
- Hypokaliämie
- hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie
- schwere Bradykardie
- ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologische Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- thorakales Aortenaneurysma
- Karotis-Sinus-Syndrom
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- vorgesehene Kardioversion (Gefahr von bedrohlichen Arrhythmien, v.a. bei höheren Stromstärken),
- gleichzeitige Therapie mit Kalziumpräparaten, v.a. die intravenöse Anwendung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Verabreichung von Herzglykosiden muss bedacht werden, dass erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Glykosidempfindlichkeit bestehen.

Bei Patienten mit Hyperkaliämie, schweren Pulmonalerkrankungen, Emphysem und arterieller Hypoxämie, sowie mit Herzerkrankungen wie Cor pulmonale, bradykarden Arrhythmien, AV-Block ersten Grades, akutem Myokardinfarkt, Myokarditis, chronischer konstriktiver Perikarditis, konstriktiver Kardiomyopathie und reiner Mitralstenose mit Lungenödem muss die Gabe von Herzglykosiden mit besonderer Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung erfolgen.

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf Metildigoxin besonders engmaschig kontrolliert werden.

Metildigoxin kann ST-T-Veränderungen im EKG verursachen, ohne dass gleichzeitig eine Myokardischämie vorliegt.

Bei Auftreten extrakardialer und leichter kardialer Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion durchzuführen und eventuell eine Glykosidpause einzuschalten. Bei schweren glykosidbedingten Herzrhythmusstörungen ist neben einer Glykosidpause eine aktive Therapie erforderlich (siehe Abschnitt 4.9).

Niereninsuffizienz und Hypokaliämie sind die häufigsten Ursachen einer Digitalis-Intoxikation. Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes bei gleichzeitigem Monitoring der Glykosid-Serumkonzentrationen, der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte ist zu empfehlen.

Vorsicht ist allgemein geboten bei Elektrolytstörungen (wie z.B. Hyperkaliämie) sowie bei Störungen im Säure/Basen-Haushalt.

Im Allgemeinen sollten schnelle Änderungen der Serumkaliumkonzentration oder anderer Elektrolyte (z.B. Magnesium, Kalzium) vermieden werden.

Da eine Hyperkalzämie, egal welcher Ursache, das Risiko einer Digitalistoxizität erhöht, muss eine Kalziumgabe, besonders in intravenöser Form, während einer Therapie mit Digitalisglykosiden vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten muss die Dosis an die renale Clearance angepasst werden; bei Störungen der Schilddrüsenfunktion ist ebenfalls eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eine besondere ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Malabsorption oder nach operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, wenn Metildigoxin oral verabreicht wird (hierbei können höhere Lanitop-Dosen erforderlich sein).

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Lanitop 0,15 mg - Tabletten nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Arzneimittel, die zu einer Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie führen und die Glykosidtoxizität verstärken können:
z.B. Carbenoxolon, Laxantien, kaliuretische Diuretika, Benzylpenicillin, Amphotericin B, Glucocorticoide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze, längere Anwendung von Glukose- und Laevuloseinfusionen.
- Arzneimittel, die kardiale Nebenwirkungen begünstigen:
Sympathomimetika (insbesondere Ephedrin), Phosphodiesterase-Hemmer (Methylxanthine wie z.B. Coffein, Theophyllin in hohen Dosen), Suxamethoniumchlorid, Reserpin, Antiarrhythmika, Betablocker und trizyclische Antidepressiva.
- Arzneimittel, die den Serumglykosidspiegel erhöhen:
Kalzium - darf nicht i.v. injiziert werden (siehe Abschnitt 4.3), Antiarrhythmika (Chinidin, Amiodaron, Flecainid, Propafenon), NSAIDs (Diclofenac, Indometacin, Acetylsalicylsäure), Alprazolam, Prazosin, Antibiotika (z.B. Tetracykline, Makrolid-Antibiotika [z.B. Erythromycin], Gentamicin, Trimethoprim), Diphenoxylat, Pancuronium, möglicherweise Cumarin-Präparate, Disopyramid, Captopril, Azol-Antimykotika (z.B. Itraconazol), Chinin, Atropin, Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil, Gallopamil, Diltiazem, Felodipin, Nifedipin), Thyreostatika, Ritonavir, Atorvastatin, Ciclosporin.
- Arzneimittel, die die Wirkung von Metildigoxin abschwächen:
Austauschharze (Colestyramin, Colestipol), Aktivkohle, Kaolin-Pektin-Suspensionen, Füll- oder Quell-Laxantien, Neomycin, Antacida, Paraaminosalizylsäure, Rifampicin, Zytostatika, Salazosulfapyridin, Phenytoin, Barbiturate (insbesondere Phenobarbital), Prokinetika (Metoclopramid, Cisaprid), Adrenalin, Salbutamol, Penicillamin, bestimmte kaliumsparende Diuretika (Triamteren,

Amilorid), Kalium, Schilddrüsenhormone (bei gleichzeitiger Einnahme von Thyroxin kann am Anfang ein erhöhter Glykosidbedarf bestehen).

Ist die gleichzeitige Einnahme eines solchen Medikamentes erforderlich, sollten die Einnahmen daher in möglichst großen zeitlichen Abständen erfolgen.

Die Wirkung von Digitalisglykosiden kann durch Spironolacton sowohl vermindert als auch erhöht werden. Eine gleichzeitige Anwendung sollte nur unter sorgfältiger ärztlicher Beobachtung erfolgen.

Möglicherweise kann Spironolacton durch Verminderung der renalen Digoxin-Clearance die Glycosid-Serumspiegel erhöhen; da Spironolacton aber durch Radioimmunoassay ermittelte, falsch erhöhte Digoxin-Spiegel vortäuschen kann, ist die Beurteilung dieser Interaktion schwierig. In diesem Fall sollen Digoxin-Serumkonzentrationen nur im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild interpretiert werden.

Die Plasmakonzentration von Metildigoxin kann durch die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-Präparaten erniedrigt werden. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten, insbesondere zu Beginn und nach Absetzen der Johanniskraut-Einnahme, sowie eine entsprechende Dosisanpassung von Metildigoxin werden empfohlen.

Die Wirkung von Metildigoxin kann durch den übermäßigen Verzehr von Lakritze reduziert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Metildigoxin ist plazentagängig. Hinweise auf teratogene Wirkungen liegen nicht vor, die Anwendung in der Schwangerschaft soll dennoch kritisch abgewogen werden und nur dann erfolgen wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Während der Schwangerschaft ist die Patientin besonders sorgfältig zu überwachen, und die Dosis muss individuell den Bedürfnissen angepasst werden. In den letzten präpartalen Wochen besteht häufig ein erhöhter Glykosidbedarf, der nach der Geburt wieder absinkt. Nach Überdosierung in der Schwangerschaft wurde auch über Symptome einer Überdosierung beim Fötus berichtet.

Stillzeit

Metildigoxin diffundiert in die Muttermilch. Nachteilige Effekte für den Säugling wurden nicht beobachtet und es besteht keine absolute Kontraindikation für stillende Mütter. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte aber nur bei zwingender Indikation und unter ärztlicher Kontrolle erfolgen; die Herzfrequenz des Säuglings sollte beobachtet werden.

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

Metildigoxin hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch das Auftreten möglicher Nebenwirkungen wie Schwindel und Müdigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der individuell stark unterschiedlichen Glykosidempfindlichkeit kann es besonders bei Störungen im Elektrolythaushalt oder bei höherer Dosierung zu Nebenwirkungen kommen, die meist schon Zeichen einer Digitalis-Intoxikation darstellen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Herzerkrankungen

Sehr häufig: Exzessive Bradykardie, Überleitungsstörungen mit AV-Block (Typ I, II und III), sinu-atrialer Block; Reizbildungsstörungen wie ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Bigeminie und Trigemini, AV-Knoten-Extrasystolen, AV-Tachykardie, paroxysmale atriale Tachykardie mit Block, supraventrikuläre Extrasystolen, Kammertachykardie, Kammerflimmern

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Cephalaea, Müdigkeit, Schlaflosigkeit

Selten: zeitweiliger Gedächtnisverlust, choreatische Bewegungsstörungen, Aphasie, Parästhesien

Augenerkrankungen

Selten: Sehstörungen (z.B. Farbsehen, Gesichtsfeldausfall, Photophobie)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Appetitlosigkeit, abdominale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen

Selten: Durchfälle, Bauchschmerzen

Sehr selten: hämorrhagische Nekrose, Mesenterialinfarkt

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: besonders bei Langzeitgebrauch östrogene Effekte (Brustvergrößerung bei Frauen, Gynäkomastie besonders bei älteren Männern, aber auch bei Kindern)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Schwäche, übermäßiges Schwitzen, Schwindel

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen (z.B. von Seiten des Knochenmarks oder der Haut, Fieber) - urtikarielle oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Lupus erythematodes-ähnliche Erscheinungen, Erytheme

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Depressionen, Delirien, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Halluzinationen, psychische Veränderungen, Psychosen, Reizbarkeit, Desorientiertheit, Agitiertheit, Alpträume, Apathie

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie bei allen Herzglykosiden ist die therapeutische Breite von Metildigoxin gering; therapeutisch relevante Metildigoxinspiegel liegen im Bereich zwischen 0,8 - 2,0 ng/ml. Darüber hinaus treten Vergiftungserscheinungen und -symptome häufiger auf. Bei Überdosierung können, individuell verschieden, die allgemein von Digitalisglykosiden bekannten kardialen, gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine typische Reihenfolge des Auftretens der Symptome gibt es nicht.

Extrakardiale und kardiale Symptome können gleichzeitig oder nacheinander vorkommen, wobei die kardialen Zeichen einer Digitalisintoxikation weitaus ernster zu bewerten sind.

Glykosidintoxikationen mit letalem Ausgang sind in der Regel Folgen von kardiotoxischen Wirkungen der Glykoside. Kardiale Symptome einer Intoxikation können sein: verschiedenartige ventrikuläre Extrasystolen, Kammerflimmern und -flattern, Asystolie. Das Auftreten kardialer Arrhythmien ist bei digitalisierten Patienten stets als digitalisbedingt aufzufassen, so lange das Gegenteil nicht durch ein Absetzen oder eine Serumspiegelbestimmung geprüft wurde.

Die toxischen Wirkungen können bis zu 12 Stunden nach einer akuten Überdosierung zunehmen.

Die Schwere der Vergiftung hängt von der Menge des aufgenommenen Glykosids und von der extravaskulären und intrazellulären Kaliumkonzentration ab.

Therapie von Intoxikationen

Alle therapeutischen Maßnahmen sollten unter EKG-Kontrolle erfolgen.

a) Symptomatische Therapie

Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation.

Magenspülung (wenn die Tabletteneinnahme nicht länger als 4 Stunden zurückliegt), evtl. Colestyramin (4 x 8 g/24 Stunden) oder Aktivkohle. Kontrolle der Elektrolyte und Blutgase. Eventuell Senkung der Serumkalzium-Spiegel durch Infusion von Dinatrium-EDTA unter EKG-Kontrolle.

Bei nur leichter Metildigoxinintoxikation reichen Absetzen von Lanitop und sorgfältige Überwachung des Patienten aus. Bedingungen, die zu einer Verminderung der Digitalistoleranz führen, sind zu vermeiden bzw. zu korrigieren (z.B. Störungen im Elektrolyt- und/oder Säure/Basen-Haushalt).

Bei Hypokaliämie (häufig bei chronischer Überdosierung), aber auch bei schweren ekto- und supraventrikulären Herzrhythmusstörungen mit normalem Kaliumspiegel ist die Kaliumgabe indiziert, sofern keine Niereninsuffizienz vorliegt (1 - 2 g Kalium 4 x pro Tag oral oder maximal 20 mval/Stunde p.inf. unter EKG-Kontrolle und Prüfung der Nierenfunktion). Bei deutlichen Überleitungsstörungen ist die Kaliumgabe kontraindiziert. Es ist zu beachten, dass es bei akuten Glykosidintoxikationen zu Hyperkaliämien kommen kann; diese sollten durch intravenöse Infusion von hypertonischer Glukose-Lösung und Insulin korrigiert werden.

Ein eventuell vorhandenes Magnesiumdefizit ist auszugleichen.

Antiarrhythmische Behandlung: Phenytoin (initial 125 - 250 mg langsam i.v., dann Therapie per os fortsetzen) oder Lidocain (initial 50 - 100 mg als langsame i.v. Injektion, dann Infusion von 2 mg/min).

Bei bradykarden Rhythmusstörungen und Überleitungsstörungen: Atropin 0,5 bis 1,0 mg i.v. oder s.c. evtl. 2 - 3mal täglich.

Bleiben diese Maßnahmen erfolglos, Kardioversion oder Einsatz eines (temporären) Schrittmachers.

b) Kausale Therapie

Für lebensbedrohliche Digitalisvergiftungen steht das digitalisbindende Antikörperfragment Digitalis-Antidot zur Verfügung, vor dessen Anwendung nach Möglichkeit eine Verträglichkeitstestung durchgeführt werden sollte.

Das Digitalis-Antitoxin bindet Digoxin, Digoxin-Derivate und Digitoxin zu inaktiven Antikörper-Glykosid-Komplexen und hebt so die Wirkung der Digitalisglykoside auf.

Die Serum- bzw. Plasmaspiegelmessung kann durch Antidotgabe - je nach Bestimmungsmethode - vorübergehend sehr hohe Werte anzeigen.

Vor allem durch die selektive Hämo-perfusion mit trägergebundenen Digoxinantikörpern, aber in geringerem Umfang auch durch die Hämo-perfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese kann der Körperbestand von Metildigoxin vermindert werden.

Forcierte Diurese, Hämodialyse und Peritonealdialyse sollten nicht durchgeführt werden, da sich diese Maßnahmen zur Elimination von Digitalisglykosiden als unwirksam erwiesen haben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Digitalisglykoside; ATC-Code: C01AA08

Das Digitalisglykosid Metildigoxin ist ein mittellang wirksames Glykosid und wirkt:

- positiv inotrop (gesteigerte Kontraktionskraft und -geschwindigkeit bei verzögerter Relaxationszeit): Digitalis-Glykoside erhöhen die intrazelluläre, freie Kalziumkonzentration und steigern somit die Kontraktionskraft. Dies führt zu einem erhöhten Herzzeitvolumen, verbesserten Zirkulation in allen Organen, Verminderung des venösen Rückstaus und von Ödemen sowie zu einer Förderung der Diurese;
- negativ chronotrop (Abnahme der Schlagfrequenz),
- negativ dromotrop (Verzögerung der Erregungsleitung) und
- positiv bathmotrop (gesteigerte Erregbarkeit, besonders im Bereich der Kammermuskulatur).

Die mittlere Wirkungs-dauer wird aufgrund pharmakodynamischer Parameter mit 6 Tagen angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Metildigoxin zu über 90 % resorbiert, die Wirkung tritt nach 5 - 20 Minuten ein.

Verteilung

Metildigoxin wird zu 20 - 30 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 920 l. Die mittlere therapeutische Plasmakonzentration liegt bei 1,5 µg/l. Die tägliche Abklingquote liegt bei 20 %, die Halbwertszeit beträgt ca. 47,5 Stunden und ist bei Nierenfunktionsstörungen verlängert.

Biotransformation und Elimination

Metildigoxin wird in der Leber teilweise zu Digoxin demethyliert und zu ca. 60 % über die Nieren und zu 30 % über den Stuhl ausgeschieden. Im Harn und im Serum sind unverändertes Metildigoxin und Digoxin nachweisbar. Störungen der Nierenfunktion verzögern die Elimination von Metildigoxin. Die partielle Demethylierung von Metildigoxin zu Digoxin ist ohne praktische Bedeutung, da beide Glykoside am Herzen gleich wirksam sind.

Eine Dialyse eliminiert Metildigoxin nur geringfügig, da nur ein geringer Anteil frei im Plasma vorliegt. Für die kausale Therapie von Intoxikationen können allerdings andere extrakorporale Blutreinigungsverfahren eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

In Toxizitätsstudien traten bei Glykosid-empfindlichen Tieren ähnliche kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen wie beim Menschen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenes Potenzial

Metildigoxin zeigte im Ames-Test kein mutagenes Potenzial.

Tumorerzeugendes Potenzial

In einer Untersuchung an Mäusen über einen Zeitraum von 2 Jahren ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Metildigoxin.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Metildigoxin an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Es ist nicht bekannt, ob Metildigoxin die Fertilität beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose, mikrokristalline Zellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Gelborange S-Aluminiumlack (E 110), Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackungen

Packungen zu 28 und 84 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18222

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. März 1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig