



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Novodigal® 0,2 mg Tabletten

Novodigal® mite 0,1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Novodigal: Eine Tablette enthält 0,2 mg β -Acetyldigoxin.

Novodigal mite: Eine Tablette enthält 0,1 mg β -Acetyldigoxin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Novodigal: Eine Tablette enthält 79,4 mg Lactose.

Novodigal mite: Eine Tablette enthält 79,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Novodigal sind weiße, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Novodigal mite sind weiße, runde Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- Paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wegen der geringen therapeutischen Breite von β -Acetyldigoxin ist eine sorgfältig überwachte Einstellung auf die individuelle therapeutische Dosis notwendig.

Die Höhe der individuellen Dosierung hängt vom Glykosidbedarf sowie der Eliminationsgeschwindigkeit ab.

Therapeutisch erwünschte Digoxin-Konzentrationen im Serum liegen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren in der Regel zwischen 0,8 - 2,0 ng/ml.

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Sie orientiert sich bei Erwachsenen an der sogenannten Vollwirkdosis (= Körperbestand in mg) von 0,8 – 1,5 mg Digoxin und der Erhaltungsdosis, die durch die Abklingquote (Verlust der klinischen Wirkung pro Tag) von 20 – 25% bestimmt wird, und bei 0,2 – 0,4 mg Digoxin/Tag liegt.

Patienten mit einigen besonderen Krankheitsbildern müssen mit reduzierter Glykosiddosierung und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung behandelt werden (siehe auch entsprechende Hinweise im Abschnitt 4.3).

Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes bei gleichzeitigem Monitoring der Serumkonzentrationen ist zu empfehlen.

Folgende Empfehlungen können als Anhaltspunkte für die Einleitung der Behandlung (Aufsättigung) und Dauertherapie bei Erwachsenen dienen:

Schnelle Aufsättigung über 2 Tage (insbesondere bei akut behandlungsbedürftigen Krankheitsbildern):

3-mal täglich 0,2 mg β -Acetyldigoxin (morgens, mittags, abends) (entsprechend 0,6 mg β -Acetyldigoxin/Tag).

Mittelschnelle Aufsättigung über ca. 3 Tage

1-mal täglich 0,2 – 0,4 mg β -Acetyldigoxin

Langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage (übliche Vorgehensweise bei nicht akut behandlungsbedürftigen Krankheitsbildern):

1-mal täglich 0,2 – 0,3 mg β -Acetyldigoxin

Erhaltungsdosis:

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion

1-mal täglich 0,2 – 0,3 mg β -Acetyldigoxin

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Novodigal Tabletten können bei Leberinsuffizienz in üblicher Dosierung verabreicht werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) ist die β -Acetyldigoxin-Dosis der renalen Clearance anzupassen.

Die renale Kreatinin-Clearance kann folgendermaßen berechnet werden:



Kreatinin-Clearance [ml/min] =

$$\frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}}$$

Es gelten folgende Richtlinien zur Dosisreduktion für β -Acetyldigoxin bei Niereninsuffizienz:

| Kreatinin-Clearance | Dosiswahl |
|---------------------|--|
| > 100 ml/min | normale Erhaltungsdosis |
| 50 – 100 ml/min | 1/2 der normalen Erhaltungsdosis |
| 20 – 50 ml/min | 1/2 - 1/3 der normalen Erhaltungsdosis |
| < 20 ml/min | 1/3 der normalen Erhaltungsdosis |

Bei stärkerer Ausprägung der Niereninsuffizienz ist eine individuelle Dosisanpassung vorzunehmen.

Hinweis:

Bei älteren Patienten kann es auch ohne nachweisbare Zeichen einer Niereninsuffizienz zu einer Verminderung der Glykosidausscheidung kommen. Die Kreatininkonzentration im Serum muss dabei nicht erhöht sein. Es sollte daher bei älteren Patienten auch bei normalen Serumkreatinin-Werten an eine reduzierte Glykosidausscheidung gedacht und die Dosis ggf. angepasst werden. Die Erhaltungsdosis bei älteren Patienten bis 65 Jahre sollte 0,3 mg β -Acetyldigoxin, bei Patienten über 65 Jahren 0,2 mg β -Acetyldigoxin, bei Patienten über 80 Jahren 0,1 mg β -Acetyldigoxin nicht überschreiten.

Kinder

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach Gewicht und Körperoberfläche.

Art der Anwendung

Die Novodigal Tabletten sollen vorzugsweise nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen wird.

Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden.

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf β -Acetyldigoxin besonders engmaschig kontrolliert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Novodigal und Antazida sollte Novodigal mindestens 2 Stunden vor dem Antazidum eingenommen werden.

Überwachung der Serumspiegel

Digoxin-Serumkonzentrationen können wie folgt umgerechnet werden:

ng/ml x 1,28 entspr. nmol/l

Digoxin-Serumspiegel können mittels Radioimmunoassay bestimmt werden. Die Blutentnahme sollte 6 Stunden oder mehr nach der letzten Dosis erfolgen. Im Konzentrationsbereich von 0,8 ng/ml (1,02 nmol/l) bis 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l) kann für die meisten erwachsenen Patienten ein therapeutischer Nutzen bei geringem Nebenwirkungsrisiko erwartet werden. Oberhalb dieses Bereichs werden die Nebenwirkungen aufgrund der Digoxin-Toxizität häufiger und oberhalb von 3,0 ng/ml (3,84 nmol/l) ist eine Digoxin-Toxizität wahrscheinlich.

Andere Glykoside, Spironolacton und dessen Metabolite sowie die Metaboliten von β -Acetyldigoxin können mit den Radioimmunoassays interferieren. Daher sollten Messwerte, die mit dem klinischen Zustand des Patienten nicht im Einklang stehen, mit Vorsicht interpretiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere herzwirksame Glykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- Hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion
- Kammertachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologische Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmachertherapie)
- Akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche
- Hyperkalzämie
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
- thorakales Aortenaneurysma
- Gleichzeitige intravenöse Gabe von Calciumsalzen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei



- Bradykardie infolge von Erregungsbildungs- und/oder -leitungsstörungen, AV-Block I. Grades
- Hyperkaliämie, da vermehrt Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen auftreten können
- älteren Patienten oder wenn anzunehmen ist, dass die renale Clearance von β -Acetyldigoxin vermindert ist (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Schilddrüsenerkrankungen (bei einer Hypothyreose sollten Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis verringert werden. Bei einer Hyperthyreose kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein).
- Malabsorption oder nach operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, wenn Novodigal oral verabreicht wird (hierbei können höhere Acetyldigoxin-Dosen erforderlich sein)
- einer geplanten elektrischen Kardioversion. Novodigal Tabletten sollen 24 Stunden vor einer geplanten Kardioversion nicht verabreicht werden. Das Risiko, gefährliche Arrhythmien durch die Kardioversion auszulösen, ist bei vorliegender Digitalis-toxizität stark erhöht und ist ebenfalls von der Kardioversionsenergie abhängig. In Notfällen, wie z. B. bei Defibrillation soll die geringste noch wirksame Energie angewendet werden. Eine Defibrillation ist ungeeignet bei von Herzglykosiden hervorgerufenen Arrhythmien.
- akutem Myokardinfarkt (Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind z. B. häufig hypokaliämisch und/oder neigen zu Herzrhythmusstörungen)
- akuter Myokarditis, Cor pulmonale oder Hypoxämie infolge schwerer Atemwegserkrankung, da eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digitalisglykosiden besteht
- Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsättigungsdosierung notwendig sein.

Hinweise:

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

Eine erhöhte Glykosidempfindlichkeit besteht z. B. bei Patienten höheren Lebensalters, Hypothyreose, Hypoxämie, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Störungen des Säure-, Basen- und Elektrolythaushaltes. Entsprechende Patienten bzw. Krankheitsbilder sollten mit reduzierter Glykosiddosierung und unter sorgfältiger Überwachung behandelt werden.

Eine β -Acetyldigoxin-Toxizität kann sich durch das Auftreten von Arrhythmien äußern, von denen einige solchen Arrhythmien ähneln können, für die das Arzneimittel therapeutisch angezeigt sein könnte. Z. B. ist besondere Vorsicht erforderlich bei Vorhofftachykardie mit wechselndem AV-Block, da der Rhythmus klinisch einem Vorhofflimmern entspricht.

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

Für die Beurteilung, ob ein unerwünschtes Ereignis auf β -Acetyldigoxin zurückzuführen ist, sollte der klinische Zustand des Patienten zusammen mit den Serumkaliumspiegeln sowie der Nieren- und Schilddrüsenfunktion als wichtigste Faktoren herangezogen werden.

Digoxinspiegel müssen nicht mit der Schwere der Symptome korrelieren, besonders nicht bei akuten Intoxikationen.

Bei Kaliummangel wird das Myokard für β -Acetyldigoxin sensibilisiert, obwohl die β -Acetyldigoxin-Serumkonzentration im therapeutischen Bereich liegen kann.

Ein Kaliummangel kann z. B. auftreten durch Dialyse, Absaugen von Magen-Darm-Sekret, Unterernährung, Durchfall, längeres Erbrechen sowie bei hohem Alter oder bei chronischer Herzinsuffizienz (z. B. infolge von Diuretikatherapie).

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

Eine Nierenfunktionsstörung ist einer der häufigsten Gründe für die Auslösung einer Digitalisintoxikation.

Kontrollen der Serumelektrolyte sowie der Nierenfunktion sollten in regelmäßigen Abständen (in Abhängigkeit vom klinischen Zustand) erfolgen.

Im Serum bestimmter Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, Neugeborenen, Schwangeren) können unbekannte Substanzen (digoxin-like immunoreactive factor bzw. substance [DLIF oder DLIS]) vorkommen, die in einigen Testverfahren mit dem Digoxin kreuzreagieren und so zu falsch erhöhten Werten führen.

Für die Entscheidung über eine eventuelle Dosiserhöhung kann die Bestimmung der Serum-Digoxin-Konzentration hilfreich sein. Allerdings sollte bedacht werden, dass der Assay auch auf andere Glykoside anspricht und somit falsch-positive Messergebnisse liefern kann. Eine Beobachtung des Patienten während eines vorübergehenden Absetzens der Dosierung von β -Acetyldigoxin könnte daher geeigneter sein.

Die Anwendung von therapeutischen Digoxin-Dosierungen kann eine Verlängerung des PR-Intervalls und eine Senkung der ST-Strecke im Elektrokardiogramm verursachen. Digoxin kann während des Belastungs-EKGs falsch-positive ST-T-Veränderungen im Elektrokardiogramm hervorrufen. Diese elektrophysiologischen Auswirkungen sind bei Digoxin zu erwarten und weisen nicht auf eine Toxizität hin.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Novodigal nicht einnehmen.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen können resultieren aus einer Beeinflussung der renalen Ausscheidung, der Bindung an Körpergewebe, der Plasmaproteinbindung, der Verteilung, der Resorptionskapazität des Darmes und der Empfindlichkeit gegenüber β -Acetyldigoxin.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei jeglicher zusätzlicher Therapie die Möglichkeit einer Interaktion berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall sollten die β -Acetyldigoxin-Serumspiegel überprüft werden.

Eine Übersicht von Wechselwirkungen gibt die nachstehende Tabelle.

a) Wirkungsverstärkung von Novodigal

| | |
|---|---|
| Calcium (darf nicht i.v. injiziert werden) | Verstärkung der Glykosidtoxizität. |
| Arzneimittel, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z. B. Diuretika, Laxanzien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze Infusion größerer Mengen von Glukoselösung | Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie. |
| Calciumantagonisten (z. B. Verapamil, Felodipin, Gallopamil, Nifedipin, Diltiazem), Chinin, Atropin, Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Amiodaron, Flecainid, Propafenon), Indomethacin, Alprazolam, Prazosin, Antibiotika (z. B. Tetracycline, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Gentamicin, Trimethoprim), Captopril, Spironolacton, Benzodiazepine, Azol-Antimykotika (wie z. B. Itraconazol), Ritonavir, Atorvastatin, Ciclosporin | Erhöhung der β -Acetyldigoxin-Serumkonzentration. |
| β -Blocker | Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung. |
| Thyreostatika | Mögliche Verstärkung der Digoxinwirkung. |
| Suxamethoniumchlorid, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Theophyllin) | Begünstigung von Herzrhythmusstörungen. |
| Diphenoxylat | Erhöhung der β -Acetyldigoxin-Resorption durch Verminderung der Darmmotilität. |
| Vitamin D3 | Die Toxizität von Herzglykosiden kann infolge einer Erhöhung der Calciumspiegel während der Behandlung mit Vitamin D zunehmen (Risiko für Herzrhythmusstörungen). |
| Johanniskraut | Wird das Hypericum-Produkt bei fortgeführter Digoxin-Gabe plötzlich abgesetzt, droht der Digoxin-Spiegel in den toxischen Bereich anzusteigen. |
| Sitagliptin | Erhöhung der β -Acetyldigoxin-Serumkonzentration. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch entsprechend überwacht werden. |

Hypokaliämie, Hypernatriämie oder Hypomagnesiämie verstärken die kardiotoxische Wirkung von Digoxin.

b) Wirkungsabschwächung von Novodigal

| | |
|---|---|
| Kaliumspiegel-erhöhende Arzneimittel (z.B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze) | Verminderung der positiv inotropen Wirkung von β -Acetyldigoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen. |
| Aktivkohle, Colestyramin, Colestipol, Antacida, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxanzien | Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung - daher Novodigal Tabletten 2 Stunden vorher einnehmen – bzw. Beschleunigung der Elimination durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs vorher einnehmen. |
| Nichtsteroidale Antirheumatika | Scheinen die Resorptionsquote zu erniedrigen. |
| Schilddrüsenhormone (z. B. Thyroxin) | Können die Digoxinwirkung vermindern. |
| Carbamazepin | Ggf. muss die Dosierung von Digoxin den klinischen Erfordernissen angepasst werden. |



| | |
|---|---|
| Neomycin, PAS, Rifampicin, Zytostatika, Sulfasalazin, Metoclopramid, Adrenalin, Salbutamol, Phenytoin, Penicillamin, Johanniskraut (Hypericum perforatum) | Erniedrigung der β -Acetyldigoxin-Serumkonzentration. |
|---|---|

Durch gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika, Reserpin, trizyklischen Antidepressiva, Phosphodiesterasehemmern oder Suxamethoniumchlorid können Herzrhythmusstörungen begünstigt werden.

Digoxin ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Demnach können Inhibitoren von P-Glykoprotein die Serumkonzentration von Digoxin erhöhen, indem diese die Resorption erhöhen und/oder die renale Clearance herabsetzen.

Es wurde berichtet, dass Prednisolon und Spironolacton oder deren Metaboliten die RIA-Bestimmung des Serumdigoxinspiegels beeinflussen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist die Patientin besonders sorgfältig zu überwachen und auf eine individuelle, bedarfsgerechte Dosierung zu achten. Bisherige Erfahrungen mit Digitalisglykosiden in therapeutischen Dosierungen während der Schwangerschaft haben keine Hinweise auf eine Schädigung des Embryos oder Föten ergeben. Während der letzten Wochen der Schwangerschaft kann der Glykosidbedarf ansteigen. Nach der Geburt ist dagegen häufig eine Dosisreduzierung angezeigt. Tachyarrhythmien des Föten konnten mit Erfolg behandelt werden, indem der Mutter Digitalis verabreicht wurde. Nach Digitalisvergiftung der Mutter wurde auch beim Föten über Intoxikationserscheinungen berichtet.

Stillzeit

Acetyldigoxin wird in die Muttermilch abgegeben. Aufgrund der hohen maternalen Proteinbindung der Substanz ist die tatsächliche Exposition des Säuglings gering, so dass das Stillen unter der Therapie möglich ist. Nachteilige Effekte auf den Säugling wurden bislang nicht beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.2 und Abschnitt 5.3).

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

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wird nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

| Organsystemklasse (MedDRA) | Sehr häufig (≥1/10) | Häufig (≥1/100, <1/10) | Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) | Selten (≥1/10.000, <1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|---------------------|--------------------------------|--|------------------------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Thrombozytopenie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | allergische Reaktionen (z.B. urtikarielle oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), Lupus erythematodes | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Appetitlosigkeit | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit | psychische Veränderungen (z.B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen | Aphasien | |
| Augenerkrankungen | | | | | Auch bereits im Bereich therapeutischer Dosierungen kann es zu einer Veränderung des Farbsehens (Grün-/Gelb-Bereich) kommen. |
| Herzkrankungen | | | | | * |



| | | | | | |
|--|---|-----------|--|--------------------|-------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden), Erbrechen | | Durchfälle, abdominale Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen) | Mesenterialinfarkt | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | Muskelschwäche | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Gynäkomastie | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit | | | Schwäche, Apathie, Unwohlsein |

*Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Novodigal/Novodigal mite möglich. Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigeminie folgt.

Vorhofftachykardien, die normalerweise eine Indikation für β -Acetyldigoxin darstellen, können bei exzessiver Dosierung auftreten. Insbesondere Vorhofftachykardien mit AV-Block verschiedenen Grades sind charakteristisch, wobei die Herzfrequenz nicht notwendigerweise hoch sein muss.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung können, individuell verschieden, die allgemein von Digitalisglykosiden bekannten kardialen, gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen auftreten. 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 Folge von kardiotoxischen Wirkungen der Glykoside. Lebensgefährliche Intoxikationen wurden bei Gabe von ≥ 10 mg Digoxin beobachtet.

Bei digitalisierten Patienten ist das Auftreten einer Herzrhythmusstörung stets als digitalisbedingt aufzufassen, so lange nicht durch einen Auslassversuch oder eine Serumspiegelbestimmung das Gegenteil erwiesen ist.

Bei Säuglingen und Kindern treten häufig Herzarrhythmien, einschließlich der Sinusbradykardie als frühestes und häufigstes Anzeichen einer Überdosierung von β -Acetyldigoxin auf.

Bei einer akuten Überdosierung kann eine Hyperkaliämie auftreten, wogegen eine Hypokaliämie häufig mit chronischer Überdosierung assoziiert ist. Die toxischen Wirkungen können bis zu 12 Stunden nach einer akuten Überdosierung noch zunehmen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung muss die Behandlung mit Novodigal sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:

Bei nur leichter Digoxin-Intoxikation reichen Absetzen von Novodigal 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).

Bedrohliche, digitalisinduzierte Herzrhythmusstörungen

Diese Patienten sollten unter EKG-Monitoring intensiv-medizinisch betreut werden. Kalium- und Digoxin-Serumkonzentration sollten engmaschig kontrolliert werden.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation können folgende Maßnahmen ergriffen werden bei:

- Hypokaliämie



Anheben des Serumkaliumspiegels auf hochnormale Werte (Kontraindikation: retrograde AV-Blockierungen bei nicht vorhandener Schrittmacher-Therapie)

- komplexen ventrikulären Arrhythmien

Verabreichung von Phenytoin 250 mg i.v. über 10 min, dann Therapie per os fortsetzen oder Lidocain 100 mg i.v. als Bolus, dann Infusion von 2 mg/min

- bradykarden Herzrhythmusstörungen

Verabreichung von Parasympatholytika (z. B. Atropin, Ipratropiumbromid), ggf. ist eine passagere transvenöse Schrittmachersonde angezeigt.

Ein eventuell vorhandenes Magnesiumdefizit ist auszugleichen.

Lebensbedrohliche Intoxikationen

Bei Einnahme extrem hoher Dosen erfolgen Maßnahmen der primären Giftelimination:

Magenspülung, wenn die Einnahme nicht lange zurückliegt, anschließend Aktivkohle, Cholestyramin oder Colestipol.

Therapie der Wahl einer schweren β -Acetyldigoxin-Intoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digoxin-Antikörperfragment (Digitalis-Antidot), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellularraum bindet, die dann über die Nieren ausgeschieden wird.

Digoxin-Serumspiegelmessungen können nach Antidotgabe – je nach Bestimmungsmethode – vorübergehend sehr hohe Werte anzeigen.

Im Rahmen schwerer Intoxikationen treten initial häufig bedrohliche Hyperkaliämien auf, zur Therapie dieser Hyperkaliämien ist die intravenöse Infusion hochprozentiger Glukose und Insulin indiziert.

Forcierte Diurese, Peritoneal- und Hämodialyse haben sich als unwirksam zur Digoxin-Elimination erwiesen.

Vor allem durch die selektive Hämoperfusion mit trägergebundenen Digoxin-Antikörpern, aber im geringem Umfang auch durch die Hämoperfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese kann der Körperbestand von Digoxin vermindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herzglykoside, Digitalisglykoside

ATC-Code: C01AA02

Das aus β -Acetyldigoxin entstehende Digoxin ist ein mittellangwirksames Glykosid (Cardenolid). Der kardiale Effekt der Digitalisglykoside ist gekennzeichnet durch:

1. eine positiv inotrope Wirkung (gesteigerte Kontraktionskraft und -geschwindigkeit bei verzögerter Relaxationsgeschwindigkeit)

Die positive inotrope Wirkung am Herzen ist eng mit Veränderungen des Calciumflusses verknüpft:

Digitalisglykoside erhöhen die intrazelluläre Bereitstellung von freiem Calcium in der Herzmuskelzelle und verstärken dadurch die Kontraktilität.

2. eine negativ chronotrope Wirkung (Abnahme der Schlagfrequenz)
3. eine negativ dromotrope Wirkung (Verzögerung der Erregungsleitung)
4. eine positiv bathmotrope Wirkung (gesteigerte Erregbarkeit, besonders im Bereich der Kammermuskulatur).

Die pharmakodynamischen Effekte von Digoxin sind bis zu 8 Tagen beobachtbar.

Die primäre Digoxin-Wirkung ist die spezifische Hemmung der Adenosintriphosphatase und damit des aktiven Transports von Natrium/Kalium-Ionen (Na^+/K^+). Die veränderte Ionenverteilung an der Membran bewirkt einen vermehrten Einstrom von Calcium-Ionen und damit eine Zunahme an verfügbarem Calcium zum Zeitpunkt der elektromechanischen Kopplung. Die Wirksamkeit von Digoxin kann daher verstärkt sein, wenn die extrazelluläre Kalium-Konzentration niedrig ist; demgegenüber hat eine Hypercalcämie den umgekehrten Effekt.

Die Hemmung des Na^+/K^+ -Austausches führt zu einer Reduktion der Impulsüberleitungsrate im Vorhof und dem AV-Knoten und einer Sensibilisierung der Karotissinusnerven. Indirekt resultieren Veränderungen der kardialen Kontraktilität auch aus der veränderten venösen Dehnbarkeit, die durch den veränderten vegetativen Tonus und die direkte venöse Wirkung hervorgerufen wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Resorptionsort von β -Acetyldigoxin ist der obere Dünndarmabschnitt. Der Acetylrest bewirkt durch Erhöhung der Lipophilie des Digoxinmoleküls eine verbesserte Resorption. Während der Darmpassage wird β -Acetyldigoxin in der Mukozelle vollständig desacetyliert, so dass im systemischen Blutkreislauf ausschließlich Digoxin vorliegt.

Beim β -Acetyldigoxin übt die Acetylgruppe also eine Carrierfunktion aus und trägt auf diese Weise entscheidend zur Resorptionsverbesserung des Digoxins bei. Die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von β -Acetyldigoxin aus Novodigal beträgt 90%.



Der Wirkungseintritt erfolgt ca. 30 Minuten nach oraler Gabe. Die Plasmaeweißbindung liegt bei ca. 20 bis 30%.

Das Verteilungsvolumen beträgt 510 Liter beim gesunden Probanden.

Die höchsten Konzentrationen von Digoxin finden sich in Herz, Leber und Niere. Digoxin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Es wird zu 5 – 10 % in der Leber zu Digoxinmono- und -bisdigoxosiden metabolisiert. Im Darm erfolgt, wahrscheinlich durch Darmbakterien, eine Hydrierung des Lactonringes zu Dihydrodigoxin.

Digoxin wird vorwiegend (80%) in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden. Störungen der Nierenfunktion verzögern die Elimination von Digoxin.

Die tägliche Abklingquote beträgt 20 – 25%.

Direkt nach der Geburt ist die renale Clearance von Digoxin vermindert (siehe auch Abschnitt 4.2). Dies ist besonders bei Frühgeborenen zu beachten.

Mit Ausnahme von Frühgeborenen und im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt benötigen Kinder allgemein höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche) als Erwachsene.

Die Eliminationshalbwertszeit des Digoxins beträgt ca. 40 Stunden (30 – 50 Stunden) und ist bei Nierenfunktionsstörungen verlängert.

Bei anurischen Patienten liegt die Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 100 Stunden.

Therapeutisch relevante Serumspiegel liegen zwischen 0,8 und 2,0 ng/ml, bei Spiegeln über 3,0 ng/ml muss mit Intoxikationen gerechnet werden. Nebenwirkungen können jedoch bereits im therapeutischen Bereich auftreten.

Eine Dialyse eliminiert Digoxin nur geringfügig, da nur ein geringer Anteil frei im Plasma vorliegt.

Plazentapassage

Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Digoxin-Konzentration im Nabelschnurblut zwischen 50% und 83% der mütterlichen Werte. Untersuchungen für das 1. und 2. Trimenon liegen nicht vor, es gibt jedoch Anhaltspunkte für den Anstieg der Plazentapassage von Digitalisglykosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

Übergang in die Muttermilch

Die Konzentrationen von Digoxin in der Milch entsprechen denen im mütterlichen Plasma. Nachteilige Effekte für den Säugling wurden nicht beobachtet. Bei Gabe von 0,25 mg Digoxin pro Tag an die Mutter lag die Plasmakonzentration beim Säugling unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Chronische Toxizität

Aufgrund erheblicher Speziesunterschiede im pharmakokinetischen Verhalten (Gewebeverteilung, Metabolismus) ist eine Übertragbarkeit tierexperimenteller toxischer Daten auf den Menschen ohne Bedeutung. Bei chronischer Gabe treten dieselben kardialen und extrakardialen Nebenwirkungen wie beim Menschen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Untersuchungen auf ein mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Metildigoxin an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Es ist nicht bekannt, ob Digoxin die Fertilität beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

mikrokristalline Cellulose

Povidon

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]

hochdisperses Siliciumdioxid

Bernsteinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

<Tabletten in Glasflaschen:>

Nach dem ersten Öffnen der Flasche 4 Monate verwendbar.



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Novodigal: Nicht über 25 °C lagern.

Novodigal mite: Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche/Das Röhrchen fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit Schraubkappe in Faltschachtel:

Packungen mit 100 Tabletten

Polypropylenröhrchen mit Polyethylenstopfen in Faltschachtel:

Packungen mit 50, 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 6x50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Novodigal: 5902.00.00

Novodigal mite: 5902.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Novodigal: 23. November 1989/24. August 2011

Novodigal mite: 14. Februar 1985/24. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

08.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.