

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

β-Acetyl acis® 0,2 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: β-Acetyldigoxin.

1 Tablette enthält 0,2 mg β-Acetyldigoxin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

β-Acetyl acis sind weiße, runde Tabletten mit Bruchkerbe.

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

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 Glykossiddosierung 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)

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

Mittelschnelle Aufsättigung über ca. 3 Tage

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

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

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

Erhaltungsdosis

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

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

Dosierung bei Leberinsuffizienz

β-Acetyl acis kann 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] =

$(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht (kg)}$

$72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}$

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 Glykossidausscheidung kommen. Die Kreatininkonzentration im Serum muss dabei nicht erhöht sein. Es sollte daher bei älteren Patienten auch bei normalen Serumkreatinin-Werten an eine reduzierte Glykossidausscheidung 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.

Dosierung bei Kindern

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach Gewicht und Körperoberfläche.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

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 β-Acetyl acis und Antazida sollte β-Acetyl acis mindestens 2 Stunden vor dem Antazidum eingenommen werden.

Überwachung der Serumspiegel

Digoxin-Serumkonzentrationen können wie folgt umgerechnet werden:

ng/ml \times 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:

β-Acetyl acis® 0,2 mg

acis®
Arzneimittel

- Bradykardie infolge von Erregungsbildungs- und/oder Erregungsleitungsstörungen, AV-Block I. Grades.
- Hyperkaliämie, da vermehrt Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen 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 Aufsattdosis- und Erhaltungsdosis verringert werden. Bei einer Hyperthyreose kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein).
- Malabsorption oder nach operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, wenn β-Acetyl acis oral verabreicht wird (hierbei können höhere Acetyldigoxin Dosen erforderlich sein).
- einer geplanten elektrischen Kardioversion. β-Acetyl acis sollen 24 Stunden vor einer geplanten Kardioversion nicht verabreicht werden. Das Risiko, gefährliche Arrhythmien durch die Kardioversion auszulösen, ist bei vorliegender Digitalistoxizität 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 Aufsattdosisdosierung 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 Glykosid-Dosierung 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 Vorhofflimmern 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 so-

wie 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 [digoxinlike 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten β-Acetyl acis 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 Darms 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.

Die Wirkung von β-Acetyl acis kann durch andere Medikamente verstärkt oder abgeschwächt werden.

Wirkungsverstärkung von β-Acetyl acis

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

Wirkungsabschwächung von β-Acetyl acis

Siehe Tabelle auf Seite 3

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.

Wirkungsverstärkung von β-Acetyl acis

Calcium (darf nicht intravenös injiziert werden)	Verstärkung der Glykosidtoxizität
Arzneimittel, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z. B. Diuretika, Laxantien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Glucocorticoide, 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, Roxythromycin, Gentamycin, Trimethoprim), Atorvastatin, Ciclosporin, Captopril, Spironolacton, Benzodiazepine, Azol-Antimykotika (wie z. B. Itraconazol), Ritonavir	Erhöhung der β-Acetyldigoxin-Serumkonzentration
Betarezeptorenblocker	Verstärkung der bradikardisierenden 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

Wirkungsabschwächung von β-Acetyl acis

Kaliumspiegel erhöhende Arzneimittel (z. B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von β-Acetyldigoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Cholestyramin, Colestipol, Antazida, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxanzien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung, daher β-Acetyl acis zwei 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, Paraaminosalicylsäure, Rifampicin, Zytostatika, Sulfasalazin, Metoclopramid, Adrenalin, Salbutamol, Phenytoin, Penicillamin, Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Erniedrigung der β-Acetyldigoxin-Serumkonzentration

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen (z. B. urtikarielle oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), Lupus erythematoses.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitlosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Psychische Veränderungen (z. B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen.

Selten: Aphasien.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Auch bereits im Bereich therapeutischer Dosierungen kann es zu einer Veränderung des Farbsehens (Grün-/Gelb-Bereich) kommen.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit β-Acetyldigoxin möglich.

Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigeminiie 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden), Erbrechen.

Gelegentlich: Durchfälle, abdominale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen).

Selten: Mesenterialinfarkt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Nicht bekannt: Schwäche, Apathie und Unwohlsein.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
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.

β-Acetyl acis® 0,2 mg

acis®
Arzneimittel

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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung muss die Behandlung mit β-Acetyl acis 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 β-Acetyl acis 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

Patienten mit bedrohlichen digitalisinduzierten Herzrhythmusstörungen 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 Digoxinantikörperfragment (Digitalis Antidot), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellulärraum 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 Hämo-perfusion mit trägergebundenen Digoxinantikörpern, aber in geringem Umfang auch durch die Hämo-perfusion 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 positiv 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 Karotissinuskerven. 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 Mukosazelle 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 β-Acetyl acis beträgt 90 %.

Der Wirkungseintritt erfolgt ca. 30 Minuten nach oraler Gabe. Die Plasmaproteinbindung 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 Spiegel 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 auch 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 tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen auf ein mutagenes und tumorerzeugendes Potential von β-Acetyldigoxin 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.), hochdisperses Siliciumdioxid, Bernsteinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Röhrchen fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen-Röhrchen mit 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
 Lil-Dagover-Ring 7
 82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
 Telefax: 089/44 23 246 66
 E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

4565.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.03.1984/04.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt