

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO



2008 -10- 09

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEMECOR 100 µg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 100 mikrogramów beta-metylodigoksyny (*Metildigoxinum*).
Produkt zawiera laktozę jednowodną.
Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.
Białe, płaskie, okrągłe tabletki z lekko ściętymi krawędziami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Zastoinowa niewydolność serca (II-IV klasa NYHA).
- Kontrola szybkiej czynności komór u pacjentów z szybkim trzepotaniem i migotaniem przedsionków.
- Leczenie i zapobieganie nawracającego częstoskurczu nadkomorowego.

Beta-metylodigoksyna zwiększa pojemność minutową serca (co znajduje odzwierciedlenie w zwiększonej diurezie), dzięki czemu łagodzi objawy prawokomorowej niewydolności serca spowodowanej przez układowe przekrwienie żyłne oraz objawy lewokomorowej niewydolności serca. Bemecor zazwyczaj stosowany jest w terapii skojarzonej z inhibitorami ACE lub z lekami moczopędnymi.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Monitorowanie EKG jest wymagane tylko wtedy, kiedy leczenie trwa przez dłuższy czas oraz w tych przypadkach, kiedy produkt Bemecor stosowany jest u pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikozydów nasercowych (np. u pacjentów z ciężką chorobą serca lub nerek).

Dawkowanie u dorosłych

Dawka produktu leczniczego Bemecor musi być ściśle określona. Zwykle stosowane dawki są średnimi dawkami, które wymagają czasami stopniowej zmiany w zależności od odpowiedzi u poszczególnych pacjentów na leczenie.

Początkowa dawka produktu Bemecor podawana doustnie wynosi od 150 do 600 µg – w zależności od tego, czy chcemy osiągnąć szybko czy wolno stan nasycenia glikozydem. Większe dawki metyldigoksyny stosuje się w dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym pacjenci otrzymują produkt Bemecor jeden raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Skuteczna kontrola w zakresie odpowiedzi komór u pacjentów z migotaniem przedsionków może być osiągnięta podczas stosowania metyldigoksyny doustnie w dawce dobowej 200 do 300 µg. Produkt Bemecor można podawać jeden raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

W celu szybkiego uzyskania stanu nasycenia glikozydem w zastoinowej niewydolności serca produkt Bemecor stosuje się w dawce 200 µg 3 razy na dobę przez 1 do 5 dni. U większości pacjentów stan nasycenia osiąga się w ciągu 2 – 3 dni.

Skuteczne dawki produktu Bemecor stosowanego doustnie w terapii podtrzymującej mieszczą się w zakresie od 50 do 400 µg na dobę. U większości pacjentów skuteczne dawki produktu Bemecor mieszczą się w zakresie od 150 do 200 µg na dobę. Dawka podtrzymująca może być podawana 1 raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę produktu Bemecor należy zmniejszyć. Podobnie jak w przypadku digoksyny, dawkę metyldigoksyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek określa się na podstawie klirensu kreatyniny. Zmniejszenie dawki jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów dializowanych wynosi 30 do 50% zwykle zalecanej dawki. U pacjentów z bezmoczem należy podać dawkę 50 µg aby stężenie metyldigoksyny w surowicy wynosiło 1 ng/ml, natomiast u pacjentów z klirensem kreatyniny w zakresie 0,8 do 1,25 ml/s, zalecane dawki leku wynoszą od 150 do 200 µg na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Dawkę metyldigoksyny należy zmniejszyć również u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metyldigoksyny u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zwiększoną wrażliwość i większe ryzyko działań niepożądanych.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na metyldigoksynę, digoksynę, inne glikozydy nasercowe lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- migotanie komór i częstoskurcz komorowy,
- II lub III stopnia blok przedsionkowo-komorowy u pacjentów bez stymulatora,
- zespół Wolffa-Parkinsona-White'a,
- hiperkaliemia,
- hipokaliemia,
- hiperkalcemia
- tętniak aorty piersiowej,
- kardiomiopatia ze zwężeniem drogi odpływu z komory lewej,
- zespół zatoki tętnicy szyjnej,
- zatrucie glikozydem nasercowym.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Metyldigoksynę należy odstawić na 1 lub 2 dni przed planowaną u pacjenta kardiowersją (po metyldigoksynie ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu jest większe).

Specjalne środki ostrożności są wymagane podczas stosowania metyldigoksyny u pacjentów z ciężką chorobą płuc, hipoksją, niedoczynnością tarczycy, ostrym zawałem mięśnia sercowego, zaburzeniami przewodzenia, znaczną bradykardią lub komorowymi zaburzeniami rytmu, zapaleniem mięśnia sercowego oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Ze względu na ryzyko zwiększonej toksyczności, należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii, hiperkalcemii, kwasicy i zasadowicy.

Podczas leczenia metyldigoksyną należy monitorować stężenia leku w surowicy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metyldigoksyny u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek (dostosowanie dawki).

Bemecor zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi i lekami i inne rodzaje interakcji

Między glikozydami nasercowymi i innymi lekami, które modyfikują ich wchłanianie i wydalanie mogą występować różnego rodzaju interakcje, może również wystąpić zwiększony wpływ na mięsień sercowy w wyniku nasilania wzajemnego działania leków.

Przeciwwskazane jest podawanie wapnia dożylnie w postaci wstrzyknięcia w skojarzeniu z glikozydami naporstnicy.

Jeżeli u pacjenta otrzymującego glikozydy nasercowe zachodzi konieczność podania wapnia, należy go podać w powolnym wlewie dożylnym (w ciągu kilku godzin) lub w postaci doustnej.

Chinidyna, werapamil, amiodaron, propafenon, flekainid i kaptopril zwiększają stężenia digoksyny (lub metyldigoksyny) w surowicy i mogą powodować efekty toksyczne. Podobne efekty stwierdzano dla niektórych antybiotyków np. aminoglikozydy, erytromycyna i tetracykliny.

W migotaniu przedsionków metyldigoksyna jest często kojarzona z antagonistami kanału wapniowego lub beta-adrenolitykami; wskutek addytywnego działania na przewodnictwo w węzle przedsionkowo-komorowym może wystąpić blok serca.

Rezerpina, sukcynylocholina, trójpierścieniowe leki przeciwdpersyjne, leki sympatykomimetyczne oraz inhibitory fosfodiesterazy stosowane jednocześnie z metyldigoksyną zwiększają prawdopodobieństwo zaburzeń rytmu serca.

Niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie lub przyspieszać metabolizm metyldigoksyny: leki zobojętniające, sulfasalazyna, neomycyna, kolestipol, fenytoina, metoklopramid, cholestyramina i inne. Środki powodujące hipokaliemię (niektóre leki moczopędne, kortykosteroidy, amfoterycyna B, lit) mogą zwiększać toksyczność preparatów naporstnicy.

Szybkość wchłaniania (czas potrzebny do osiągnięcia najwyższego stężenia glikozydu w surowicy) i najwyższe stężenia w surowicy były istotnie zmniejszone u pacjentów, którym podawano metyldigoksynę 30 minut po posiłku. Jednakże, wydaje się, iż pokarm nie ma istotnego wpływu na zakres wchłaniania leku.

Schemat dawkowania metyldigoksyny w czasie w odniesieniu do posiłków jest ważnym czynnikiem. Możliwe wahania stężenia glikozydu w osoczu po podaniu metyldigoksyny doustnie mogą być istotne klinicznie.

4.6. Ciąża i laktacja

Glikozydy nasercowe przenikają przez łożysko i są zwykle wydzielane z mlekiem matki. Nie potwierdzono bezpieczeństwa ich stosowania podczas ciąży i w okresie karmienia piersią. Bemecor może być stosowany u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią tylko w razie konieczności, kiedy spodziewana korzyść leczenia u matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu lub dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wiadomo, czy metyldigoksyna wywiera bezpośrednio istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Toksyczność metyldigoksyny jest taka sama jak toksyczność digoksyny. Dotyczy ona głównie

przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego i serca.
Objawy toksyczności glikozydów mogą występować łącznie z innymi objawami zatrucia lub oddzielnie; często, są one widoczne przed wystąpieniem innych objawów zatrucia.

Zaburzenia serca

Przedwczesne skurcze komorowe (zespoły), bradykardia, rytm bliźniaczy serca i blok przedsionkowo-komorowy (charakterystyczne dla zatrucia naparstnicą).

U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy otrzymywali metyldigoksynę, stężenie potasu w surowicy było nieznacznie wyższe, natomiast stężenie wapnia w surowicy nieznacznie niższe w porównaniu ze stężeniami u pacjentów otrzymujących digoksynę.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, brak apetytu, biegunka, wymioty (charakterystyczne dla zatrucia naparstnicą). Bardzo rzadko (<1/ 10 000), w tym pojedyncze przypadki: ból brzucha, zawał krezki.

Zaburzenia układu nerwowego

Znużenie, zawroty głowy, ból głowy, depresja, senność, bezsenność, splątanie, halucynacje, majaczenie, ogólne osłabienie mięśni, zaburzenie rozpoznawania kolorów (toksyczność równoważna z toksycznością digoksyny).

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne (rumień, zespół toczniopodobny, trombocytopenia).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko (>1/ 10 000 do < 1/1 000): ginekomastia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ogólnoustrojowego zatrucia są następujące: nudności, wymioty, zawroty głowy, biegunka, znaczne zmęczenie lub osłabienie, apatia, zagrażające życiu zaburzenia rytmu, zaburzenia rozpoznawania kolorów, splątanie lub depresja i omdlenie, halucynacje, majaczenie, drgawki.

W początkowym okresie ostrego zatrucia należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka z jednoczesnym, ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta w oddziale intensywnej opieki medycznej. Pacjentowi można również podać węgiel aktywowany, cholestyraminę lub kolestipol w celu zwiększenia klirensu glikozydu. W przypadku wystąpienia objawów sercowych spowodowanych ostrym lub przewlekłym zatruciem, działanie metyldigoksyny należy monitorować za pomocą EKG. Należy również monitorować stężenia w osoczu elektrolitów i digoksyny.

U pacjentów z hipokaliemią i prawidłową czynnością nerek można podawać sole potasu; jednakże, nie można ich podawać u pacjentów z hiperkaliemią lub całkowitym blokiem serca. U tych pacjentów należy podać środki przeciwaritmiczne np. lidokainę i fenytoinę. W celu kontroli bradykardii można podać atropinę dożylnie; jest ona również podawana pacjentom z blokiem serca.

W przewlekłym zatruciu często zachodzi konieczność przerwania leczenia naparstnicą. Dotyczy to pacjentów, u których objawy nie są ciężkie i zwykle występują, kiedy spodziewany jest maksymalny efekt działania leku. W zaburzeniach przewodzenia wskazane jest wszczęcie czasowego rozrusznika serca; w utrwalonych komorowych zaburzeniach rytmu nie odpowiadających na kardiowersję należy podać fragmenty Fab przeciwciała wiążącego digoksynę.

W przypadku hipokaliemii, należy wdrożyć suplementację potasu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikozydy nasercowe; glikozydy naparstnicy.
Kod ATC: C 01 AA 08

Metylodigoksyna (beta-metylodigoksyna) jest pochodną digoksyny. Charakteryzuje się lepszym profilem wchłaniania niż digoksyna ze względu na wyższą rozpuszczalność w tłuszczach. Metylodigoksyna jest estrem metylowym digoksyny: polarność jej cząsteczki jest mniejsza podczas gdy jej wchłanianie jest większe i szybsze. Metylodigoksyna jest metabolizowana do digoksyny: ma to wpływ na ogólne stężenie glikozydów i ich działanie kliniczne.

U pacjentów z ostrą niewydolnością serca zaleca się stosowanie metyldigoksyny doustnie zamiast digoksyny stosowanej dożylnie.

Działania farmakologiczne metyldigoksyny i digoksyny są takie same. Podstawowym działaniem obu leków jest zahamowanie (Na^+ , K^+) ATP-azy. Oba leki wywołują dodatnie działanie inotropowe, działając bezpośrednio na mięsień sercowy, zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością serca, jak również u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Wraz ze wzrostem kurczliwości zwiększała się pojemność minutowa serca, ciśnienie żyłne zmniejszało się, zmniejszała się wielkość serca i wyrównawcza odruchowa tachykardia.

Diureza zwiększała się wraz z poprawą hemodynamicznej czynności nerek.

Glikozydy nasercowe zmniejszają szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wydłużają skuteczny okres refrakcji (ERP): aktywność nerwu błędnego jest zwiększona, działają one bezpośrednio na węzeł AV i posiadają aktywność sympatolityczną. Działanie glikozydów na węzeł AV nie ujawnia się klinicznie, kiedy szybkość przedsionków jest wystarczająco mała aby umożliwić powrót do stanu wyjściowego w obrębie węzła AV podczas każdego skurczu serca (jednakże, u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu np. trzepotaniem i migotaniem przedsionków, liczba fal depolaryzacji docierających do komór jest zmniejszona). Glikozydy nasercowe skracają nadkomorowy skuteczny okres refrakcji. Stosowane w dawkach terapeutycznych, glikozydy nasercowe mogą wydłużać odstęp PR, skracać odstęp QT i obniżyć odcinek ST. Efekty rejestrowane w zapisie EKG nie są wystarczające dla określenia stopnia nasycenia glikozydem.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność ogólnoustrojowa

Metylodigoksyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego.

Biodostępność metyldigoksyny w postaci tabletek jest większa (70 do 100%) niż digoksyny (60 do 80%).

Stężenie w surowicy

Maksymalne stężenia glikozydów w surowicy występują 30 minut po podaniu metyldigoksyny doustnie. Po podaniu leku w dawce 300µg największe stężenie w surowicy wynosi około 2 ng/ml, podczas gdy po podaniu dawki 400µg wynosi około 4 ng/ml.

Po 7 godzinach od podania leku w dawce 300µg, stężenie w surowicy wynosi około 1,5 ng/ml. W celu oceny stężeń digoksyny w surowicy, próbki krwi należy pobierać 6 godzin po podaniu ostatniej dawki lub tuż przed podaniem kolejnej dawki.

Efekt terapeutyczny

Istotny klinicznie dodatni efekt inotropowy stwierdzano 30 – 60 minut po podaniu metyldigoksyny doustnie. Maksymalny efekt terapeutyczny występował po 4 godzinach. Po podaniu dożylnym początek działania metyldigoksyny na serce występuje nawet wcześniej (w ciągu 15 minut). Jej działanie jest silniejsze niż po podaniu w postaci tabletek; jednakże, maksymalny efekt terapeutyczny jest osiągany również po około 4 godzinach.

Wiązanie z białkami

Zgodnie z danymi pochodzącymi z różnych badań, metyldigoksyna wiąże się z białkami osocza w 10 do 22%.

Objętość dystrybucji

Objętość dystrybucji wynosi 735 do 915 l. i jest porównywalna z objętością dystrybucji dla digoksyny.

Metabolizm

Metylodigoksyna jest metabolizowana w wątrobie do digoksyny, głównie w procesie O-demetylacji. 50 do 60% dawki metyldigoksyny podanej doustnie lub dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej lub jako digoksyna i inne metabolity w moczu. Bis- i monoglikozydy były również stwierdzone, głównie w kale.

Biologiczny okres półtrwania metyldigoksyny wynosi od 36 to 47,5 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Wartości LD₅₀, LD_{LO} i TD_{LO} u różnych gatunków zwierząt oraz przy różnych drogach podania są zamieszczone w tabeli poniżej.

LD_{LO} (Lethal Dose Low) – najmniejsza dawka (inna niż LD₅₀) substancji podanej jakąkolwiek drogą, inną niż droga wziewna, w jakimkolwiek czasie, w jednej lub kilku porcjach, która powodowała zgon u człowieka lub zwierzęcia.

TD_{LO} (Toxic Dose Low) – najmniejsza dawka substancji wprowadzonej jakąkolwiek drogą, inną niż droga wziewna, w jakimkolwiek czasie, która powodowała jakikolwiek efekt toksyczny u człowieka, lub wywoływała działanie rakotwórcze lub teratogenne u zwierząt lub człowieka.

Tabela

Toksyczność metyldigoksyny po podaniu jednorazowym; wartości LD₅₀, LD_{LO}, TD_{LO} (w µg/kg, z wyjątkiem wartości TD_{LO} u królików).

Gatunek/droga podania	LD ₅₀ (µg/kg)	LD _{LO} (µg/kg)	TD _{LO} (µg/kg)
Szczur i.v. doustnie i.p. s.c.	4800 8300 6200 5930		187 500
Mysz i.v. doustnie i.p. s.c.	4900 7800 4800 9390		
Świnka morska i.v. doustnie i.p.	2100 800	653	
Królik Doustnie	5900		130 mg/kg
Kot i.v.		190	
Człowiek i.v.		160	

Działanie teratogenne podczas ciąży

A. Działanie teratogenne

Toksyczność naparstnicy obserwowana u matek, związana była ze zmianami w zapisie EKG u noworodków oraz w ich następstwie zgonem spowodowanym niedotlenieniem wewnątrzmacicznym.

U dzieci urodzonych z matek otrzymujących glikozydy naparstnicy, stwierdzano małą masę urodzeniową. Jest to prawdopodobnie wynikiem obniżenia wieku ciążowego, a nie opóźnienia

wzrostu wewnątrzmacicznego. W badaniu, w którym uczestniczyły 22 kobiety z chorobami serca, otrzymujące glikozydy naparstnicy, średni wiek ciąży wynosił 38,5 tygodnia, a poród trwał 4 godziny. Wiek ciąży u 64 kobiet, które nie otrzymywały naparstnicy wynosił 39,9 tygodnia, a poród trwał 8 godzin.

B. Działanie podczas ciąży

Badania wykazały, że produkt leczniczy działa teratogenicznie u zwierząt i powoduje obumarcie płodu: jednakże nie przeprowadzono kontrolowanych badań u kobiet lub wystarczających badań na zwierzętach i ludziach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon, sacharoza, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

5 lat.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

2 blistry Aluminium/PCV w tekturowym pudełku.
W blisterze znajduje się 15 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/ 1746

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

25.05.1999/ 27.07.2004/ 20.05.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 11

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15