1. Bezeichnung der Arzneimittel

Strodival®
Strodival® spezial
Strodival® mr

Wirkstoff: Ouabain (g-Strophanthin)

**2. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Herzglykoside

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksamer Bestandteil

Strodival®:

1 Kapsel enthält 3,0 mg Ouabain (g-Strophanthin) 8 H₂O.

Strodival® spezial:

1 Kapsel enthält 6,0 mg Ouabain (g-Strophanthin) 8 H₂O.

Strodival® mr:

1 magensaftresistente Kapsel enthält 3,0 mg Ouabain (g-Strophanthin) 8 H₂O.

– andere Bestandteile

Strodival® Kapseln:

Cera flava, hydriertes Sojabohnenöl, partiell hydrierte Pflanzenöle, Rüböl, Sojalecithin, Aromastoffe, Farbstoffe E 171 (Titanioxid), E 124 (Cochenillerot A 80 %)

Strodival® spezial Kapseln:

Hydriertes Sojabohnenöl, Rüböl, Sojalecithin, Aromastoffe, Farbstoffe E 171 (Titanioxid), E 124 (Cochenillerot A 80 %).

Strodival® mr magensaftresistente Kapseln:

Cera flava, hydriertes Sojabohnenöl, partiell hydrierte Pflanzenöle, Rüböl, Sojalecithin, Aromastoffe, Farbstoff, Hypromellosephthalat, Dibutylphthalat

4. Anwendungsgebiete

Linksmyokardschaden (Herzmuskelschwäche)

Hinweis:

Zur Behandlung von Ödemen, Tachykardien und Tachyarrhythmien ist Strodival® eingeschränkt, aber adjuvant, geeignet

5. Gegenanzeigen

Strodival®-Präparate dürfen nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Bestandteile angewendet werden, sowie bei:

- Herzglykosid-Intoxikationen
- thorakalem Aortenaneurysma
- Hyperkalzämie
- Kalium-Mangelzuständen
- tachykarden und bradykarden Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.

Vorsicht bei gleichzeitiger intravenöser Kalziumtherapie

6. Nebenwirkungen

Unter der Anwendung von Strodival® kann es zu Hautausschlägen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder weicher Stuhlentleerung kommen, in seltenen Fällen zu Gynäkomastie bei älteren Männern.

Wenn beim Zerbeißen von Strodival® oder Strodival® spezial der Kapselinhalt im Mund lästig werden sollte (Geschmack, Schleimhautreizung, Zahnempfindlichkeit), empfiehlt sich die Anwendung von Strodival® mr Kapseln zum Einnehmen, abgesehen von akuten Anfällen, bei denen die buccale Anwendung notwendig ist.

Bei Nebenwirkungen nach Einnahme von Strodival® mr empfiehlt es sich, das Präparat ein bis zwei Tage abzusetzen und dann niedrig dosiert wieder zu beginnen, zunächst nur 1 Kapsel abends und allmählich auf die erforderliche Dosis steigend. Die Zugabe einer weiteren Kapsel soll dann erfolgen, sobald jeweils die vorherige Kapselzahl ohne Nebenerscheinungen vertragen worden ist.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Anwendung von Strodival®-Präparaten und Arzneimitteln, die zu Kalium- oder Magnesiumverlusten führen, wie z. B. kaluretische Diuretika, chronische Laxanzienanwendung, Corticosteroide, Penicillin G und Salicylate, wird die Glykosidwirkung verstärkt. Intravenös verabreichte Kalziumsalze erhöhen die Glykosidwirkung, Chinidin und Captopril den Glykosidplasmaspiegel. Die Gefahr von Rhythmusstörungen kann durch Medikamente, wie z. B. Reserpin, Succinylcholin und trizyklische Antidepressiva, erhöht werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Sympathomimetika und Phosphodiesterasehemmern kann das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien begünstigen. Die Glykosidresorption wird bei zusätzlicher Medikation von Aktivkohle, Kaolin-Pektin, Colestyramin sowie Colestipol vermindert bzw. die Elimination beschleunigt. **Strophantin hat durch die Verbesserung der Na-K Pumpe eine entgegengesetztes hypothetisches Nebenwirkungsspektrum.**

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Strodival® Kapseln: Bei leichten, und auch stärkeren Herzbeschwerden, 2 bis 3 Kapseln zerbeißen und 7-10 min. einwirken lassen. Bei Bedarf die Sofortbehandlung mit gleicher oder geringerer Dosierung wiederholt werden. Zur Dauerbehandlung im allgemeinen 2-4mal täglich 1 bis 2 Kapseln anwenden.

Ist eine ausreichende Besserung der Herzbeschwerden erreicht, kann die Behandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen aufrechterhalten werden.

Vor Zerbeißen einer Strodival® oder Strodival® spezial Kapsel den im Mund befindlichen Speichel schlucken, die Kapsel aufbeißen, den flüssigen Inhalt durch mehrmaliges Beißen auf die Backenzähne auspressen, die leere Hülle aus dem Mund entfernen, dann die ölige Masse mit der Zunge auf die Mundschleimhaut verteilen und ohne Speichelbildung Vorschub zu leisten, 7-10 Minuten einwirken lassen. Die leere Hülle anschließend schlucken oder ausspucken. **Parodontose oder Vollprothesen stören diesen Vorgang nicht. Während der Resorption nichts essen und nach Möglichkeit nicht (wenig) sprechen**

Strodival® spezial Kapseln:

Die Hinweise zum Zerbeißen der Kapseln bei Strodival® gelten auch für Strodival® spezial Kapseln.

Unter Beachtung der Anwendungsvorschrift empfiehlt sich folgende Dosierung: Zur Sofortbehandlung 1 Kapsel zerbeißen. Wenn die Beschwerdebesserung nicht ausreichend ist, kann nach 10 Minuten eine 2. Kapsel zerbissen werden.

Strodiva® mr Kapseln:

Im allgemeinen 2-4mal täglich 1 bis 2 Kapseln unzerkaut morgens auf möglichst leeren Magen und tagsüber 1/2 bis 1 Stunde vor den Mahlzeiten anwenden. Um die Magenpassage der Kapseln zu fördern und einen frühen Wirkungsbeginn zu erzielen, empfiehlt es sich, die Kapseln mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Ist eine ausreichende Besserung der Herzbeschwerden erreicht, kann die Behandlung mit niedriger Erhaltungsdosen aufrechterhalten werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Strodival® oder Strodival® spezial werden als Zerbeißkapsel buccal angewendet.

Strodival® mr Kapseln werden unzerkaut auf möglichst leeren Verdauungstrakt mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. **Strodival mr kann auch als Zerbeißkapsel angewendet werden.**

Die Behandlungsdauer der Strodival®-Präparate richtet sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bisher sind zwei Fälle von Überdosierung mit 50 bzw. 90 mg Ouabain bekannt geworden. Es wurden Benommenheit, Würge- und Brechreiz berichtet. Im EKG waren AV-Block I, Bradykardie und gehäufte Extrasystolen einschließlich ventrikulärer Bigeminie wahrzunehmen.

a) Symptome der Intoxikation

Sollte der Verdacht auf Überdosierung bestehen, so können die Erscheinungen theoretisch denen einer Digitalis-Intoxikation mit folgenden Symptomen entsprechen.

Anfangs meist gastrointestinale Störungen (Erbrechen), später Sehstörungen (Chromatopsie), Mydriasis, Halluzinationen, Delirien, unter Umständen Tremor und Konvulsionen. Als Frühsymptome einer Intoxikation können gastrointestinale Erscheinungen wie Nausea, Erbrechen und Speichelfluß, seltener Durchfall sowie neurotoxische Erscheinungen (Sehstörungen mit Skotomen, Störungen des Farbensehens, Verwirrtheit) auftreten. Vielfältig kardialer Rhythmusstörungen: Bigeminus, Sinusbradykardie mit ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern. Eine typische Reihenfolge des Auftretens der verschiedenen Symptome gibt es nicht. Von besonderer Bedeutung sind Erbrechen und Rhythmusstörungen.

b) Therapie bei Intoxikation

Gifentfernung: Bei akuter Intoxikation: Magenspülung nach Prämedikation von 1 mg Atropin im Wiederholte reichliche Gabe von Aktivkohle zur Resorptionsverminderung. Bei chronischer kumulativer sowie leichter Überdosierung Absetzen des Präparates und sorgfältige Überwachung des Patienten. Einflüsse, die zur Veränderung der Strophanthintoleranz führen, sind zu vermeiden oder zu korrigieren (Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes).

Weitere Maßnahmen:

Korrektur des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes: i.v.-Tropfinfusion zum Ausgleich einer Dehydratation durch Erbrechen mit Überwachung und Bilanzierung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes. Ein eventuell vorhandenes Magnesiumdefizit ist auszugleichen. Bei Hypokaliämie ist der Serumkaliumspiegel auf normale Werte anzuheben (Kontraindikation: AV-Block).

Atemhilfe, da Sauerstoffmangel die Toxizität verstärkt. Kreislaufhilfe: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Atropin (bei Herzblock oder Bradykardie), mit Lidocain i.v. (bei ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern) sowie mit Phenytoin, z. B. Phenhydän®, Epanutin®, (bei Extrasystolie, ggf. Herzschrittmacher).

Bei Herzstillstand Maßnahmen der Reanimation einleiten, z. B. Herzmassage. Bei Stenokardien haben sich Nitro-Präparate bewährt (Hinweis: Nitro-Präparate können zu einem rapiden Blutdruckabfall führen). Bei Unruhe, Angst und exogener Psychose: Ruhigstellung des Patienten, eventuell Sedation, z. B. Diazepam.

Transport: Obligatorische Klinikbehandlung, da Monitorüberwachung erforderlich. Bettruhe.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Allgemeine Angaben zu Herzglykosiden:

Ouabain steigert, wie alle Herzglykosidpräparate, Kontraktionskraft und -geschwindigkeit der Herzmuskelszelle. Die positiv inotrope Wirkung hängt mit Veränderungen des zellulären Kalziumaustauschs zusammen. Herzglykoside erhöhen die intrazelluläre Be-

reitstellung von freiem Kalzium in der Herzmuskelszelle und verstärken so die Kontraktionskraft. In toxikologischen Dosen kann Ouabain eine Abnahme der Schlagfrequenz über eine Senkung der Sinusknotenfrequenz bedingen. Es kann dabei zu einer Verzögerung von Reizleitung und Steigerung der Erregbarkeit der Kammernuskulatur kommen. Dies kann zu Extrasystolie führen.

Bei alten Menschen kann Ouabain oft günstiger als Digitalisglykoside wirken. Dies wird u. a. auf eine **antidepressive Wirkung** zurückgeführt. Beim Tier führt intravenös verabreichtes Ouabain zu einer **deutlichen Verbesserung der zerebralen Glukoseaufnahme**. Inwieweit ein Zusammenhang mit der Na-K-ATPase im Gehirn besteht, deren Aktivität bei bipolarer Erkrankung gestört ist, ist noch unbekannt.

Spezielle Untersuchungen zu Ouabain:

Ouabain bindet im Rattenherzen an zwei unabhängige Rezeptoren mit positiv inotroper Wirkung. Es existiert eine hochaffine Bindung an einen Rezeptor. Diese korrelieren nicht mit der Ouabain-Konzentration, die notwendig ist, um die Na-K-ATPase Aktivität wirksam zu hemmen. Weiterhin liegt eine schwache Bindung von Ouabain an einen anderen Rezeptor vor, der in Verbindung mit der Hemmung dieses Enzyms steht. Die Besetzung des hochaffinen Rezeptors führt nur zu mäßigem Anstieg der Kontraktionskraft und steht nicht im Zusammenhang mit den toxischen Effekten von Glykosiden. **Die Befunde sprechen für eine zusätzliche andersartige Wirkung von Ouabain im Vergleich zu Digitalisglykosiden.** Andere Untersucher beziehen das unterschiedliche Verhalten von Ouabain auf eine unterschiedlich enge Kopplung von Rezeptor und enzymatischer Na-K-ATPase Einheit in den Zellmembranen.

Nach subkutaner Injektion verursacht Ouabain bei Ratten eine akute Kalurie, die nach 2 bis 4 Stunden abklingt. Oral treten mit der subkutanen Dosis vergleichbare Wirkungen bei 400fach höherer Dosis auf.

Unter Ouabain werden im Herzmuskelgewebe vermehrt Aminosäuren eingebaut, unter Digoxin ist der Einbau verringert.

Orale Ouabaintherapie zur Infarktprophylaxe:

Eine Reihe von Untersuchern vertritt die Meinung, **daß Ouabain zu Infarktprophylaxe und Verhinderung von Stenokardien eingesetzt werden kann.** Sie begründen dies außer mit **klinischen Erfahrungen und pharmakologisch-biochemischen Befunden mit Untersuchungen zur Verbesserung der Sauerstoffmangeltoleranz bei Patienten mit Koronarinsuffizienz (verringerte ST-Streckensenkung im Hypoxietest nach oraler Gabe von 6mg Ouabain im Vergleich zu Placebo und Digoxin).** Wie bei Nitroglycerineinnahme wurde Vorlastreduktion bei buccaler Applikation gefunden.

Pharmakologische und humanpharmakologische Hinweise zur Infarktprophylaxe:

Der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels bleibt unter Ouabain unverändert. **Die durch Koronarligatur am Rattenherzen verursachte pH-Senkung wird durch Ouabain zum Teil wieder aufgehoben.** Ouabain kann eine Verringerung oder **Aufhebung der Mikrozirkula-**

tionshemmung in der Initialphase des pharmakologisch induzierten Herzinfarktes bedingen. Bei mit Ouabain vorbehandelten Herzpräparaten von Meerschweinchen zeigte sich eine **Verkürzung der Erholungszeit nach dreiminütiger Hypoxiaphase.** Unter Digoxin war die **Erholungszeit verlängert.** Dies führte zur **Annahme eines kardioprotektiven Effekts von Ouabain.**

Oral aufgenommenes Ouabain hat eine mäßig positiv inotrope Wirkung bei gleichzeitigen antianginösen Effekten. Intravenös und oral appliziertes Ouabain unterscheiden sich insofern, als ersteres humanpharmakologisch eine eher positiv inotrope, letzteres eine eher dem Nitroglycenn ähnelnde Wirkung besitzt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei gesunden Probanden unter Belastung nach buccal appliziertem Ouabain ein signifikant höherer **Abfall der Erythrozytenaggregation** sowie ein höherer **Anstieg von Blut- und Plasmaviskosität. Maximale Leistung und Belastungsdauer zeigten unter Verum einen Trend zur Erhöhung.**

Endogenes Ouabain:

Im Plasma von Mensch und verschiedenen Tierspezies wurde unlängst ein endogener, digitalisähnlicher Faktor identifiziert. Er wird in der Nebennierenrinde produziert und gespeichert und hat Einfluß auf Natrium-Homöostase und Blutdruckregulation (Endogenes Digitalis Like Factor, EDLF). Es handelt sich bei der Substanz wahrscheinlich um Ouabain oder ein Isomer (Ouabain Like Compound, OLC). Der Plasmaspiegel des Hormons ist bei Patienten mit essentieller Hypertonie erhöht. Die Substanz steigert die vaskuläre Reaktivität in Widerstandsgefäßen, hat Einfluß auf den Plasmaaldosteronspiegel und bindet an die Digitalisrezeptoren des hyperprophierten länger als an die des gesunden Herzens.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Zur Toxizität siehe Abschnitt 12, Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel.

Ouabain ist ein Herzglykosid, das toxikologisch beim glykosidemempfindlichen Tier **bei unphysiologischer Dosierung** vergleichbare kardiale und extrakardiale Wirkungen wie beim Menschen induziert. Untersuchungen zu chronischer Toxizität und Kanzerogenität liegen nicht vor. Bei chronischer Gabe eines Herzglykosids stehen Appetitlosigkeit, Speichelfluß und Erbrechen im Vordergrund. Bei umfangreicher Anwendung am Menschen haben sich bisher keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen ergeben. Dennoch ist abzuwägen, ob Ouabain während der Schwangerschaft eingesetzt werden soll.

Die Substanz geht in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht beobachtet worden. Die Konzentration in der Milch ist so gering, daß Abstillen selten notwendig ist. Die Beobachtung der kindlichen Herzfrequenz ist zu empfehlen.

13.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

In zahlreichen Berichten, Untersuchungen und Einzelfalldarstellungen wird nachgewiesen, daß orales Strophanthin eine gute Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz besitzt, möglicherweise durch seine physiologischen und pharmakologischen Wirkungen als endoge-

nes Hormon (s.o.) Daß auch die verwendete Dosis adäquat ist, läßt sich anhand der kinetischen Daten im Vergleich zu intravenös verabreichtem Ouabain errechnen. Etwa 0,25 mg i.v. entsprechen einer mittleren Tagesdosis von 8–10 mg oralem Ouabain (z. B. 3mal 1 Kapsel Strodival®). Es werden **Tagesdosen bis zu 24 mg/die oral empfohlen**. Bestimmt man die Blutspiegel nach buccaler Applikation von 6 mg Strodival, erhält man Plasmaspiegel zwischen 0,1 ng/ml und 0,25 ng/ml Ouabain. Die mittlere therapeutische Plasmakonzentration von 0,25 mg intravenös appliziertem g-Strophanthin liegt bei 0,6 µg/l.

Ein Vergleich der buccalen Applikation von 12 mg oralem Ouabain mit i.v. Anwendung zeigt weiterhin Effekte in einer Größenordnung von mindestens einem Drittel derjenigen von 0,5 mg i.v. Ouabain.

Die Untersuchungen zu Pharmakokinetik und Wirkungskinetik lassen weiterhin erkennen, daß zur Behandlung im Indikationsgebiet leichte bis mittelschwere Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium I und II) eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist, die für andere Herzglykoside in gleicher Weise gilt. Ouabain wandert rasch aus dem Plasma in den extrazellulären Raum. Das Verteilungsvolumen liegt bei 18 l pro kg Körpergewicht. Es ist praktisch nicht an Albumine im Serum gebunden (weniger als 5 %). Die Substanz wird überwiegend an der Zellmembran gebunden und dringt nicht in das Zellinnere ein. Ouabain wird nicht oder kaum metabolisiert. Intravenös appliziertes Ouabain wird zu 80–100 % unverändert ausgeschieden. Die Halbwertszeit von oralem Ouabain liegt bei 40 bis 50 Stunden, die von i.v. appliziertem Ouabain bei 24 Stunden. Ouabain wird zu 60–70 % über die Niere ausgeschieden. 33 % einer i.v. verabreichten Ouabain-Menge werden bis zum 6. Tage in den Faeces wiedergefunden. Der Stoff wird dabei über Galle und Darm ausgeschieden (5,4 % innerhalb von zwei, 23 % innerhalb der ersten drei Tage).

Die Urinausscheidung von i.v. appliziertem Ouabain lag in einer Untersuchung z. B. bei 45,9 ± 5,2 %, die fäkale Exkretion bei 32,9 ± 8,5 %.

Bei Nierenkranken ist die Ausscheidungszeit um das Zwei- bis Dreifache verlängert, bei Leberkranken unverändert. Die Halbwertszeit bei Hämodialyse beträgt 50 ± 19 Stunden. Hämodialyse ist zur Beseitigung von Ouabain nicht geeignet.

14. Sonstige Hinweise

Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Bei umfangreicher Anwendung am Menschen haben sich bisher keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen ergeben. Dennoch ist abzuwägen, ob Ouabain während der Schwangerschaft eingesetzt werden soll.

Die Substanz geht in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht beobachtet worden. Die Konzentration

in der Milch ist so gering, daß Abstillen selten notwendig ist. Die Beobachtung der kindlichen Herzfrequenz ist zu empfehlen.

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die **behördliche** Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

15. Dauer der Haltbarkeit

Strodival®-Präparate sind **3 Jahre haltbar**.

Nach Ablauf des Verfalldatums sollen die Präparate nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Kühl und trocken aufbewahren.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Strodival®:

Packung mit 30 Kapseln N1

Packung mit 100 Kapseln N3

Packung mit 300 Kapseln

Strodival® spezial:

Packung mit 30 Kapseln N1

Packung mit 100 Kapseln N3

Strodival® mr:

Packung mit 30 magensaftrresistenten Kapseln N1

Packung mit 100 magensaftrresistenten Kapseln N3

Packung mit 300 magensaftrresistenten Kapseln

18. Stand der Information

Februar 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Meda GmbH
Otto-von-Guericke-Ring 9
65205 Wiesbaden
Tel. 06122/5068-0
Fax: 06122/5068-22

24-Stunden-Telefondienst für Notfälle:
06131/19240

Zentrale Anforderung an

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin