Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lanicor® 0,25 mg Digoxin / Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,25 mg Digoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 60,15 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, weiße Tablette 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

Die parenterale Applikation sollte nur erfolgen, wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht oder eine orale Gabe nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Therapeutisch erwünschte Digoxin-Konzentrationen im Serum liegen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren in der Regel zwischen 0,8 und 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 Gegenanzeigen).

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

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

Einleitung einer Therapie

durch

- langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage:

  z.B. 1mal tägl. 1 Tablette Lanicor
  (entsprechend 0,25 mg Digoxin/Tag)

- mittelschnelle Aufsättigung über 3 Tage:

  z.B. 1mal tägl. 1 - 2 Tabletten Lanicor
  (entsprechend 0,25 - 0,50 mg Digoxin/Tag)

Erhaltungsdosis

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion

Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 0,2 - 0,4 mg Digoxin.

z.B. 1mal tägl. 1 Tablette Lanicor (entsprechend 0,25 mg Digoxin/Tag).

Für die individuelle Erhaltungstherapie stehen auch Darreichungsformen mit ggf. geeigneterem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Dosierung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:

Lanicor kann bei Patienten mit Leberinsuffizienz in üblicher Dosierung verabreicht werden.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten:

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

Die renale Kreatinin-Clearance kann folgendermaßen berechnet werden:

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

Es gelten folgende Richtlinien zur Dosisreduktion für Digoxin 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 zur Erhaltungsdosis bei älteren Patienten:

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 Serumkreatininwerten an eine reduzierte Glykosidausscheidung gedacht und die Dosis ggf. angepasst werden. Die Erhaltungsdosis bei älteren Patienten bis 65 Jahre sollte 0,375 mg Digoxin, bei Patienten über 65 Jahren 0,25 mg Digoxin, bei Patienten über 80 Jahren 0,125 mg Digoxin nicht überschreiten.

Dosierung bei Kindern:

Bei Kindern wird Digoxin nach Körpergewicht dosiert. Eine Schnelldigitalisierung ist besonders bei Säuglingen mit der Gefahr von Intoxikationserscheinungen verbunden und sollte daher nur in Notfällen durchgeführt werden.

Die zur Schnellsättigung notwendige Dosis ist innerhalb von 24 Stunden in 3 Einzeldosen im Verhältnis 1/2:1/4:1/4 zu geben.
Die angestrebten Plasmaspiegel bei Kindern liegen zwischen 1,5 und 2,5 ng/ml Digoxin.

Da bei Früh- und Neugeborenen die erforderlichen Digoxindosen stark schwanken können, sind besonders hier Digoxinspiegelbestimmungen zu empfehlen.
Insbesondere beim Frühgeborenen ist die renale Clearance von Digoxin herabgesetzt und eine entsprechend erniedrigte Dosis muss zusätzlich zu den allgemeinen Dosierungshinweisen berücksichtigt werden.

Dosierungsempfehlungen für die **orale** Gabe von Digoxin bei Kindern:

Alter	Schnellsättigungsdosis (µg/kg KG)	Erhaltungsdosis (µg/kg KG)
Frühgeborene	30	5 - 10
Neugeborene	40	10
1 - 12 Monate	40 - 50	10 - 15
1 - 3 Jahre	40	10
4 - 12 Jahre	25 - 30	5 - 10

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

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

Art der Anwendung

Lanicor sollte vorzugsweise nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lanicor und Antacida sollte Lanicor mindestens 2 Stunden vor dem Antacidum eingenommen werden.

Überwachung der Serumspiegel

Digoxin-Serum-Konzentrationen können wie folgt umgerechnet werden:

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

Digoxin-Serum-Spiegel können mittels Radioimmunoassay bestimmt werden. Die Blutentnahme sollte 6 Stunden oder mehr nach der letzten Lanicor -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 Digoxin 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 Digoxin, andere herzwirksame Glykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- Kammertachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologischer Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen (z.B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche
- Hypokaliämie
- Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie
- hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion
- thorakales Aortenaneurysma
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Kalziumsalzen (s. Wechselwirkungen)

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 Digoxin vermindert ist (Siehe auch Dosierung)

- 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 Lanicor oral verabreicht wird (hierbei können höhere Lanicor -Dosen erforderlich sein)

- einer geplanten elektrischen Kardioversion. Lanicor soll 24 Stunden vor einer geplanten Kardioversion nicht verabreicht werden. Das Risiko, gefährliche Ar- rhythmien 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 Digitalis-Glykosiden besteht

- Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsättigungsdosierung nötig sein

<u>Hinweise:</u>

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 behandelt und sorgfältig überwacht werden.

Eine Digoxin-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 Vorhoftachykardie mit wechselndem AV-Block, da der Rhythmus klinisch einem Vorhofflimmern entspricht.

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

Für die Beurteilung, ob ein unerwünschtes Ereignis auf Digoxin zurückzuführen ist, sollte der klinische Zustand des Patienten zusammen mit den Serum-Kalium-Spiegeln sowie der Nieren- und Schilddrüsenfunktion als wichtigste Faktoren herangezogen werden.
Bei Kaliummangel wird das Myokard für Digoxin sensibilisiert, obwohl die Digoxin-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 Serum-Elektrolyte sowie der Nierenfunktion sollten in regelmäßigen Abständen (in Abhängigkeit vom klinischen Zustand) erfolgen.

Labortest-Interferenz
Bei Patienten, die Enzalutamid erhalten, können fälschlicherweise erhöhte Serumkonzentrationen von Digoxin auftreten, wenn Proben mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) analysiert werden, und zwar unabhängig von einer Behandlung mit Digoxin. Bei zweifelhaften Ergebnissen wird empfohlen, die Digoxin-Serumkonzentrationen durch einen alternativen Test ohne bekannte Interferenz zu bestätigen, um ein unnötiges Absetzenoder eine Reduzierung der Digoxindosis zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweise

Lanicor enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

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 Digoxin.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei jeglicher zusätzlicher Therapie die Möglichkeit einer Interaktion berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall sollten die Digoxin-Serum-Spiegel überprüft werden.

Eine Übersicht von Wechselwirkungen gibt die nachstehende Tabelle.

Wirkungsverstärkung

Calcium (darf nicht i.v. injiziert werden) Verstärkung der Glykosidtoxizität

Arzneimittel, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z.B. Diuretika, Laxantien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Korticosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze	Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie

Calcium (darf nicht i.v. injiziert werden)	Verstärkung der Glykosidtoxizität
Calciumantagonisten (z.B. Verapamil, Felodipin), Captopril, Spironolacton, Itraconazol, Chinin, Atropin, Antiarrhythmika (z.B.Chinidin, Amiodaron, Flecainid, Propafenon) Indomethacin, Alprazolam, Prazosin Antibiotika (z.B. Tetracycline, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Josamycin, Gentamicin, Trimethoprim) Atorvastatin	Erhöhung der Digoxinserumkonzentra- tion
β-Blocker	Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Bei oraler Gabe von Digoxin, Verstärkung der Digoxintoxizität nach Absetzen des Johanniskrautmittels
Carvedilol bei Kindern	Mögliche Verstärkung der Digoxintoxizität (Bei gleichzeitiger Gabe von Carvedilol an Kinder sollte die Dosierung von Digoxin mindestens um 25% niedriger sein)
Suxamethoniumchlorid, Reserpin, trizyklische Antidepressiva Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z.B. Theophyllin)	Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Diphenoxylat	Erhöhung der Digoxinresorption durch Verminderung der Darmmotilität
Ciclosporin	Hemmung der Digoxin-Clearance in der Niere
Protonenpumpeninhibitoren (z.B. Omeprazol)	Erhöhung der Digoxinserumkonzentration

Wirkungsabschwächung

Kaliumspiegelerhöhende Arzneimittel (z.B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Digoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Cholestyramin, Colestipol, Antacida, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxantien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung - daher Lanicor 2 Stunden vorher einnehmen - bzw. Beschleunigung der Elimination durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Mögliche Verminderung der Wirkung von Digoxin bei oraler Verabreichung.

Neomycin, PAS, Rifampicin, Zytostatika, Sulfasalazin, Metoclopramid, Adrenalin, Salbutamol, Phenytoin, Penicillamin, Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Erniedrigung der Digoxinserumkonzentration

Bei der Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentrationen mittels Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) während der Anwendung von Enzalutamid können die Werte für die Digoxin-Serumkonzentrationen fälschlicherweise erhöht ausfallen. Die Ergebnisse sollten durch eine andere Art von Test bestätigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Digitalis-Glykosiden 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 Digitalis-Vergiftung der Mutter wurde auch beim Föten über Intoxikationserscheinungen berichtet.

Stillzeit

Digoxin 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 Punkt 5.3 d) Reproduktionstoxizität und Punkt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

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

Lanicor hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt:
- Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
- Sehr selten: kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit	psychische Veränderungen (z.B. Alpträume,	Aphasien, Schwäche, Apathie und Unwohlsein

				Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen	
Augenerkrankungen			Im Bereich therapeutischer Dosierungen kann es zu einer Veränderung des Farbsehens (Grün-Gelb-Bereich) kommen.		
Herzerkrankungen	Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Lanicor möglich. Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigeminie folgt. Vorhoftachykardien, die normalerweise eine Indikation für Digoxin darstellen, können bei exzessiver Dosierung auftreten. Insbesondere Vorhoftachykardien mit AV-Block verschiedenen Grades sind charakteristisch, wobei die Herzfrequenz nicht notwendigerweise hoch sein muss.				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitlosigkeit, Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden) und Erbrechen		Durchfälle und abdominelle Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen)	Mesenterialinfarkt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Muskelschwäche und allergische Reaktionen (z.B. urtikarielle oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), Thrombozytopenie oder Lupus erythematodes	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: 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, solange 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 Digoxin 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 Lanicor sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:
Bei nur leichter Digoxinintoxikation reichen Absetzen von Lanicor 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 intensivmedizinisch betreut werden. Kalium- und Digoxinserumkonzentration 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 Digoxinintoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digoxinantikörperfragment (Digitalis - Antidot), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellularraum bindet und 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 Digoxinelimination erwiesen.

Vor allem durch die selektive Hämoperfusion mit trägergebundenen Digoxinantikörpern, aber in 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: Digitalisglykoside

ATC-Code: CO1AA05

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen
Digoxin ist ein mittellangwirkendes Glykosid (Cardenolid). Der kardiale Effekt des Digoxins ist gekennzeichnet durch:

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

2. eine negativ chronotrope Wirkung
(Abnahme der Schlagfrequenz)

3. eine negativ dromotrope Wirkung
(Verzögerung der Erregungsleitung)

und

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 Hyperkalziämie 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

Resorption
Nach oraler Verabreichung von Digoxin tritt die Wirkung nach 0,5 - 2 Stunden ein und erreicht ihr Maximum nach 2 - 6 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung von Digoxin liegt bei etwa 20 %.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt 510 Liter beim gesunden Probanden.
Die höchsten Konzentrationen von Digoxin finden sich in Herz, Leber und Niere.

Biotransformation
Die Bioverfügbarkeit des Digoxins nach oraler Applikation liegt bei 60 - 80 %.

Digoxin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

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

Elimination
Digoxin wird überwiegend (ca. 80 %) unverändert über die Niere eliminiert. Störungen der Nierenfunktion verzögern die Elimination von Digoxin.

Die tägliche Abklingquote beträgt 20 - 25 %.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Direkt nach der Geburt ist die renale Clearance von Digoxin vermindert (siehe auch Dosierung). 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 erste und zweite Trimenon liegen nicht vor, es gibt jedoch Anhaltspunkte für den Anstieg der Plazentapassage von Digitalis-Glykosiden 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 Mütter lag die Plasmakonzentration beim Säugling unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.

Bioverfügbarkeit:

Die absolute Bioverfügbarkeit von Digoxin aus Lanicor, Tabletten im Vergleich zu Lanicor i.v. wurde 1976 in einer Studie geprüft. Als Resultat der Untersuchung ergibt sich eine biologische Verfügbarkeit von 84%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Siehe Punkt 4.9 Überdosierung.

b) 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 (s. Punkt 6 Nebenwirkungen).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen auf ein mutagenes und tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

d) 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.

Sonstige Hinweise

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 Digoxin 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke, Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Das Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 Tabletten (N2)
100 Tabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi 8
27010 Valle Salimbene (PV)
Italien
Fax 0039.0382.525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

6617545.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig