

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Lanicor®** 0,25 mg Digoxin / Tabletten

**Lanicor® Ampullen** 0,25 mg Digoxin / ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,25 mg Digoxin.

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 0,25 mg Digoxin.

Sonstige Bestandteile: Die Injektionslösung enthält 10 Vol.-% Alkohol und Propylenglycol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

**Lanicor®:** Tabletten

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

**Lanicor® Ampullen:** Injektionslösung

### 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, Art und Dauer der Anwendung

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:

### **Lanicor®:**

#### 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.

### **Lanicor® Ampullen:**

#### Einleitung einer Therapie

durch

- langsame Aufsättigung über ca. 8 - 10 Tage  
z.B. 1mal tägl. 1 Ampulle Lanicor® (entsprechend 0,25 mg Digoxin/Tag)
- schnelle Aufsättigung über 2 Tage:  
z.B. 2 - 3mal tägl. 1 Ampulle Lanicor®  
(entsprechend 0,5 - 0,75 mg Digoxin/Tag)

## Erhaltungsdosis

### Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

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

### Dosierung bei Leberinsuffizienz:

Lanicor® Ampullen 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 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:

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

Bei stärkerer Ausprägung der Niereninsuffizienz ist eine individuelle Dosisanpassung vorzunehmen.

### Hinweis:

Bei älteren Patienten kann es auch ohne nachweisbare Zeichen einer Niereninsuffizienz zu einer Verminderung der Glykosidausscheidung kommen. Die Kreatininkonzentration im Serum muss dabei nicht erhöht sein. Es sollte daher bei älteren Patienten auch bei normalen 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

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

Alter	Schnellsättigungsdosis (µg/kg KG)	Erhaltungsdosis (µg/kg KG)
Frühgeborene	20	5
Neugeborene	30	5 - 10
1 - 12 Monate	35 - 40	10
1 - 3 Jahre	30	5 - 10
4 - 12 Jahre	15 - 20	5

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.

#### **Lanicor®:**

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.

#### **Lanicor® Ampullen:**

Lanicor® Ampullen, Injektionslösung wird langsam (über 5 – 10 Minuten), unverdünnt oder verdünnt mit 5%iger Glukoselösung bzw. isotonischer NaCl-Lösung, streng intravenös injiziert.

Es ist auf eine streng intravenöse Injektion zu achten, da eine versehentliche paravenöse Verabreichung zu Gewebereizungen führen kann.

In der Regel erfolgt die Anwendung von Digoxin-Injektionslösungen bis eine orale Medikation begonnen werden kann.

## Überwachung der Serumspiegel

Digoxin-Serum-Konzentrationen können wie folgt umgerechnet werden:

$$\text{ng/ml} \times 1,28 \text{ entspr. nmol/l}$$

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**

**Lanicor® darf nicht angewendet werden bei:**

- Überempfindlichkeit gegenüber Digoxin, anderen herzwirksamen Glykosiden oder einem der sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- Kammertachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologischer Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- akzessorischen atrioventrikulären Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche
- Hypokaliämie
- Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie
- hypertropher Kardiomyopathie mit Obstruktion
- thorakalem Aortenaneurysma
- gleichzeitiger intravenöser 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 Auf sättigungs- 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 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 Digitalis-Glykosiden besteht
- Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Auf sättigungsdosierung nötig sein

#### Hinweise:

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

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

#### Warnhinweise

##### **Lanicor®:**

Keine.

##### **Lanicor® Ampullen**

Dieses Arzneimittel enthält 10 Vol.-% Alkohol.

Propylenglycol kann Symptome wie nach Alkoholgenuss verursachen.

#### **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, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze	Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie

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)	Erhöhung der Digoxin-serumkonzentration
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

### 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



#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	( $\geq 1/10$ )
Häufig:	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich:	( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
Selten:	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
Sehr selten:	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	

##### **Herz**

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.

##### **Magen-Darm-Trakt**

Häufig auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden) und Erbrechen, selten treten Durchfälle und abdominelle Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen) auf. In Einzelfällen wurde ein Mesenterialinfarkt beschrieben.

### **Zentrales Nervensystem**

Zentralnervöse Nebenwirkungen umfassen gelegentlich auftretende Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit und selten psychische Veränderungen (z.B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen. In Einzelfällen wurden Aphasien beschrieben. Es wird auch über Schwäche, Apathie und Unwohlsein berichtet.

### **Augen**

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

### **Drüsen, Haut**

In seltenen Fällen kann es nach Gabe von Lanicor® zu einer Gynäkomastie, zu Muskelschwäche und auch zu allergischen Reaktionen (z.B. urtikariellen oder scharlachartigen Hautausschlägen mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), zu Thrombozytopenie oder Lupus erythematodes kommen.

## **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  $\geq 10$  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 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: Digitalisglycoside

ATC-Code: CO1AA05

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 ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausches führt zu einer Reduktion der Impulsüberlebensrate im Vorhof und dem AV-Knoten und einer Sensibilisierung der Karotissinusknoten. 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

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

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 %.

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 -bisdigitoxosiden metabolisiert. Im Darm erfolgt, wahrscheinlich durch Darmbakterien, eine Hydrierung des Lactonringes zu Dihydrodigoxin.

Digoxin wird überwiegend (ca. 80 %) unverändert über die Niere eliminiert. 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 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

**Lanicor®** enthält an sonstigen Bestandteilen:

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

**Lanicor® Ampullen** enthält an sonstigen Bestandteilen:

Ethanol 96%; Propylenglycol; Wasser für Injektionszwecke; Natriumhydroxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

**Lanicor®:**

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

**Lanicor® Ampullen**

Wegen der Gefahr einer Auskristallisation soll die Lanicor® Ampullen Injektionslösung ausschließlich über eine Glucose 5 %- oder eine isotone NaCl-Infusionslösung verabreicht werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die Injektionslösung ist unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle und der Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung zu verwenden.

Lanicor Ampullen sind auch vor dem Ablauf des Verfalldatums nicht mehr anwendbar, wenn der Inhalt verfärbt und/ oder getrübt ist.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

**Lanicor®:** Nicht über 25°C aufbewahren.

**Lanicor® Ampullen:** Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

**Lanicor®**

50 Tabletten N2

100 Tabletten N3

**Lanicor® Ampullen**

5 Ampullen N1

10 Ampullen N2

### 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

Tel. 0039.0382.422008  
Fax 0039.0382.525845  
E-mail: [servizioclienti@teofarma.it](mailto:servizioclienti@teofarma.it)

## 8. ZULASSUNGNUMMERN

**Lanicor®:** 6617545.00.00

**Lanicor® Ampullen:** 6617491.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**Lanicor®:** 23.08.1999 / 18.07.2007

**Lanicor® Ampullen:** 17.11.1999 / 27.10.2006

**10. STAND DER INFORMATION**

07/2009

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig