



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lanitop® E 0,15 mg Tabletten
Lanitop® 0,1 mg Tabletten
Lanitop® mite 0,05 mg Tabletten
Lanitop® liquidum 0,6 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoff: Metildigoxin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lanitop E:

1 Tablette enthält 0,15 mg Metildigoxin
 $\frac{1}{2}$ CH₃COCH₃.
Enthält Lactose und Gelborange S.

Lanitop:

1 Tablette enthält 0,1 mg Metildigoxin
 $\frac{1}{2}$ CH₃COCH₃.
Enthält Lactose.

Lanitop mite:

1 Tablette enthält 0,05 mg Metildigoxin
 $\frac{1}{2}$ CH₃COCH₃.
Enthält Lactose.

Lanitop liquidum:

1 ml Lösung (= 45 Tropfen) enthält 0,6 mg Metildigoxin $\frac{1}{2}$ CH₃COCH₃.
Enthält 14 Vol.-% Alkohol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lanitop mite:

Tablette
weiß bis weißliche, runde Tabletten mit Aufdruck „BM“ auf einer Seite und Aufdruck „B1“ auf der anderen Seite

Lanitop E:

Tablette
orangefarbene, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und Aufdruck „BM A5“
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Lanitop:

Tablette
weiße, runde Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und einseitigem Aufdruck „LANI TOP“
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Lanitop liquidum:

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Lanitop E:
– Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)

Lanitop/Lanitop mite/Lanitop liquidum:
– Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
– Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
– Paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wegen der geringen therapeutischen Breite von Metildigoxin 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 Metildigoxinkonzentrationen im Serum liegen 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 so genannten Vollwirkdosis (= Körperbestand in mg) von 0,8–1,2 mg Metildigoxin und der Erhaltungsdosis, die durch die Abklingquote (Verlust der klinischen Wirkung pro Tag) von 20% bestimmt wird und bei 0,15–0,2 mg Metildigoxin/Tag liegt.

Patienten mit einigen besonderen Krankheitsbildern müssen mit reduzierter Glykosiddosierung und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung behandelt werden (siehe auch entsprechende Hinweise im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

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

Einleitung einer Therapie durch

– langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage:

Bei durchschnittlichem Glykosidbedarf
1-mal täglich 1 Tablette Lanitop E oder
1-mal täglich 10 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,15 mg Metildigoxin/Tag).

Bei niedrigerem Glykosidbedarf
1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Lanitop mite oder

1-mal täglich $\frac{1}{2}$ bis 1 Tablette Lanitop oder
1-mal täglich 4 bis 8 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,05 bis 0,1 mg Metildigoxin/Tag).

Bei höherem Glykosidbedarf
1-mal täglich 2 bis 3 Tabletten Lanitop oder
1-mal täglich 15 bis 21 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,2 bis 0,3 mg Metildigoxin/Tag).

– mittelschnelle Aufsättigung über 3 Tage:

1-mal täglich 2 Tabletten Lanitop E oder
2-mal täglich 10 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,3 mg Metildigoxin/Tag).

Bei höherem Glykosidbedarf
2-mal täglich 2 Tabletten Lanitop oder
2-mal täglich 15 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,4 mg Metildigoxin/Tag).

– schnelle Aufsättigung über 2 (bis 4) Tage:

3-mal täglich 2 Tabletten Lanitop (entsprechend 0,6 mg Metildigoxin/Tag).

Erhaltungsdosis

– Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

Bei durchschnittlichem Glykosidbedarf
1-mal täglich 1 Tablette Lanitop E oder
1-mal täglich 10 Tropfen Lanitop liquidum (entsprechend 0,15 mg Metildigoxin/Tag).

Bei niedrigerem Glykosidbedarf
1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Lanitop mite oder

1-mal täglich $\frac{1}{2}$ bis 1 Tablette Lanitop oder
1-mal täglich 4 bis 8 Tropfen Lanitop liquidum

(entsprechend 0,05 bis 0,1 mg Metildigoxin/Tag).

Bei höherem Glykosidbedarf
1-mal täglich 2 bis 3 Tabletten Lanitop oder
1-mal täglich 15 bis 21 Tropfen Lanitop liquidum

(entsprechend 0,2 bis 0,3 mg Metildigoxin/Tag).

Lanitop 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 Metildigoxindosis der renalen Clearance anzupassen.

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

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance bei Frauen wird der anhand der Formel nach Cockcroft und Gault ermittelte Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert.

Es gelten folgende Richtlinien zur Dosisreduktion für Metildigoxin bei Niereninsuffizienz:

Kreatinin-Clearance	Dosiswahl
> 100 ml/min	normale Erhaltungsdosis
50–100 ml/min	$\frac{1}{2}$ normale Erhaltungsdosis
20–50 ml/min	$\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ normale Erhaltungsdosis
< 20 ml/min	$\frac{1}{3}$ normale Erhaltungsdosis

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 gegebenenfalls angepasst werden.

Dosierung bei Kindern:

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

Da bei Früh- und Neugeborenen die erforderlichen Metildigoxindosen stark schwanken können, sind besonders hier Metildigoxinspiegelbestimmungen zu empfehlen.

Die folgende Tabelle bringt eine Übersicht zur Anwendung von Lanitop liquidum zur Erhaltungstherapie bei Kindern:

Körpergewicht in kg	Erhaltungsdosis Lanitop, Tropfen pro Tag
1–4*	1 Tropfen
3–5	2–3 Tropfen
6–10	4–6 Tropfen

Körpergewicht in kg	Erhaltungsdosis Lanitop, Tropfen pro Tag
11–14	7–8 Tropfen
15–18	9–10 Tropfen
19–24	11–13 Tropfen
25–28	14–15 Tropfen
> 30	> 15 Tropfen

* Früh- und Neugeborene
1 Tropfen Lanitop liquidum enthält 0,013 mg Metildigoxin.

Art und Dauer der Anwendung

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf Metildigoxin 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.

Tabletten sollten vorzugsweise nach einer Mahlzeit mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass diese Medikamente regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen werden.

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

Soll Lanitop liquidum nach Anweisung des Arztes – z. B. für pädiatrische Zwecke – verdünnt werden, sind folgende Hinweise (beispielhaft anhand einer Verdünnung auf die halbe Konzentration) zu beachten:

- Aus einer Tropfflasche Lanitop liquidum 10 ml werden 5 ml Lösung herauspipettiert.
- Zu den in der Tropfflasche verbleibenden 5 ml Lösung werden 5 ml Wasser für Injektionszwecke zupipettiert und die Verdünnung durchgeschüttelt.
10 ml Verdünnung enthalten 3 mg Metildigoxin.
1 ml Verdünnung = 45 Tropfen, enthält 0,3 mg Metildigoxin.
1 Tropfen Verdünnung enthält 0,0066 mg Metildigoxin.

Überwachung der Serumspiegel

Metildigoxin-Serumkonzentrationen können wie folgt umgerechnet werden:

$ng/ml \times 1,26$ entspricht $nmol/l$

Metildigoxin-Serumspiegel können mittels Radioimmunoassay bestimmt werden. Die Blutentnahme sollte 6 Stunden oder mehr nach der letzten Lanitop-Dosis erfolgen. Im Konzentrationsbereich von 0,8 ng/ml (1,01 nmol/l) bis 2,0 ng/ml (2,52 nmol/l) kann für die meisten erwachsenen Patienten ein therapeutischer Nutzen bei geringem Nebenwirkungsrisiko erwartet werden. Oberhalb dieses Bereichs werden die Nebenwirkungen aufgrund der Metildigoxintoxizität häufiger, und oberhalb von 3,0 ng/ml (3,77 nmol/l) ist eine Metildigoxintoxizität wahrscheinlich.

Andere Glykoside, Spironolacton und dessen Metaboliten sowie die Metaboliten von

Metildigoxin und Digoxin können mit den Radioimmunoassays interferieren. Daher sollten Messwerte, die mit dem klinischen Zustand des Patienten nicht im Einklang stehen, mit Vorsicht interpretiert werden.

Sonstige Hinweise:

Für die Entscheidung über eine eventuelle Dosiserhöhung kann die Bestimmung der Serum-Metildigoxin-Konzentration hilfreich sein. Allerdings sollte bedacht werden, dass der Assay auch auf andere Glykoside anspricht und somit falsch-positive Messergebnisse liefern kann.

4.3 Gegenanzeigen

Lanitop darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Metildigoxin, 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
- Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie
- hypertropher Kardiomyopathie mit Obstruktion
- thorakalem Aortenaneurysma
- gleichzeitiger intravenöser Gabe von Kalziumsalzen (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Lanitop E darf darüber hinaus nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Gelborange S

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 Metildigoxin vermindert ist (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.)
- 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 Lanitop oral verabreicht wird (hierbei können höhere Lanitop-Dosen erforderlich sein)
- einer geplanten elektrischen Kardioversion. Lanitop 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 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.

Hinweise:

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

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

Eine Metildigoxintoxizität 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.

Für die Beurteilung, ob ein unerwünschtes Ereignis auf Metildigoxin zurückzuführen ist, sollten der klinische Zustand des Patienten zusammen mit den Serumkaliumspiegeln sowie der Nieren- und Schilddrüsenfunktion als wichtigste Faktoren herangezogen werden.

Bei Kaliummangel wird das Myokard für Metildigoxin sensibilisiert, obwohl die Metildigoxin-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 langfristig bestehender Herzinsuffizienz (z. B. infolge Diuretikatherapie).

Im Allgemeinen sollten schnelle Änderungen der Serumkaliumkonzentration oder anderer Elektrolyte (z. B. Magnesium, Kalzium) vermieden werden.

Eine Nierenfunktionsstörung ist der häufigste Grund für die Auslösung einer Digitalisintoxikation.

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

Kontrollen der Serumelektrolyte sowie der Nierenfunktion sollten in regelmäßigen Abständen (in Abhängigkeit vom klinischen Zustand) erfolgen.

Lanitop, Lanitop mite, Lanitop E:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lanitop, Lanitop mite und Lanitop E nicht einnehmen.

Lanitop liquidum:

Dieses Arzneimittel enthält 14 Vol.-% Alkohol.

Aufgrund des Gehaltes an Propylenglykol können bei entsprechend veranlagten Patienten in Einzelfällen Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen.

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 Metildigoxin.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei jeglicher zusätzlicher Therapie die Möglichkeit einer Interaktion berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall sollten die Metildigoxin-Serumspiegel überprüft werden.

Eine Übersicht von Wechselwirkungen geben die nebenstehenden Tabellen.

Die Plasmakonzentration von Lanitop kann durch die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-Präparaten erniedrigt werden. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten, insbesondere zu Beginn und nach Absetzen der Johanniskraut-Einnahme, sowie eine entsprechende Dosisanpassung von Lanitop werden empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft ist die Patientin besonders sorgfältig zu überwachen, und es ist auf eine individuelle, bedarfsgerechte Dosierung zu achten. Bisherige Erfahrungen mit Digitalisglykosiden in therapeutischen Dosierungen haben keine Hinweise auf eine Schädigung des Embryos oder des Fötus ergeben. Während der letzten Wochen der Schwangerschaft kann der Glykosidbedarf ansteigen. Nach der Geburt ist dagegen häufig eine Dosisreduzierung angezeigt. Nach Digitalisvergiftung der Mutter wurde auch beim Fötus über Vergiftungserscheinungen berichtet.

Metildigoxin wird in die Muttermilch abgegeben. Die vom Säugling aufgenommene Menge ist jedoch gering, sodass das Stillen möglich ist. Nachteilige Effekte auf den Säugling wurden bislang nicht beobachtet (siehe auch Punkt 5.3 e „Reproduktionstoxizität“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

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

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wird nicht beeinträchtigt.

Wirkungsverstärkung

Kalzium (darf nicht i.v. injiziert werden)	Verstärkung der Glykosidtoxizität
Arzneimittel, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z. B. Diuretika, Laxanzien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze	Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie
Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem, Felodipin), Captopril, Spironolacton, Itracozazol, Chinin, Atropin, Antiarrhythmika (Chinidin, Amiodaron, Flecaïnid, Propafenon), Indometacin, Alprazolam, Prazosin, Antibiotika (z. B. Tetracycline, Makrolidantibiotika [z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Telithromycin], Gentamicin, Trimethoprim), Atorvastatin, Ciclosporin	Erhöhung der Metildigoxin-Serumkonzentration
β-Blocker	Verstärkung der bradycardisierenden Wirkung
Suxamethoniumchlorid, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Theophyllin)	Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Diphenoxylat	Erhöhung der Metildigoxinresorption durch Verminderung der Darmmotilität

Wirkungsabschwächung

Kaliumspiegelerhöhende Arzneimittel (Spirolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Metildigoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Colestyramin, Colestipol, Antazida, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxanzien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung – daher Lanitop zwei Stunden vorher einnehmen – bzw. Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Neomycin, PAS, Rifampicin, Zytostatika, Sulfasalazin, Metoclopramid, Adrenalin, Salbutamol, Phenytoin, Penicillamin	Erniedrigung der Metildigoxin-Serumkonzentration

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Herzerkrankungen

Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Lanitop möglich. Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigeminië folgt. Vorhofftachykardien, die normalerweise eine Indikation für Metildigoxin darstellen, können bei exzessiver Dosierung auftreten. Insbesondere Vorhofftachykardien mit AV-Block verschiedenen Grades sind charakteristisch, wobei die Herzfrequenz nicht notwendigerweise hoch sein muss.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich treten Kopfschmerzen auf. In Einzelfällen wurden Aphasien beschrieben.

Augenerkrankungen

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

Endokrine Erkrankungen

In seltenen Fällen kann es nach Gabe von Lanitop zu einer Gynäkomastie kommen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten kommt es zu Muskelschwäche.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In seltenen Fällen kann eine Thrombozytopenie auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten kommt es zu allergischen Reaktionen (z. B. urtikariellen oder scharlachartigen Hautausschlägen mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem) oder Lupus erythematodes.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schwäche, Unwohlsein, gelegentlich Müdigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich Schlaflosigkeit. Selten psychische Veränderungen (z. B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen. Es wird auch über Apathie berichtet.

Lanitop E:

Gelborange S kann 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
Website: 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 Folgen von kardiotoxischen Wirkungen der Glykoside.

Bei digitalisierten Patienten ist das Auftreten einer Herzrhythmusstörung stets als digitalisbedingt aufzufassen, solange nicht durch einen Auslassversuch oder eine Serumspiegelbestimmung das Gegenteil erwiesen ist.

Nach 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 zunehmen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung muss die Behandlung mit Lanitop sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:

Bei nur leichter Metildigoxinintoxikation reichen Absetzen von Lanitop 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 Metildigoxinserumkonzentration 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 Minuten, 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), gegebenenfalls 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, Colestyramin oder Colestipol.

Therapie der Wahl einer schweren Digitalisintoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digoxinantikörperfragment (Digitalis-Antidot), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellulärraum bindet und über die Nieren ausscheidet.

Die Serum- bzw. Plasmaspiegelmessung kann durch 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 Metildigoxinelimination 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 Metildigoxin vermindert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Herzwirksames Glykosid, Digitalis lanata

ATC-Code: C01AA08

Metildigoxin ist ein mittellang wirkendes Glykosid (Cardenolid). Der kardiale Effekt des Metildigoxins 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 Wirkungs-dauer wird aufgrund pharmakodynamischer Parameter mit 6 Tagen angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Metildigoxin nahezu vollständig resorbiert.

Die Plasmaproteinbindung von Metildigoxin liegt bei 20 % bis 30 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 920 l.

Metildigoxin wird in der Leber teilweise zu Digoxin demethyliert, im Harn sind unverändertes Metildigoxin und Digoxin nachweisbar. Die partielle Demethylierung von Metildigoxin zu Digoxin ist ohne praktische Bedeutung, da beide Glykoside am Herzen gleich wirksam sind.

Metildigoxin wird überwiegend (ca. 60 %) über die Niere eliminiert. Störungen der Nierenfunktion verzögern die Elimination von Metildigoxin.

Die tägliche Abklingquote beträgt 20 %.

Die Plasmahalbwertszeit des Metildigoxins beträgt ca. 48 Stunden und ist bei Nierenfunktionsstörungen verlängert. Die mittlere Wirkungs-dauer beträgt 6 Tage.

Therapeutisch relevante Plasmaspiegel 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 Metildigoxin nur geringfügig, da nur ein geringer Anteil frei im Plasma vorliegt.

Plazentapassage:

Untersuchungen für das erste und zweite Trimenon liegen nicht vor, es gibt jedoch Anhaltspunkte für den Anstieg der Plazentapassage von Digitalisglykosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

Übergang in die Muttermilch:

Die Konzentrationen von Metildigoxin in der Milch entsprechen denen im mütterlichen Plasma. Nachteilige Effekte für den Säugling wurden nicht beobachtet.

Bioverfügbarkeit:

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Studie an 20 Probanden zur Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit von Lanitop, Tabletten, nach Applikation einer Gesamtdosis von 0,6 mg Metildigoxin, ergab folgende pharmakokinetischen Kenngrößen:

	Lanitop, Tabletten (Dosis 0,6 mg)	Lanitop, Ampullen, Injektionslösung (Dosis 0,6 mg)
maximale Plasmakonzentration (ng/ml)	6,1 ± 1,7	9,0 ± 2,0
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (h)	0,6 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (ng x h/ml)	46,9 ± 11,8	59,5 ± 11,4

Angabe der Werte als Mittelwert und Standardabweichung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- a) Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 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 (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).
- c) Mutagenes Potenzial
Metildigoxin zeigte im Ames-Test kein mutagenes Potenzial.
- d) Tumorerzeugendes Potenzial
In einer Untersuchung an Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumor-erzeugendes Potenzial von Metildigoxin.
- e) Reproduktionstoxizität
In Untersuchungen mit Metildigoxin an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Es ist nicht bekannt, ob Metildigoxin die Fertilität beeinflusst.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lanitop E:
Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Povidon (K30), hochdisperses Siliciumdioxid, Gelborange S (Aluminiumsalz).

Lanitop, Lanitop mite:
Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Povidon (K30), hochdisperses Siliciumdioxid.

Lanitop liquidum:
Ethanol 96 %, Glycerol 85 %, Propylenglykol, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid. Die Lösung enthält 14 Vol.-% Alkohol.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Die Lösung ist nach Anbruch 3 Monate haltbar.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lanitop:
Nicht über 25 °C lagern.

Lanitop mite, Lanitop E, Lanitop liquidum:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lanitop E:
84 Tabletten (Kalenderpackung)
Klinikpackung mit 20 Tabletten

Lanitop:
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 20 Tabletten

Lanitop mite:
100 Tabletten

Lanitop liquidum:
10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone + 49 30 338427-0
fax + 49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. Zulassungsnummer(n)

Lanitop E: 2541.00.00
Lanitop: 6618272.00.00
Lanitop mite: 6618272.01.00
Lanitop liquidum: 6618272.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Lanitop E:
20.09.1982/28.12.2009

Lanitop:
05.01.1971/09.03.2004

Lanitop mite:
22.08.1977/09.03.2004

Lanitop liquidum:
23.08.1971/15.03.2004

10. Stand der Information

September 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt