

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lanitop 0,1 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,1 mg metildigoksina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 57,57 mg laktoze v obliki 60,60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Lanitop 0,1 mg tablete so bele do sivo bele, okrogle tablete, premera približno 6 mm, z vtisnjenim napisom LANI TOP na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije:

- akutno in kronično srčno popuščanje;
- nadprekatne aritmije (migetanje in plapolanje preddvorov in paroksizmalna nadprekatna tahikardija).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerki so povprečni in jih lahko prilagodimo posameznikovi občutljivosti ali njegovemu stanju. Odmerek zdravila Lanitop mora zato zdravnik prilagoditi vsakemu bolniku posebej. Zdravljenje se prične s polnilnim odmerkom in nadaljuje z vzdrževalnim.

Odrasli

Hitro digitalizacijo (nasičenje) dosežemo z dva- do štiridnevним peroralnim dajanjem 0,2 mg zdravila Lanitop trikrat na dan. Za počasno digitalizacijo uporabljamo manjše odmerke (0,4 mg na dan) od tri do pet dni.

Vzdrževalni odmerek je 0,05 do 0,3 mg na dan (najpogosteje od 0,15 do 0,2 mg na dan), bodisi v enkratnem odmerku bodisi razdeljen na več obrokov.

Pediatrična populacija

Metildigoksin se pri pediatrični populaciji odmerja glede na telesno maso.

Polnilni odmerek je 0,01 mg/kg vsakih 6 ur (razdeljen na 2 do 4 odmerke). Zdravljenje se nadaljuje z vzdrževalnim odmerkom 0,01 mg/kg/dan.

Zdravljenje s tabletami je primerno za otroke z ustrezno telesno maso, ki lahko pogoltnejo tableto. Pri ostalih otrocih je potrebno uporabiti tekoče farmacevtske oblike.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi in ga natančno določiti s titriranjem. Odmerek je treba bodisi zmanjšati skladno z očistkom kreatinina (serumska vrednostjo kreatinina) bodisi podaljšati obdobja med dvema odmerkoma, tako kot to ponazarja preglednica.

Serumska koncentracija kreatinina	Očistek kreatinina	Odmerek
< 1,2 mg/100 ml (106 µmol/l)	> 1,167 ml/s	običajen
< 2,0 mg/100 ml (176 µmol/l)	> 0,75 ml/s	½
< 3,0 mg/100 ml (264 µmol/l)	> 0,50 ml/s	tretjina
> 3,0 mg/100 ml (264 µmol/l)	< 0,50 ml/s	¼

Pri starostnikih (starejših od 65 let) se lahko izločanje digoksina zmanjša tudi pri bolnikih brez simptomov ledvične okvare in brez zvečanih koncentracij kreatinina. Pri starostnikih je zato potrebno tudi v primeru normalnih serumskih vrednosti kreatinina pomisliti na zmanjšano izločanje glikozidov in, če je potrebno, ustrezno prilagoditi odmerek.

Način uporabe

Zdravilo Lanitop se lahko jemlje ne glede na obroke hrane.

4.3 Kontraindikacije

Metildigoksin se ne sme uporabljati pri:

- preobčutljivosti na metildigoksin, druge kardiotonične glikozide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ,
- pri sumu na zastrupitev s kardiotoničnimi glikozidi,
- hiperkalcemiji, hipomagneziemiji,
- hipokaliemiji,
- hipertrofični obstruktivski kardiomiopatiji,
- motnjah pri AV-prevajanju (AV-blok II. ali III. stopnje),
- prekatni tahikardiji in prekatni fibrilaciji,
- anevrizmi torakalne aorte,
- sindromu Wolff–Parkinson–White (WPW), še posebej pri bolnikih z migetanjem preddvorov,
- sindromu karotidnega sinusa,
- bolezni sinusnega vozla.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Terapevtsko območje metildigoksina je sorazmerno ozko. Večina odraslih bolnikov je primerno digitaliziranih (brez znakov zastrupitve), kadar je serumska koncentracija metildigoksina od 0,8 do 2,0 ng/ml (1–2,5 nmol/l). Vzorec krvi za določitev serumske koncentracije zdravila je treba odvzeti najpozneje 6 do 8 ur po zadnjem odmerku, in to ne glede na način uporabe in farmacevtsko obliko zdravila. Pri bolnikih, ki dobivajo metildigoksin, je treba redno spremljati serumsko koncentracijo elektrolitov in delovanje ledvic.

Bolnikom z ledvično okvaro je treba odmerek metildigoksina zmanjšati in ga prilagoditi očistku kreatinina. Pri bolnikih z jetrno okvaro je potrebna previdnost. Če se njegova koncentracija v krvi zveča in postane večja od terapevtske, je treba odmerek metildigoksina zmanjšati. Pred vsakim spreminjanjem odmerka je treba natančno oceniti bolnikovo klinično stanje.

Pri bolnikih z malabsorpcijo ali po operativnih posegih na prebavilih je potrebna previdnost pri peroralnem odmerjanju metildigoksina - lahko so potrebni večji odmerki.

Zdravilo Lanitop dajemo še posebej previdno bolnikom po miokardnem infarktu (bolniki po akutnem miokardnem infarktu imajo pogosto hipokaliemijo in/ali nagnjenost k motnjam srčnega ritma), bolnikom z miokarditisom (tudi revmatskim in virusnim) in motnjami elektrolitskega ravnotežja.

Zelo previdno ga dajemo tudi bolnikom z bradikardnimi aritmijami, bradikardijo zaradi draženja in/ali motenj prevajanja, AV-blokom I. stopnje, s pljučnim srcem ali hipoksemijo zaradi hude bolezni dihal in pred elektrokonverzijo motenj srčnega ritma.

Pri bolnikih s hipotirozo je treba odmerek metildigoksina zmanjšati, pri bolnikih s hipertirozo pa zvečati. Prilagoditev je odvisna od serumske koncentracije hormonov.

Zdravilo dajemo zelo previdno tudi starejšim bolnikom in tistim s hipoksemijo. Ti so namreč za digitalisove glikozide bolj občutljivi, neželeni učinki in zastrupitev pri njih pa so pogostejši.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije so lahko posledica vpliva na izločanje preko ledvic, vezave na telesna tkiva, vezave na beljakovine plazme, porazdelitve, sposobnosti absorpcije v prebavilih in občutljivosti na metildigoksin. Kot previdnostni ukrep je potrebno pri vsakem dodatnem zdravilu upoštevati možnost interakcije.

Pripravki s kalcijem in simpatikomimetiki delujejo sinergistično s kardi toničnimi zdravili in lahko povzročijo aritmije. Pripravki, ki vsebujejo rauwolfijo in gvanetidin, prehodno zvišajo raven kateholaminov, zato se lahko pojavi aritmija. Pri bolnikih, ki prejemajo glikozide digitalisa, se priporoča redno spremljanje serumskih ravni kalija, magnezija in kalcija.

Hkratna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali rezerpina z digitalisom okrepi bradikardijo.

Diuretiki, kortikosteroidi, amfotericin B in ACTH zaradi posledične hipokaliemije zvečujejo digitalisovo toksičnost.

Kalcijevi antagonisti (npr. verapamil, diltiazem, felodipin), kaptopril, spironolakton, itrakonazol, kinin, atropin, antiaritmiki (kinidin, amiodaron, flekainid, propafenon), indometacin, alprazolam, prazosin, antibiotiki (npr. tetraciklini, eritromicin, gentamicin, trimetoprim) zvečujejo plazemsko koncentracijo metildigoksina.

Fenitoin, fenobarbiton, rifampicin in drugi induktorji jetrnih encimov lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo metildigoksina in tako tudi njegovo terapevtsko učinkovitost.

Antacidi, holestiramin in holestipol zmanjšujejo črevesno absorpcijo digitalisovih glikozidov, zato mora biti med zaužitjem enih in drugih dveurni premor.

Ob sočasnem jemanju pripravkov šentjanževke se lahko zmanjša koncentracija metildigoksina v plazmi. Priporoča se skrbno spremljanje bolnika, še zlasti ob začetku zdravljenja in ob njegovi ukinitvi. Odmerek metildigoksina je potrebno ustrezno prilagoditi.

4.6 Nosečnost in dojenje

Metildigoksin prehaja skozi posteljico in se izloča z materinim mlekom. Uporaba metildigoksina med nosečnostjo in dojenjem se zaradi možnosti škodljivega delovanja na plod in dojenčka ne priporoča. Metildigoksin se lahko med nosečnostjo in dojenjem uporablja le, če so pričakovane koristi za mater večje od morebitnega tveganja za plod ali dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lanitop nima vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki metildigoksina se običajno pojavijo zaradi majhne meje med terapevtskimi in toksičnimi odmerki. Zaradi tega so lahko nekateri neželeni učinki tudi znaki prevelikega odmerjanja.

Najpomembnejši neželeni učinki, povezani z uporabo metildigoksina, so srčne bolezni (glejte spodaj).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Neznana pogostnost: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (koprivnica in škrlatinki podobne kožne spremembe z izrazito eozinofilijo, eritem)

Psihiatrične motnje:

Neznana pogostnost: apatija, duševne motnje (nočne more, nemir, zmedenost), depresija, halucinacije in psihoze

Bolezni živčevja:

Neznana pogostnost: glavobol, slabotnost, vrtoglavica, zaspanost, nespečnost, afazije

Očesne bolezni:

Neznana pogostnost: motnje vida (zamegljen vid, spremembe v zaznavanju barv)

Srčne bolezni:

Neznana pogostnost: prekatne motnje srčnega ritma, prehodni prekatni utripi, prekatna tahikardija, nadprekatna tahikardija, atrijska tahikardija z blokom, sinusna bradikardija, sinoatrijski blok, AV-blok

Bolezni prebavil:

Neznana pogostnost: neješčnost, slabost (pojav slabosti je potrebno upoštevati kot morebiten zgodnji znak prevelikega odmerjanja), bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, mezenterični infarkt.

Bolezni sečil:

Neznana pogostnost: okvara ledvic

Motnje reprodukcije in dojk:

Neznana pogostnost: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Neznana pogostnost: šibkost, splošno slabo počutje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtsko območje metildigoksina je ozko. Znaki zastrupitve so pogostejši, kadar je serumska vrednost večja od 2 ng/ml (2,5 nmol/l).

Simptomi

Po prevelikem odmerku metildigoksina se lahko pojavijo srčni in gastrointestinalni simptomi ter simptomi osrednjega živčevja, ki so odvisni od bolnika in za katere je znano, da so povezani s kardiotoničnimi glikozidi. Tipičnega zaporedja pri pojavljanju simptomov ni. Srčni in nesrčni simptomi se lahko pojavijo sočasno ali drug za drugim, pri čemer pa je potrebno srčne simptome jemati veliko bolj resno.

Smrtna zastrupitev s kardiotoničnimi glikozidi je po pravilu posledica kardiotoksičnega delovanja glikozidov.

Najpomembnejši so srčni simptomi: poslabšanje dekompenzacije in vse znane motnje srčnega ritma, med katerimi so prezgodnji prekatni utripi, najpogostejše kot bigeminus ali trigeminus. Pojavijo se lahko tudi bradikardija, AV-disociacija, pospešen sinusni ritem, atrijska tahikardija z blokom, plapolanje in migetanje preddvorov ter asistola. Drugi možni znaki so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, driska ali zaprtje, glavobol, nespečnost, zmedenost, vrtoglavica in motnje vida. Kako huda je zastrupitev, je odvisno od količine uporabljenih glikozidov ter tkivne in znotrajcelične koncentracije kalija.

Pri akutnem prevelikem odmerjanju se lahko pojavi hiperkaliemija, medtem ko je hipokaliemija pogosto povezana s kroničnim prevelikim odmerjanjem. Toksični učinki se lahko krepijo še do 12 ur po akutnem prevelikem odmerjanju.

Zdravljenje

Najkasneje v 4 urah po zaužitju prevelikega odmerka je potrebno izprati želodec in aplicirati aktivno oglje. Če se pojavi hipokaliemija, je treba kalij nadomestiti (razen v primeru srčnega bloka). Popraviti je treba tudi moteno ravnovesje preostalih elektrolitov in hipoksemijo ter po potrebi uporabiti antiaritmik. Metildigoksin damo lahko bolniku šele takrat, ko ni več znakov zastrupitve. V primeru smrtno nevarne zastrupitve se uporabljajo specifična protitelesa za metildigoksin (Fab).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kardiotonični glikozidi, digitalisovi glikozidi.

Oznaka ATC: C01AA08.

Metildigoksin je kardiotonični glikozid. Na srčno mišico deluje pozitivno inotropno. Zvečuje moč in hitrost kontrakcij. To je posledica zaviranja vstopa natrijevih in kalijevih ionov skozi celično membrano srčne mišice (zaradi nastajanja kompleksa z adenozin trifosfatazo). Vstop kalcijevih ionov se zato zveča, prav tako pa tudi sproščanje prostih kalcijevih ionov v celicah srčne mišice. Tako se zveča aktivnost kontraktilnih mišičnih vlaken srca.

Metildigoksin upočasnjuje hitrost prevajanja dražljajev skozi prevodni sistem srca in podaljšuje efektivno refraktarno dobo v AV-vozu (negativno dromotropno delovanje).

Zmanjšuje srčno frekvenco (negativno kronotropno delovanje) in zvečuje vzdražljivost srčne mišice (pozitivno batmotropno delovanje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metildigoksin se po peroralni uporabi hitro absorbira. Njegova biološka uporabnost po zaužitju tablet je 100 %. Plazemska koncentracija je največja 30 minut po zaužitju 0,3 mg metildigoksina in znaša 2 ng/ml. Skladno s tem je pomemben pozitiven inotropni učinek metildigoksina opazen pol ure po zaužitju tablet, največji pa je po štirih urah. Plazemska koncentracija glikozida doseže po peroralni uporabi metildigoksina največjo vrednost hitreje kot po zaužitju digoksina, poleg tega pa je po aplikaciji enakih odmerkov koncentracija po aplikaciji metildigoksina približno dvakrat večja. Razmerje velikosti odmerkov metildigoksina in digoksina, katerih plazemske koncentracije so enake, je 1:1,5. Hrana upočasnjuje hitrost absorpcije, ne vpliva pa na absorbirano količino metildigoksina, zaužitega po jedi.

Porazdelitev

Razporeditveni volumen je velik – približno 10 l/kg. Na serumske beljakovine se ga veže približno 10 do 22 %. Njegove koncentracije so velike v različnih organih in tkivih, posteljici in mleku. Še posebej velike so v srčni mišici.

Biotransformacija

Metildigoksin se presnovi med prvim prehodom skozi jetra. Med demetilacijo se približno 13 % odmerka spremeni v digoksin. Preostali presnovki so bis- in monoglikozidi. Izločajo se v glavnem z blatom.

Izločanje

V sedmih dneh se z urinom izloči 55 % peroralnega odmerka metildigoksina, z blatom pa približno 30 %. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči 31 % odmerka metildigoksina, 50 % se ga izloči v obliki digoksina, 2 % pa v obliki bis- in monoglikozidov. Razpolovna doba izločanja traja dan in pol do dva dni in pol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Vrednosti LD₅₀ po intravenski aplikaciji metildigoksina pri podganah in miših sta bili 4,9 mg/kg oziroma 4,8 mg/kg. Vrednosti LD₅₀ po peroralni aplikaciji so bile 7,8 mg/kg (miši), 8,3 mg/kg (podgane), 2,1 mg/kg (morski prašički) in 5,9 mg/kg (kunci).

Kronična toksičnost

Po 30-dnevni peroralni aplikaciji 187,5 mg/kg/dan so se pri podganah pojavile naslednje vedenjske spremembe: zaspanost (splošna zmanjšana dejavnost), mišična šibkost in smrt. V drugi raziskavi na podganah (287 mg/kg/dan, 13 tednov s prekinitvami) so se pojavile naslednje spremembe: spremembe mase hipofize, maternice in testisov.

Genotoksičnost in kancerogenost

Digoksin, aktivni presnovek metildigoksina, po pregledanih podatkih v literaturi ni mutagen in nikoli ni pokazal kancerogenega delovanja ne pri ljudeh ne pri živalih.

Reprodukтивna toksičnost in vpliv na razvoj

V raziskavi na podganah so brejim samicam peroralno aplicirali metildigoksin (v odmerku je bil 13 mg/kg) od sedemnajstega do dvaindvajsetega dneva brejosti in prvih sedem dni po kotitvi. Opazili so naslednje spremembe: smrt ploda in zmanjšana telesna masa poleženih mladičev.

V raziskavi na kuncih so aplicirali metidigoksin (v odmerku 130 mg/kg) brejim samicam od šestega do osemnajstega dne brejosti. Zabeležili so nekaj smrti plodov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 50 tabletami (2 x 25 tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00873/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 08.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.03.2024