

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Digimerck 0,1 mg/ml - Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,1 mg Digitoxin.

1 Ampulle zu 2,5 ml Injektionslösung enthält 0,25 mg Digitoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung pro Ampulle zu 2,5 ml Injektionslösung: 225 mg Ethanol, 1037,5 mg Propylenglykol, 0,15 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung (pH-Wert 6,3 – 7,5).

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
- bestimmte supraventrikuläre tachykarde Arrhythmien, insbesondere Vorhofflimmern

Digimerck ist nur indiziert, wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht oder eine orale Gabe nicht angezeigt ist.

Digimerck wird angewendet bei allen Altersgruppen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Digimerck ist bevorzugt in Kombination mit Diuretika, ACE - Inhibitoren oder  $\beta$ -Blockern zu geben.

Jeder Patient benötigt seine individuelle Glykosiddosis. Wegen der engen therapeutischen Breite von Digitoxin wird eine sorgfältige Überwachung während der Einstellphase empfohlen.

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

#### Dosierung

##### **Erwachsene (ab 18 Jahren)**

1. Behandlungstag: 1 - 2 Ampullen (entsprechend 0,25 – 0,5 mg Digitoxin/Tag)

2. und 3. Behandlungstag: je 1 Ampulle (entsprechend 0,25 mg Digitoxin/Tag)

ab 4. Behandlungstag: **orale** Langzeittherapie (0,05 mg – 0,1 mg Digitoxin/Tag)

Die Dosisangaben sind Richtwerte und im Einzelfall dem individuellen Glykosidbedarf anzupassen.

Im Allgemeinen werden für die Therapie supraventrikulärer tachykarder Arrhythmien höhere Dosen benötigt als für die Therapie der Herzinsuffizienz.

#### Hinweise zur Dosisanpassung:

Es gibt beträchtliche individuelle Unterschiede in der Glykosidempfindlichkeit.

Ein erhöhter Glykosidbedarf besteht z.B. bei Hyperthyreose.

Eine erhöhte Glykosidempfindlichkeit besteht z.B. bei älteren Patienten, Hypothyreose, Hypoxämie, Myokarditis, akutem Myokardinfarkt, Störungen des Säure-, Basen- und Elektrolytgleichgewichts. Bei diesen Patienten oder Bedingungen werden eine Reduktion der Glykosiddosis und eine sorgfältige Überwachung empfohlen.

Während der letzten Wochen der Schwangerschaft kann der Glykosidbedarf ansteigen. Nach der Geburt ist dagegen häufig eine Dosisreduktion angezeigt.

#### Umstellen von Digoxin auf Digitoxin

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sind bei Umstellung auf Digitoxin besonders engmaschig zu kontrollieren. Bei vorausgegangener Behandlung mit Digoxin und seinen Derivaten oder anderen Herzglykosiden ist vor der Umstellung auf Digimerck eine Behandlungspause von 2 Tagen und bei Patienten mit Niereninsuffizienz (z.B. ältere Patienten) von 3 Tagen oder länger einzuhalten. Danach kann nach obigem Schema verfahren werden. Bei Verdacht auf eine Digitalisvergiftung hängt die Behandlungspause von der klinischen Situation ab.

#### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche benötigen eine höhere Dosis in mg/kg (das 2 bis 3-fache der Erwachsenen-Dosis) für den therapeutischen Bereich.

<b>Alter</b>	<b>Sättigungsdosis Digitoxin (mg/kg KG)</b>	<b>Erhaltungsdosis Digitoxin</b>
Früh- und Neugeborene	0,02	0,002
Säuglinge und Kleinkinder bis 2 Jahre	0,04	0,004
Kinder über 2 Jahre	0,03	0,003

#### **Ältere Patienten (> 60 Jahre)**

Aufgrund einer erhöhten Glykosidempfindlichkeit sind ältere Patienten mit reduzierter Dosis zu behandeln und sorgfältig zu überwachen.

#### **Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sind in der Regel Dosisanpassungen nicht notwendig.

Ein verminderter Glykosidbedarf besteht lediglich bei Patienten mit schwerer kombinierter Leber- und Niereninsuffizienz. Ebenso wird empfohlen, Patienten mit einer sehr eingeschränkten Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) besonders am Beginn einer Therapie sorgfältig zu beobachten und falls notwendig die Dosis zu reduzieren.

#### **Art der Anwendung**

Zur intravenösen Anwendung

Digimerck ist langsam zu injizieren. Eine exakte intravenöse Injektion ist essentiell, da eine paravenöse Anwendung Gewebeerregungen hervorrufen kann.

### **Dauer der Anwendung**

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten ist bei einer Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche zu überprüfen.

Zur Dauertherapie stehen perorale Formen zur Verfügung.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Digitoxin, andere Herzglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- schwere Bradykardie
- ventrikuläre Tachykardie oder ventrikuläre Fibrillation
- AV-Block 2. und 3. Grades, pathologische Sinusknotenfunktion (außer bei implantiertem Schrittmacher)
- vorgesehene (elektrische) Kardioversion
- (Verdacht auf) zusätzliche atrioventrikuläre Nervenbahnen (z.B. WPW-Syndrom)
- Karotis-Sinus-Syndrom
- Hypokaliämie
- Hyperkalzämie
- Hypomagnesiämie
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (idiopathische hypertrophische Subaortenstenose)
- thorakales Aortenaneurysma
- gleichzeitige intravenöse Applikation von Kalzium

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine sorgfältige Überwachung des Patienten wird empfohlen:

- bei Bradykardie aufgrund von Störungen der Erregungsbildung und/oder Erregungsleitung; AV Block 1. Grades.
- bei Hyperkaliämie, da es zu einem vermehrten Auftreten einer gestörten Erregungsbildung und/oder Erregungsleitung kommen kann.
- bei älteren Patienten (> 60 Jahre; wegen erhöhter Glykosidempfindlichkeit).
- falls eine verminderte renale Clearance von Digitoxin angenommen werden kann.
- bei Schilddrüsenerkrankungen. (Eine Reduktion der Aufsättigungs- und der Erhaltungsdosis wird bei Patienten mit Hypothyreose empfohlen. Eine Dosissteigerung kann bei Patienten mit einer Hyperthyreose notwendig sein.)
- bei akutem Myokardinfarkt. (Patienten mit akutem Myokardinfarkt haben z.B. oft eine Hypokaliämie und/oder neigen zu Herzrhythmusstörungen)
- bei akuter Myokarditis, Cor pulmonale oder Hypoxämie aufgrund schwerer Pulmonalerkrankungen oder Emphysem, da in diesen Fällen die Empfindlichkeit für Digitalisglykoside erhöht ist.
- bei chronisch konstriktiver Perikarditis.
- bei reiner Mitralstenose mit Lungenödem.
- bei Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsättigungsdosierung nötig sein.

#### Hinweise:

Eine Digitoxinvergiftung manifestiert sich in Arrhythmien, wobei diese Arrhythmien ähnlich denen sein können, für die das Arzneimittel bestimmt ist. Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorhofftachykardie mit variablem AV-Block, da der Rhythmus klinisch identisch zum Vorhofflimmern ist.

Digitoxin kann ST-T Veränderungen im EKG zeigen, ohne dass eine Myokardischämie vorhanden ist.

Die klinische Situation, sowie der Kaliumserumspiegel und die Schilddrüsenfunktion des Patienten müssen in Betracht gezogen werden, bevor eine unerwünschte Wirkung auf die Digitoxinbehandlung zurückgeführt wird.

Andere Glykoside, Spironolacton und dessen Metaboliten als auch Metaboliten von Digitoxin können die radioimmunologische Methode zur quantitativen Bestimmung von Digitoxin störend beeinflussen. Deshalb sind Messwerte, die nicht der klinischen Situation des Patienten entsprechen, mit Vorsicht zu betrachten.

Eine Hypokaliämie sensibilisiert das Myokard für Digitoxin, sogar wenn der Digitoxinserumspiegel in der therapeutischen Breite liegt. Kaliumdefizite können z.B. hervorgerufen werden durch Dialyse, Magenspülung oder Einläufe, Unterernährung, Durchfall, Erbrechen über einen längeren Zeitraum, hohes Alter oder chronische Herzinsuffizienz (z.B. induziert durch Diuretikatherapie).

Generell ist eine schnelle Änderung des Kaliumspiegels oder anderer Elektrolyte (z.B. Magnesium, Kalzium) zu vermeiden.

Abhängig von der klinischen Situation wird empfohlen, die Serumelektrolyte regelmäßig zu kontrollieren.

#### Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 11 Vol % Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 450 mg pro Dosis.

Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden.

Ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

#### Propylenglycol

Kann Symptome wie Alkoholgenuss verursachen.

Im Fall einer schnellen intravenösen Digitalistherapie bei Patienten mit Verdacht auf Azidose wird die Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts empfohlen, da Propylenglycol eine Azidose bewirken kann.

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle zu 2,5 ml Injektionslösung, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen können sich durch die Beeinflussung der renalen Sekretion, der Bindung an das Körpergewebe, der Plasmaproteinbindung, der Verteilung, der intestinalen Resorptionskapazität und der Digitoxin-Sensibilität ergeben.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, dass die Möglichkeit einer Interaktion mit jeder zusätzlichen Medikation in Erwägung gezogen wird. Im Zweifelsfall wird eine Kontrolle des Digitoxin-Serum-Spiegels empfohlen.

Die folgenden Arzneimittel steigern die Wirkung von Digitoxin:

Kalzium (darf nicht intravenös verabreicht werden): Steigerung der Digitoxintoxizität

Arzneimittel, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen, wie Diuretika, Laxantien (Abusus), Penicillin G, Amphotericin B, Carbenoxolon, Lakritze, Corticosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze, längere Anwendung von Glukose- und Laevuloseinfusionen: Steigerung der Digitalisintoxikation aufgrund einer arzneimittelinduzierten Hypokaliämie und Hypomagnesiämie  
CYP3A Inhibitoren, wie bestimmte Antibiotika (z.B. Makrolide), bestimmte Pilzmittel (z.B. Itraconazol), Steroide (z.B. Prednisolon, Danazol), bestimmte Antidepressiva (z.B. Fluoxetin), Proteaseinhibitoren (z.B. Indinavir, Ritonavir), Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil, Nifedipin, Diltiazem), oder Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron): Anstieg des Digitoxinspiegels

P-Glykoproteininhibitoren wie bestimmte Antibiotika (z.B. Makrolide, Tetrazykline) oder Chinidin: Anstieg des Digitoxinspiegels

Antibiotika, die auf *Eggerthella lenta* (*Eubacterium lentum*) wirken und die den Digitoxinabbau verhindern: Anstieg des Digitoxinspiegels

Betablocker: Steigerung der bradykardisierenden Wirkung

Periphere Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethoniumchlorid, Pancuronium), Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika (insbesondere Ephedrin), Phosphodiesterasehemmer, einschließlich Methylxanthine (z.B. Theophyllin, Coffein): Begünstigung von Herzrhythmusstörungen

Lithium bei bestehendem SA-Block: erhöhtes Risiko von Überleitungsstörungen

Die folgenden Arzneimittel können die Digitoxinwirkung abschwächen:

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen (z.B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze): Reduktion der positiv inotropen Wirkung von Digitoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen

Aktivkohle, aluminiumhaltige Antazida, Colestyramin, Colestipol, Kaolin-Pektin, einige aufquellende Laxantien: Verminderung der Glykosidabsorption aufgrund der bindenden Wirkung oder beschleunigten Ausscheidung da sie den enterohepatischen Kreislauf unterbrechen.

CYP3A oder P-Glykoprotein Induktoren wie Phenylbutazon, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Spironolacton, Barbiturate: Verminderung des Serumdigitoxinspiegels

#### **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.

Die Erfahrungen mit therapeutischen Digitalisdosen während der Schwangerschaft haben bis jetzt keine Hinweise auf eine Schädigung des Embryos oder Fötus ergeben.

Hinweis zur Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2.

Nach Überdosierung in der Schwangerschaft wurden Symptome einer Überdosierung beim Fötus berichtet.

##### **Stillzeit**

Da Digitoxin in die Muttermilch übergeht, ist zur Vorsicht abzustillen.

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

Digimerck hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen können auch die Symptome einer Überdosierung sein.

Kardiale Nebenwirkungen sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Grundsätzlich kann während der Therapie mit Digimerck jede Form der kardialen Rhythmusstörung auftreten. Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen wird durch das zusätzliche Vorliegen von Elektrolytstörungen (Kalium, Kalzium, Magnesium) begünstigt.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ );

häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

sehr selten ( $< 1/10.000$ ),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: allergische Reaktionen wie urtikarielle oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem, Thrombozytopenie oder Lupus erythematoses. Allergische Reaktionen klingen gewöhnlich nach Beendigung der Digimerck-Therapie ab.

#### **Endokrine Erkrankungen**

Gelegentlich: Gynäkomastie (bildet sich nach Beendigung der Digimerck-Therapie i.d.R. wieder zurück)

#### **Psychiatrische Erkrankungen**

Gelegentlich: psychische Veränderungen (wie Alpträume, Agitiertheit, Konfusion), Depressionen, Halluzinationen, Psychosen

Sehr selten: Aphasie, Schwäche, Apathie, Unwohlsein

#### **Augenerkrankungen:**

Gelegentlich: Veränderungen im Farbsehen (Gelbsehen, Grünsehen) auch unter der therapeutischen Dosis

#### **Herzkrankungen:**

Häufig: jede Form der kardialen Arrhythmien, besonders ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie (Bigeminie/ Trigeminie), atriale Tachykardie (nach sehr hoher Dosis), AV-Block I. bis III. Grades, gestörte Pulsfrequenz (z.B. Bradykardie)

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Häufig: Appetitlosigkeit, Übelkeit (sollte als erstes Anzeichen einer Überdosierung gesehen werden), Erbrechen, abdominelle Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen), Durchfälle

Sehr selten: Mesenterialinfarkt

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Muskelschwäche

#### **Allgemeine Erkrankungen:**

Häufig: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel

### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
AT-1200 Wien  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome einer Überdosierung**

Einer Überdosierung mit Digitalisglykosiden können kardiale, gastrointestinale und zentralnervöse Nebenwirkungen folgen, welche von Patient zu Patient unterschiedlich sein können (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Eine typische Reihenfolge 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.

Eine Glykosidintoxikation mit letalem Ausgang ist die Folge von kardiotoxischen Wirkungen der Glykoside.

Das Auftreten kardialer Arrhythmien ist bei digitalisierten Patienten immer auf die Digitoxintherapie zurückzuführen, so lange das Gegenteil nicht durch ein Absetzen oder eine Serumspiegelbestimmung geprüft wurde.

Bei akuter Überdosierung kann eine Hyperkaliämie auftreten, während eine chronische Überdosierung oft mit einer Hypokaliämie assoziiert ist. Die toxischen Effekte können sich bis zu 12 Stunden nach einer akuten Überdosierung verschlimmern.

### **Therapie bei Überdosierung**

Im Fall einer Überdosierung muss die Therapie mit Digimerck sofort abgesetzt werden. Die Folge und Art der therapeutischen Maßnahmen sind abhängig von der Schwere der Vergiftung und sollen auf die Symptome gerichtet sein:

Im Fall einer **leichten Digitoxinintoxikation** sind das Absetzen von Digimerck und eine sorgfältige Überwachung des Patienten ausreichend. Alle Bedingungen, die die Digitalistoleranz herabsetzen oder beeinträchtigen, sind zu vermeiden (z.B. gestörtes Elektrolyt- und/oder Säure-Basen-Gleichgewicht).

### **Bedrohliche, Digitalis-induzierte kardiale Arrhythmien**

EKG-Monitoring in einer Intensivstation kann notwendig sein. Eine engmaschige Kontrolle von Kalium- und Digitoxin-Serum-Spiegel wird empfohlen.

Die folgenden Maßnahmen abhängig von der klinischen Situation sind einzuleiten:

- Hypokaliämie:  
Erhöhung des Kaliumserumspiegels auf hohe Normalwerte (1-2 g Kalium 4 x pro Tag oral oder max. 20 mval/Stunde) per Infusion, unter EKG Kontrolle und Prüfung der Nierenfunktion. Bei retrograder AV-Blockierung (ohne bereits implantiertem Schrittmacher) ist die Gabe von Kalium kontraindiziert.

- Komplexe ventrikuläre Arrhythmien:  
Gabe von Phenytoin [initial 125 - 250 mg langsam (über ca. 10 min) i.v. dann Therapie oral fortsetzen] oder Lidocain [initial 50 - 100 mg i.v. (als Bolus) dann Infusion von 1-2 mg/min].
- Bradykarde Herzrhythmusstörungen:  
Parasympatholytika (z.B. Atropin 0,5 bis 1,0 mg s.c. evtl. 2 - 3mal täglich, Ipratropiumbromid), falls notwendig eine passagere transvenöse Schrittmachersonde.

Jedes mögliche Magnesiumdefizit ist auszugleichen.

### **Lebensbedrohliche Intoxikationen**

Wenn sehr hohe Dosen eingenommen wurden, sind Maßnahmen einer primären Entgiftung angezeigt.

Bei akuter Intoxikation (max. 1 Stunde zurückliegend) soll eine Magenspülung vorgenommen werden und anschließend Aktivkohle, Colestyramin (4 mal 8g / 24 Stunden) oder Colestipol eingenommen werden.

Der Goldstandard bei einer schweren Digitoxin-Intoxikation ist die Behandlung mit einem spezifischen Digitalis-Antikörper-Fragment (Digitalis-Antidot), welches die freien Glykoside bindet und einen inaktiven Antikörperglykosidkomplex im extrazellulären Raum bildet, der dann über die Nieren ausgeschieden wird. Vor der Anwendung des Digitalis-Antidots ist nach Möglichkeit eine Verträglichkeitstestung durchzuführen.

Abhängig von der verwendeten Bestimmungsmethode, können Digitoxin-Serumspiegel-Bestimmungen nach der Antidotgabe kurzfristig sehr hohe Werte ergeben.

Zu Beginn einer schweren Intoxikation tritt häufig eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie auf, die evtl. die parenterale Zufuhr von hochprozentiger Glukoselösung und Insulin indiziert.

Forcierte Diurese, Peritoneal- und Hämodialyse sind für die Digitoxinelimination unwirksam.

Das im Körper gespeicherte Digitoxin kann vorzugsweise durch selektive Hämoperfusion mit trägergebundenen Digitoxinantikörpern und auch zu einem geringen Ausmaß durch Hämoperfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese reduziert werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: kardiovaskuläres System, Herztherapie, Digitalisglykoside, Digitoxin

ATC-Code: C01AA04

Digitoxin ist ein lang-wirksames Glykosid (Cardenolid), das

1. die Kontraktilität des Myokards steigert (= positiv inotrope Wirkung),
2. die Überleitungszeit verlängert (= negativ dromotrope Wirkung),
3. die Erregbarkeit des Herzens steigert (= positiv bathmotrope Wirkung) und
4. die Herzfrequenz senkt (= negativ chronotrope Wirkung).

Die pharmakodynamische Hauptwirkung von Digitoxin kann bis zu 21 Tage beobachtet werden.

Die biochemische Grundlage der pharmakodynamischen Wirkung der Digitalisglykoside und somit auch des Digitoxins liegt in einer Hemmung der Funktion der Membran-ATPase und dadurch des aktiven Transports von Natrium- und Kaliumionen (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>). Die geänderte Verteilung der Ionen an den Membranen steigert den Einstrom von Kalziumionen. Kalzium wird vermehrt im sarkoplasmatischen Retikulum gespeichert. Die somit systolisch vermehrte Freisetzung von Kalzium

bewirkt eine Zunahme der Kontraktionskraft.

Dementsprechend kann die Wirkung von Digitoxin durch niedrige extrazelluläre Kaliumkonzentrationen gesteigert werden. Demgegenüber verursacht eine Hypokalzämie die gegensätzliche Wirkung. Die Hemmung des Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - Austausches resultiert in einer verminderten Impulsleitung im Vorhof und im AV-Knoten und einer Sensibilisierung der Karotis-Sinus-Nervenfasern.

Am insuffizienten und dilatierten Herzen erhöht die positiv inotrope Wirkung des Digitoxins die Fähigkeit des Herzens, bei einem gegebenen Füllungsdruck die benötigte Schlagarbeit zu leisten. Dies führt zu einer besseren Entleerung des Ventrikels mit Abnahme des Kammervolumens, d.h. der Herzgröße. Es kommt zu einer Zunahme des Schlagvolumens und einer Verbesserung der Auswurfleistung bei insgesamt vermindertem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Die Gewebsperfusion wird gesteigert, es kommt zur Rückbildung der Dekompensationszeichen und der venösen Stauung, Induktion der Diurese, Verkleinerung des Herzens und reflektorisch zu einem Absinken der Herzfrequenz.

Bei supraventrikulären tachykarden Arrhythmien übt Digitoxin eine Schutzwirkung auf die Kammerrhythmik aus, indem es die funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens verlängert.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Die Bioverfügbarkeit von Digitoxin nach oraler Gabe beträgt 98 bis 100 %.

### **Verteilung**

Die Plasmaproteinbindung von Digitoxin beträgt 90 bis 97 %. Der Anteil der freien Digitoxinfraktion im Plasma beträgt bei Dauerbehandlung Nierengesunder etwa 0,8 ng/ml.

Verteilungsvolumen von Digitoxin variiert interindividuell von 0,4 bis 1 l/kg KG.  
Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf.

### **Biotransformation**

Über 2 % des gesamten Digitoxins wird in der Leber zu Digoxin hydroxyliert. Der Hauptanteil wird nach schrittweiser Spaltung der Digitoxosen zu Digitoxingenin epimerisiert und anschließend chemisch modifiziert.

### **Elimination**

Bei Patienten mit normaler Leber - und Nierenfunktion wird 60 % des Digitoxins über die Nieren - 50% davon als konjugierte Metaboliten - und 40 % über den Stuhl ausgeschieden. Die Zerfallsrate beträgt 7-10% pro Tag. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Serum beträgt im Mittel 7 – 8 Tage.

Bei gestörter Nierenfunktion wird die reduzierte renale Elimination von Digitoxin durch vermehrte Metabolisierung und fäkale Elimination kompensiert. Bei Patienten mit kombinierter Nieren- und Leberinsuffizienz ist dagegen mit erhöhten Digitoxinplasmaspiegeln zu rechnen.

Digitoxin kann durch Dialyse nur zu einem geringen Teil eliminiert werden, da der Großteil an Plasmaproteine gebunden ist.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es gibt keine Daten zur chronischen Toxizität aus Tierstudien mit Digitoxin. Publierte Daten nach wiederholter Gabe von Digoxin zeigen, dass beim Menschen dieselben kardialen und extrakardialen Nebenwirkungen auftreten.

### **Mutagenes und tumor erzeugendes Potential**

In vitro Studien zum mutagenen Potential zeigten negative Resultate. Studien zum kanzerogenen Potential sind nicht verfügbar.

### **Reproduktionstoxizität**

Studien an Ratten und Kaninchen mit Metildigoxin zeigten keine teratogenen Auswirkungen. Ob Digitoxin die Fertilität beeinflusst ist nicht bekannt. Digitoxin passiert die Plazenta. Konzentrationen im Fötus wurden nicht untersucht. Es gibt aber Anzeichen, dass Digitalisglykoside die Plazentaschranke im Verlaufe der Schwangerschaft vermehrt passieren.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol (96 %)  
Propylenglykol  
Natriumacetat-trihydrat  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre  
Nur zur einmaligen Entnahme.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

One-Point-Cut Ampulle aus farblosem Röhrglas, Glastyp 1

Packungsgröße:  
10 x 2,5 ml Injektionslösung

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Gesellschaft mbH,  
Rechte Wienzeile 225 / Tür 501  
1120 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 138304

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.04.2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.05.2023

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2024

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.