Digimerck 0,25 mg-Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu 1 ml enthält in wässriger Lösung 0,25 mg Digitoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 90 mg Ethanol, 415 mg Propylenglykol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung (pH Wert 6.3 – 7)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion),
– bestimmte supraventrikuläre tachykarde Arrhythmien insbesondere Vorhofflimmern

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Anwendung von Digimerck 0,25 mg sollte nur erfolgen, wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht oder eine orale Gabe nicht angezeigt ist.

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.

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.

Ein erhöhter Glykosidbedarf besteht bei supraventrikulären tachykarden Arrhythmien und bei Hyperthyreose, ein verminderter Glykosidbedarf bei Hypothyreose oder hypersensitivem Karotis-Sinus-Syndrom.

Digitoxin soll bevorzugt in Kombination mit Diuretika, ACE Inhibitoren oder ß-Blockern gegeben werden.

Umstellen von Digoxin auf Digitoxin

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf Digitoxin besonders engmaschig kontrolliert werden. 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. älteren Patienten) von 3 Tagen oder länger einzuhalten. Danach kann nach obigem Schema verfahren werden. Bei Verdacht auf Digitalisvergiftung hängt die Behandlungspause von der klinischen Situation ab.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion.

Digimerck sollte langsam injiziert werden. Eine exakte intravenöse Injektion ist essentiell, da eine paravenöse Anwendung Gewebeirritationen hervorrufen kann.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden.

Zur Dauertherapie stehen perorale Formen zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche

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

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

Ältere Patienten

In der Regel wird empfohlen, bei Patienten >60 Jahre (und bei stark untergewichtigen Patienten <60 Jahre), die Therapie mit 3x 0,07 mg pro Tag zu beginnen (1. bis 3. Tag): Ab dem 4. Tag wird die Erhaltungstherapie mit 0,07 mg pro Tag fortgeführt.

Bei Patienten <60 Jahre (und bei stark muskulösen Patienten >60 Jahre), wird die Therapie mit 3x 0,1 mg pro Tag begonnen (1. bis 3. Tag) und ab dem 4. Tag mit 0,1 mg pro Tag fortgeführt.

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.

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 hypertropische 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.
- chronisch konstriktive Perikarditis
- reine Mitralstenose mit Lungenödem
- bei Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsättigungsdosierung nötig sein.

Hinweise:

Es gibt beträchtliche individuelle Unterschiede in der Glykosidempfindlichkeit.

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

Eine Digitoxinvergiftung manifestiert sich in Arrhythmien, wobei diese Arrhythmien ähnlich denen sein können, für die das Arzneimittel bestimmt ist. Besondere Vorsicht ist geboten bei Vorhoftachykardie 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 sollten Messwerte, die nicht der klinischen Situation des Patienten entsprechen, mit Vorsicht betrachtet werden.

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 sollte eine schnelle Änderung des Kaliumspiegels oder anderer Elektrolyte (z.B. Magnesium,

Kalzium) vermieden werden.
Abhängig von der klinischen Situation wird empfohlen, die Serumelektrolyte regelmäßig zu kontrollieren.
Im Fall einer schnellen intravenösen Digitalistherapie bei Patienten mit Verdacht auf Azidose wird die Kontrolle des Säure-Basen-Gleichgewichts empfohlen, da Glykol eine Azidose bewirken kann.
Dieses Arzneimittel enthält 11 Vol % Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 180 mg pro Dosis. Gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden. Dies ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

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 Vorsichtmaßnahme 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 E. lentum wirken und die den Digitoxinabbau verhindern: Anstieg des Digitoxinspiegels.
Betablocker: Steigerung der bradykardisierenden Wirkung.
Periphere Muskelrelaxantien (zB. 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. Man sollte deshalb Digimerck zwei Stunden vor der Einnahme dieser Arzneimittel einnehmen.
CYP3A oder P-Glykoprotein Induktoren wie Phenylbutazon, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Spironolacton, Barbiturate: Verminderung des Serumdigitoxinspiegel.

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.
Während der letzten Wochen der Schwangerschaft kann der Glykosidbedarf ansteigen.
Nach der Geburt ist dagegen häufig eine Dosisreduktion angezeigt.
Nach Überdosierung in der Schwangerschaft wurden Symptome einer Überdosierung beim Fötus berichtet.

Stillzeit

Da Digitoxin in die Muttermilch übergeht, sollte zur Vorsicht abgestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können die Symptome einer Überdosierung sein.
Kardiale Nebenwirkungen sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Grundsätzlich kann während der Therapie von 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 (≥1/10);
Häufig (≥1/100, <1/10);
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100),
Selten (≥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 erythematodes. Allergische Reaktionen klingen gewöhnlich nach Beendigung der Digimerck-Therapie ab.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Gynäkomastie (bildet sich nach Beendigung der Digimerck-Therapie 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.

Herzerkrankungen:

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 Knochenerkrankungen

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 sollte bei digitalisierten Patienten immer auf die Digitoxintherapie zurückgeführt werden, 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, sollten vermieden werden (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 sollten eingeleitet werden:

- Hypokaliämie:
  Erhöhung des Kaliumserumspiegel auf hohe Normalwerte (1 – 2 g Kalium 4x 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 bis 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 sollte nach Möglichkeit eine Verträglichkeitstestung durchgeführt werden.

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: Digitalisglykoside.

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+/K+). 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 Hyperkaliämie die gegensätzliche Wirkung. Die Hemmung des Na+/K+-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. Publizierte Daten nach wiederholter Gabe von Digoxin zeigen, dass beim Menschen dieselben kardialen und extrakardialen Nebenwirkungen auftreten.
Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
In vitro Studien zum mutagenen Potential zeigen negative Resultate. Studien zum kanzerogenen Potential sind nicht verfügbar.
Reproduktionstoxizität
Studien an Ratten und Kaninchen mit Metildigoxin zeigen 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

90 mg Ethanol (96%)
415 mg Propylenglykol
0,35 mg Natriumacetat-trihydrat
506,4 mg Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farbloses Röhrenglas, Glastyp 1, Typ Fiolax.
Packungsgröße: 5 x 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Merck GmbH
Zimbagasse 5
1147 Wien

8. Zulassungsnummer

6.805

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. September 1952 / 27. Oktober 2006

10. Stand der Information

Mai 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.