

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Digitoxin-Philo, 0,25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,25 mg Digitoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 18 Vol.-% Alkohol. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare farblose Injektionslösung zur intravenösen Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- Paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Die parenterale Applikation sollte nur erfolgen, wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht oder eine orale Gabe nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wegen der geringen therapeutischen Breite von Digitoxin ist eine sorgfältig überwachte Einstellung auf die individuelle therapeutische Dosis notwendig.

Die Höhe der individuellen Dosierung hängt vom Glykosidbedarf sowie von der Eliminationsgeschwindigkeit ab.

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Häufig ist eine tägliche Erhaltungsdosis von 0,05–0,1 mg Digitoxin ausreichend, um effektive Serum-Digitoxin-Konzentrationen zu erreichen. Eine tägliche Erhaltungsdosis von 1 µg (= 0,001 mg) Digitoxin/kg Körpergewicht ist in der Regel ausreichend, um therapeutische Serum-Digitoxin-Konzentrationen zu erreichen.

Patienten mit einigen besonderen Krankheitsbildern müssen mit reduzierter Glykosiddosierung und unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Im Allgemeinen wird in Abhängigkeit vom Glykosidbedarf in der Praxis mit einer mittelschnellen Sättigungsbehandlung begonnen. Dafür werden bei Erwachsenen drei Tage lang 0,15–0,3 mg Digitoxin gegeben. Ab dem 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung mit 0,05–0,1 mg Digitoxin.

Folgende Empfehlungen können als Anhaltspunkte für die Einleitung der Behandlung (Aufsättigung) und Dauertherapie dienen:

Die intravenöse Anwendung von Digitoxin-Philo sollte nur erfolgen, wenn ein schneller Wirkungseintritt erwünscht oder eine orale Gabe nicht angezeigt ist.

Zur initialen Aufsättigung kann Digitoxin bei Erwachsenen wie folgt intravenös injiziert werden:

Im Allgemeinen wird mit einer mittelschnellen Sättigungsbehandlung begonnen:

1. Tag:

z. B. 1- bis 2-mal täglich 1 Ampulle Digitoxin-Philo (entsprechend 0,25–0,5 mg Digitoxin/Tag)

2. und 3. Tag:

z. B. 1-mal täglich 1 Ampulle Digitoxin-Philo (entsprechend 0,25 mg Digitoxin/Tag)

Ab 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung intravenös oder oral.

z. B. 1-mal täglich 0,2–0,4 ml Digitoxin-Philo (entsprechend 0,05–0,1 mg Digitoxin/Tag)

Der Rest der angebrochenen Ampulle ist zu verwerfen.

Sollte eine schnelle Sättigungsbehandlung erforderlich sein, können gegeben werden:

1. Tag:

z. B. 2- bis 3-mal täglich 1 Ampulle Digitoxin-Philo (entsprechend 0,5–0,75 mg Digitoxin/Tag)

2. und 3. Tag:

z. B. 1-mal täglich 1 Ampulle Digitoxin-Philo (entsprechend 0,25 mg Digitoxin/Tag)

Ab 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung intravenös oder oral.

z. B. 1-mal täglich 0,2–0,4 ml Digitoxin-Philo (entsprechend 0,05–0,1 mg Digitoxin/Tag)

Der Rest der angebrochenen Ampulle ist zu verwerfen.

In der Pädiatrie wird als anfängliche Sättigungsdosis insgesamt etwa das Zehnfache der täglichen Erhaltungsdosis verabreicht:

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

Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei gleichzeitig bestehender schwerer Leber- und Niereninsuffizienz kann der Digitoxinbedarf vermindert sein.

Auch wird empfohlen, den Digitoxinbedarf bei Patienten mit sehr schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 10 ml/min) insbesondere zu Beginn der Therapie zu überprüfen und ggf. die Dosierung zu vermindern.

Umstellung von Digoxin auf Digitoxin

Eine vorausgegangene Behandlung mit anderen Herzglykosiden ist bei der Digitoxin-Philo-Dosierung zu berücksichtigen. Bei vorausgegangenen Gaben von Digoxin und seinen Derivaten oder anderen Herzglykosiden ist bei der Umstellung auf Digitoxin-

Philo bei Nierengesunden eine Behandlungspause von 2 Tagen bzw. bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion (z. B. älteren Patienten) eine Behandlungspause von 3 Tagen oder länger einzuhalten. Bei Verdacht auf Digitalisintoxikation richtet sich die Behandlungspause nach dem klinischen Bild.

Art und Dauer der Anwendung

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf Digitoxin 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.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Digitoxin-Philo Injektionslösung wird langsam streng intravenös injiziert.

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

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

Überwachung der Serumspiegel

Die therapeutische Breite der Herzglykoside ist gering. Eine Dosis, die um ca. 60 % über der therapeutischen Dosis liegt, löst mit größter Wahrscheinlichkeit Intoxikationen aus.

Digitoxin-Serum-Spiegel können mittels Radioimmunoassay bestimmt werden. Die Blutentnahme sollte vor der täglichen Gabe erfolgen. Die therapeutischen Serumkonzentrationen im steady state liegen in der Regel zwischen 10 und 30 ng/ml; höhere Werte insbesondere über 35 ng/ml können mit toxischen Erscheinungen einhergehen.

Andere Glykoside, Spironolacton und dessen Metabolite sowie die Metaboliten von Digitoxin können mit den Radioimmunoassays interferieren. Daher sollten Messwerte, die mit dem klinischen Zustand des Patienten nicht im Einklang stehen, mit Vorsicht interpretiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere herzwirksame Glykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- Kammerachytkardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologischer Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- vorgesehene elektrische Kardioversion
- akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche
- Carotissinussyndrom
- Hypokaliämie

- Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie
- hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion (idiopathische hypertrophe Subaortenstenose)
- thorakales Aortenaneurysma
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Calciumsalzen (siehe Abschnitt 4.5)

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 Digitoxin vermindert ist (siehe auch Dosierung, Abschnitt 4.2)
- Schilddrüsenerkrankungen (bei einer Hypothyreose sollten Aufsatigungs- und Erhaltungsdosis verringert werden. Bei einer Hyperthyreose kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein)
- akutem Myokardinfarkt (Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind z. B. häufig hypokaliämisch und/oder neigen zu Herzrhythmusstörungen)
- akuter Myokarditis, Cor pulmonale oder Hypoxämie infolge schwerer Atemwegserkrankungen, da eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digitalis-Glykosiden besteht
- Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsatigungsdosierung nötig sein.

Hinweise

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

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

Eine Digitoxin-Toxizität kann sich durch das Auftreten von Arrhythmien äußern, von denen einige solchen Arrhythmien ähneln können, für die das Arzneimittel therapeutisch angezeigt sein könnte. Zum Beispiel ist besondere Vorsicht erforderlich bei Vorhofftachykardie mit wechselndem AV-Block, da der Rhythmus klinisch einem Vorhofflimmern entspricht.

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

Für die Beurteilung, ob ein unerwünschtes Ereignis auf Digitoxin zurückzuführen ist, sollte der klinische Zustand des Patienten zusammen mit den Serum-Kalium-Spiegeln sowie der Schilddrüsenfunktion als wichtigste Faktoren herangezogen werden.

Bei Kaliummangel wird das Myokard für Digitoxin sensibilisiert, obwohl die Digitoxin-Serumkonzentration im therapeutischen Bereich liegen kann. Ein Kaliummangel kann z. B. auftreten durch Dialyse, Absaugen von Magen-Darm-Sekret, Unterernährung, Durchfall, längeres Erbrechen, sowie bei hohem Alter oder bei chronischer Herzinsuffizienz (z. B. infolge von Diuretikatherapie).

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

Kontrollen der Serum-Elektrolyte sollten in regelmäßigen Abständen (in Abhängigkeit vom klinischen Zustand) erfolgen.

Dieses Arzneimittel enthält 18 Vol.-% Alkohol.

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

während eines vorübergehenden Absetzens der Dosierung von Digitoxin könnte daher geeigneter sein.

Bei einer raschen i.v.-Aufsättigung von durch eine Azidose gefährdeten Patienten sollte der Säure-Basen-Haushalt überwacht werden, da Propylenglykol eine Azidose verstärken kann.

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 Digitoxin.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei jeglicher zusätzlicher Therapie die Möglichkeit einer Interaktion berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall sollten die Digitoxin-Serum-Spiegel überprüft werden.

Eine Übersicht von Wechselwirkungen geben die nachstehenden Tabellen.

Wirkungsverstärkung

Calcium (darf nicht i. v. injiziert werden)	Verstärkung der Glykosidtoxizität
Arzneimittel, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z. B. Diuretika (gerade im Hinblick auf Kaliuretika), Laxantien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze	Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie
CYP3A-Inhibitoren, wie bestimmte Antibiotika (z. B. Makrolide), bestimmte Antimykotika (z. B. Itraconazol), Steroidhormone (z. B. Prednison, Danazol), bestimmte Antidepressiva (z. B. Fluoxetin), Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir, Ritonavir), Calciumantagonisten (z. B. Verapamil, Nifedipin, Diltiazem) oder bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron)	Erhöhung der Digitoxinserumkonzentration
β-Blocker	Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung
P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie bestimmte Antibiotika (z. B. Makrolide, Tetrazykline) oder Chinidin	Erhöhung der Digitoxinserumkonzentration
Antibiotika, die den Abbau von Digitoxin durch E. lentum hemmen (dies trifft nur für 10 % der Bevölkerung zu), wie Makrolide, Carbapeneme und β-Lactamantibiotika	Erhöhung der Digitoxinserumkonzentration
Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethoniumchlorid, Pancuronium), Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Theophyllin), Lithium (bei Patienten mit sinuatrialem Block)	Begünstigung von Herzrhythmusstörungen

Wirkungsabschwächung

Kaliumspiegelerhöhende Arzneimittel (z. B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Digitoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Cholestyramin, Colestipol, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxantien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung bzw. Beschleunigung der Elimination durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Arzneimittel, die CYP3A oder P-Glycoprotein induzieren, wie z. B. Phenylbutazon, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Spironolacton, Barbiturate	Erniedrigung der Digitoxinserumkonzentration

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft ist die Patientin besonders sorgfältig zu überwachen und auf eine individuelle, bedarfsgerechte Dosierung zu achten. Bisherige Erfahrungen mit Digitalis-Glykosiden in therapeutischen Dosierungen während der Schwangerschaft haben keine Hinweise auf eine Schädigung des Embryos oder Föten ergeben. Während der letzten Wochen der Schwangerschaft kann der Glykosidbedarf ansteigen.

Nach der Geburt ist dagegen häufig eine Dosisreduzierung angezeigt. Nach Digitalis-Vergiftungen der Mutter wurde auch beim Föten über Intoxikationserscheinungen berichtet.

Digitoxin wird in die Muttermilch abgegeben. Zur Konzentration des Arzneimittels in der Milch liegen keine Untersuchungen vor, daher sollte vorsichtshalber abgestillt werden.

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.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können die Symptome einer Überdosierung sein.

Kardiale Nebenwirkungen werden am häufigsten beobachtet. Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Digitoxin-Philo möglich.

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen wird durch das zusätzliche Vorliegen von Elektrolytstörungen (Kalium, Kalzium, Magnesium) begünstigt.

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Herzerkrankungen	Jede Form von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Extraschläge, die von den Herzkammern ausgehen (Extrasystolen), Kammertachykardien (Bigeminie/Trigeminie = Doppel-/Dreifachschläge). Schnelle Schlagfolge der Vorhöfe (Vorhofftachykardien) (bei sehr hoher Dosierung). Erregungsleitungsstörungen zwischen Herzvorhof und Herzkammer (AV-Block I. – III. Grades), Störungen der Herzschlagfolge (z. B. Verlangsamung der Herzfrequenz [Bradykardie])				
Augenerkrankungen			Veränderung des Farbsehens (Grün-/Gelbbereich) bereits im therapeutischen Bereich		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Appetitlosigkeit, Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden), Erbrechen, Abdominale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen), Durchfall			Gefäßverschluss im Bauchraum (Mesenterialinfarkt)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche		
Endokrine Erkrankungen			Vergrößerung der Brustdrüse beim Mann (Gynäkomastie) (bildet sich nach Absetzen des Präparates i. d. R. wieder zurück)		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen bilden sich nach Absetzen des Präparates in der Regel wieder zurück. Nesselsuchtartige oder scharlachartige Hautausschläge mit Veränderungen im Blutbild (ausgeprägter Eosinophilie), Hautrötung (Erythem); Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder Schmetterlingserythem (Lupus erythematodes)	
Psychiatrische Erkrankungen			Psychische Veränderungen (z. B. Albträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Sinnestäuschungen (Halluzinationen) und Psychosen		Sprachstörungen (Aphasien), Schwäche, Teilnahmslosigkeit (Apathie) und Unwohlsein

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung können, individuell verschieden, die allgemein von Digitalisglykosiden bekannten kardialen, gastrointestinalen und zentralnervösen Nebenwirkungen auftreten. Eine typische Reihenfolge des Auftretens der Symptome gibt es nicht. Extrakardiale und kardiale Symptome können gleichzeitig oder nacheinander vorkommen, wobei die kardialen Zeichen einer Digitalisintoxikation weitaus ernster zu bewerten sind.

Glykosidintoxikationen mit letalem Ausgang sind in der Regel Folge von kardiotoxischen Wirkungen der Glykoside.

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

Bei einer akuten Überdosierung kann eine Hyperkaliämie auftreten, wogegen eine Hypokaliämie häufig mit chronischer Überdosierung assoziiert ist. Die toxischen Wirkungen können bis zu 12 Stunden nach einer akuten Überdosierung noch zunehmen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

Bei nur leichter Digitoxinintoxikation reichen Absetzen von Digitoxin-Philo 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 Digitoxinserumkonzentration sollten engmaschig kontrolliert werden.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation können folgende Maßnahmen ergriffen werden bei:

- Hypokaliämie:
Anheben des Serumkaliumspiegels auf hochnormale Werte (Kontraindikation: retrograde AV-Blockierungen bei nicht vorhandener Schrittmacher-Therapie).
- komplexen ventrikulären Arrhythmien:
Verabreichung von Phenytoin 250 mg i. v. über 10 min, dann Therapie per os fortsetzen oder Lidocain 100 mg i. v. als Bolus, dann Infusion von 2 mg/min.
- bradykarden Herzrhythmusstörungen:
Verabreichung von Parasympatholytika (z. B. Atropin, Ipratropiumbromid), ggf. ist eine passagere transvenöse Schrittmachersonde angezeigt.

Ein eventuell vorhandenes Magnesiumdefizit ist auszugleichen.

Lebensbedrohliche Intoxikationen:

Bei Einnahme extrem hoher Dosen erfolgen Maßnahmen der primären Giftelimination:

Magenspülung, wenn die Einnahme nicht lange zurückliegt, anschließend Aktivkohle, Cholestyramin oder Colestipol.

Therapie der Wahl einer schweren Digitoxinintoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digitalisantikörperfragment (Digitalis-Antidot), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellulärraum bindet, die dann über die Nieren ausgeschieden werden.

Digitoxin-Serumspiegelmessungen können nach Antidotgabe – je nach Bestimmungsmethode – vorübergehend sehr hohe Werte anzeigen.

Im Rahmen schwerer Intoxikationen treten initial häufig bedrohliche Hyperkaliämien auf, zur Therapie dieser Hyperkaliämien ist die intravenöse Infusion hochprozentiger Glukose und Insulin indiziert.

Forcierte Diurese, Peritoneal- und Hämodialyse haben sich als unwirksam zur Digitoxinelimination erwiesen.

Vor allem durch die selektive Hämo-perfusion mit trägergebundenen Digitoxinantikörpern, aber in geringem Umfang auch durch die Hämo-perfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese kann der Körperbestand von Digitoxin vermindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herzwirksames Glykosid aus Digitalis purpurea
ATC-Code: C01AA04

Digitoxin ist ein langwirkendes Glykosid (Cardenolid). Der kardiale Effekt des Digitoxins ist gekennzeichnet durch:

1. eine positiv inotrope Wirkung (gesteigerte Kontraktionskraft und -geschwindigkeit bei verzögerter Relaxationszeit)

2. eine negativ chronotrope Wirkung (Abnahme der Schlagfrequenz)
3. eine negativ dromotrope Wirkung (Verzögerung der Erregungsleitung) und
4. eine positiv bathmotrope Wirkung (gesteigerte Erregbarkeit, besonders im Bereich der Kammermuskulatur)

Die pharmakodynamischen Effekte von Digitoxin sind bis zu 21 Tage beobachtbar.

Die primäre Digitoxin-Wirkung ist die spezifische Hemmung der Adenosinriphosphatase und damit des aktiven Transports von Natrium/Kalium-Ionen (Na^+/K^+). Die veränderte Ionenverteilung an der Membran bewirkt einen vermehrten Einstrom von Calcium-Ionen und damit eine Zunahme an verfügbarem Calcium zum Zeitpunkt der elektromechanischen Kopplung. Die Wirksamkeit von Digitoxin kann daher verstärkt sein, wenn die extrazelluläre Kalium-Konzentration niedrig ist; demgegenüber hat eine Hypokalzämie den umgekehrten Effekt.

Die Hemmung des Na^+/K^+ -Austausches führt zu einer Reduktion der Impulsüberleitungsrate im Vorhof und dem AV-Knoten und einer Sensibilisierung der Karotissinuskerven. Indirekt resultieren Veränderungen der kardialen Kontraktilität auch aus der veränderten venösen Dehnbarkeit, die durch den veränderten vegetativen Tonus und die direkte venöse Wirkung hervorgerufen wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Das Verteilungsvolumen variiert interindividuell zwischen 0,4 und 1 l/kg.

Digitoxin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Etwa 2 % des Gesamtdigitoxins werden in der Leber zu Digoxin hydroxyliert, der größte Teil wird zu Digitoxigenin nach schrittweiser Abspaltung der Digitoxosen epimerisiert und anschließend sulfatiert oder glukuronidiert.

Bei leber- und nierengesunden Patienten werden ca. 60 % über die Nieren, davon die Hälfte als konjugierte Metaboliten, und ca. 40 % im Stuhl ausgeschieden. Die tägliche Abklingquote beträgt 7–10 %. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 7–8 Tage.

Alleinige Störungen der Nierenfunktion haben kaum einen Einfluss auf die Elimination von Digitoxin, da die reduzierte renale Elimination durch vermehrte Metabolisierung und fäkale Elimination kompensiert wird.

Bei Leberinsuffizienz kann, bei gleichzeitiger Leber- und Niereninsuffizienz muss mit erhöhten Digitoxin-Plasmaspiegeln gerechnet werden.

Dialyse eliminiert Digitoxin nur geringfügig, da der größte Teil des Digitoxins an Plasmaproteine gebunden ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

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).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Digitoxin lieferten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes gentoxisches Potential. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential sind nicht bekannt.

d) Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Metildigoxin an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Es ist nicht bekannt, ob Digitoxin die Fertilität beeinflusst. Digitoxin passiert die Plazenta. Zur Konzentration im Feten liegen keine Untersuchungen vor. Es gibt jedoch Anhaltspunkte für einen Anstieg der Plazentapassage von Digitalis-Glycosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
 Propylenglycol
 Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 50 (5 × 10) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Digitoxin-Philo Ampullen sind zur sofortigen Verwendung bestimmt. Angebrochene Ampullen sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000164.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

05.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt