

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Digitoxin AWD 0,07*  
0,07 mg/Tablette

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Digitoxin  
Jede Tablette enthält 0,07 mg Digitoxin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Die einseitige Bruchkerbe dient nicht zum Teilen der Tabletten.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern
- paroxysmales Vorhofflimmern/Vorhofflattern

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

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 0,07–0,1 mg Digitoxin ausreichend, um effektive Digitoxin-Serum-Konzentrationen zu erreichen.

Für die Entscheidung über eine eventuelle Dosiserhöhung kann die Bestimmung der Digitoxin-Serum-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.

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

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

Im Allgemeinen wird in Abhängigkeit vom Glykosidbedarf in der Praxis mit einer mittelschnellen Sättigungsbehandlung begonnen. Dafür wird bei Erwachsenen drei Tage lang 0,2–0,3 mg Digitoxin gegeben. Ab dem 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung mit 0,07–0,1 mg Digitoxin.

Folgende Empfehlungen können als Anhaltspunkte für die Einleitung der Behand-

lung (Aufsättigung) und Dauertherapie dienen:

**a) Bei Patienten über 60 Jahre, außer bei stark Muskulösen, bei denen wie unter b) dosiert wird:**

mittelschnelle Sättigungsbehandlung über 3 Tage:

z. B. 3-mal täglich 1 Tablette *Digitoxin AWD 0,07*

(entsprechend 0,21 mg Digitoxin/Tag).

Erhaltungsbildung ab 4. Tag:

z. B. 1-mal täglich 1 Tablette *Digitoxin AWD 0,07*

(entsprechend 0,07 mg Digitoxin/Tag).

Für höhere Dosierungen (z. B. 0,08 mg, 0,1 mg) sind Darreichungsformen mit geeigneterem Wirkstoffgehalt einzusetzen.

**b) Bei Patienten unter 60 Jahren, außer bei Untergewichtigen, bei denen wie unter a) dosiert wird, empfiehlt sich eine höhere Dosierung:**

z. B. Sättigungsdosis:

3-mal täglich 0,1 mg Digitoxin über 3 Tage.

Erhaltungsdosis:

1-mal täglich 0,1 mg Digitoxin.

Es stehen entsprechende Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

**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 AWD 0,07*-Dosierung zu berücksichtigen. Bei vorangegangenen Gaben von Digoxin und seinen Derivaten oder anderen Herzglykosiden ist bei der Umstellung auf die oben genannte *Digitoxin AWD 0,07*-Form 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.

Bereits mit Herzglykosiden vorbehandelte Patienten sollten bei Umstellung auf Digitoxin besonders engmaschig kontrolliert werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Digitalis-Bedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden.

Die Tabletten sind nicht zur Teilung vorgesehen!

*Digitoxin AWD 0,07* sollte vorzugsweise nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Es ist unbedingt darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen wird.

**Überwachung der Serumspiegel**

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 Metaboliten 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 gegenüber Digitoxin, anderen herzwirksamen Glykosiden oder einem der sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalis-Intoxikation
- Kammertachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologische Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- vorgesehene elektrische Kardioversion
- akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche
- Hypokaliämie
- Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie
- hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion
- thorakales Aortenaneurysma
- gleichzeitige intravenöse Gabe von Kalziumsalzen (siehe Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen)

**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 Abschnitt 4.2 – Dosierung)
- Schilddrüsenerkrankungen (bei einer Hypothyreose sollten Aufsättigungs- 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 Atemwegserkrankung, da eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digitalis-Glykosiden besteht
- Patienten, die in den vorangegangenen 2 Wochen Herzglykoside erhalten haben. Hier kann eine verringerte Aufsättigungsdosierung nötig sein.

**Hinweise:**

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

# Digitoxin AWD 0,07

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. Z. B. 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 Nieren- und Schilddrüsenfunktion als wichtigste Faktoren herangezogen werden.

Bei Kaliummangel wird das Myokard für Digitoxin sensibilisiert, obwohl die Digitoxin-Serum-Konzentration 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 Serum-Kalium-Konzentration oder anderer Elektrolyte (z. B. Magnesium, Calcium) vermieden werden.

Eine Nierenfunktionsstörung ist einer der häufigsten Gründe für die Auslösung einer Digitalis-Intoxikation.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Digitoxin AWD 0,07** nicht einnehmen.

## 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 gibt die nachstehende Tabelle.

## 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
Calciumantagonisten (z. B. Verapamil, Nifedipin, Diltiazem), Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Amiodaron)	Erhöhung der Digitoxin-Serum-Konzentration
β-Blocker	Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung
Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethoniumchlorid, Pancuronium) Reserpin, trizyklische Antidepressiva Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Theophyllin). Lithium (bei Patienten mit sinuatrialem Block)	Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Makrolidantibiotika (u.a. Roxithromycin, Azithromycin)	Roxithromycin kann die Resorption von Digitoxin erhöhen. Ein vergleichbares Phänomen wurde auch für andere Makrolide beschrieben. Patienten, die mit Roxithromycin und Digoxin oder einem anderen Herzglykosid behandelt werden, müssen daher elektrokardiographisch überwacht werden. Ebenfalls sollte die Serumkonzentration der Herzglycoside kontrolliert werden.

## Wirkungsabschwächung

Kaliumspiegel-erhöhende Arzneimittel (z. B. Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Digitoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Colestyramin, Colestipol, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxantien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung – daher <b>Digitoxin AWD 0,07</b> Tabletten 2 Stunden vorher einnehmen – bzw. Beschleunigung der Elimination durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Phenylbutazon, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Spironolacton, Barbiturate	Erniedrigung der Digitoxin-Serum-Konzentration

## 4.6 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 abgestellt 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
sehr selten	(< 1/10 000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:  
Thrombozytopenie.

### Erkrankungen des Immunsystems

Selten:  
Schmetterlingserythem (Lupus erythematoses)

### Endokrine Erkrankungen:

Gelegentlich:  
Vergrößerung der Brustdrüse beim Mann (Gynäkomastie) (bildet sich nach Absetzen von **Digitoxin AWD 0,07** i. d. R. wieder zurück.)

**Psychiatrische Erkrankungen:**

Gelegentlich:

Psychische Veränderungen (z. B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Sinnestäuschungen (Halluzinationen) und Psychosen.

Sehr selten:

Sprachstörungen (Aphasien), Schwäche, Teilnahmslosigkeit (Apathie) und Unwohlsein

**Augenerkrankungen**

Gelegentlich:

Veränderung des Farbsehens (Grün-/Gelb-Bereich) bereits im therapeutischen Bereich.

**Herzerkrankungen**

Sehr häufig:

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]).

**Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

Häufig:

Appetitlosigkeit, Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden), Erbrechen, abdominale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen), Durchfall.

Sehr selten:

Gefäßverschluss im Bauchraum (Mesenterialinfarkt)

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten:

Allergische Reaktionen bilden sich nach Absetzen von **Digitoxin AWD 0,07** in der Regel wieder zurück. Nesselsuchtartige oder scharlachartige Hautausschläge mit Veränderungen im Blutbild (ausgeprägter Eosinophilie), Hautrötung (Erythem);

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich:

Muskelschwäche.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Häufig:

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit

**4.9 Überdosierung****Symptome einer Überdosierung**

Bei Überdosierung können, individuell verschieden, die allgemein von Digitalis-Glykosiden 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 Digitalis-Intoxikation weitaus ernster zu bewerten sind.

Glykosid-Intoxikationen 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.

**Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

Bei Überdosierung muss die Behandlung mit **Digitoxin AWD 0,07** sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:

Bei nur leichter **Digitoxin-Intoxikation** reichen Absetzen von **Digitoxin AWD 0,07** und sorgfältige Überwachung des Patienten aus. Bedingungen, die zu einer Verminderung der Digitalis-Toleranz 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 Digitoxin-Serum-Konzentration sollten engmaschig kontrolliert werden.

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

– **Hypokaliämie:**

Anheben des Serum-Kalium-Spiegels 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, Colestyramin oder Colestipol.

Therapie der Wahl einer schweren Digitoxin-Intoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digitalis-Antikörperfragment (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 Digitoxin-Elimination erwiesen.

Vor allem durch die selektive Hämo-perfusion mit trägergebundenen Digitoxin-Antikörpern, 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: Digitalisglykosid

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 Tagen beobachtbar.

Die primäre Digitoxin-Wirkung ist die spezifische Hemmung der Adenosintriphosphatase und damit des aktiven Transports von Natrium/Kalium-Ionen ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). 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 Hyperkaliämie den umgekehrten Effekt. Die Hemmung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausches führt zu einer Reduktion der Impulsüberleitungsrate im Vorhof und dem AV-Knoten und einer Sensibilisierung der Karotissinusknoten. 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 Bioverfügbarkeit des Digitoxins nach oraler Applikation liegt bei 98–100 %.

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

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

# Digitoxin AWD 0,07

TEVA

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.

## Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ( $C_{ss, max}$ ) ng/ml:	18,7 ± 2,4	18,9 ± 2,7
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{ss, max}$ ) h:	1,6 ± 0,9	1,3 ± 1,2
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{ss, 0-24 h}$ ) ng · h/ml:	334,0 ± 54,0	332,0 ± 34,3

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität

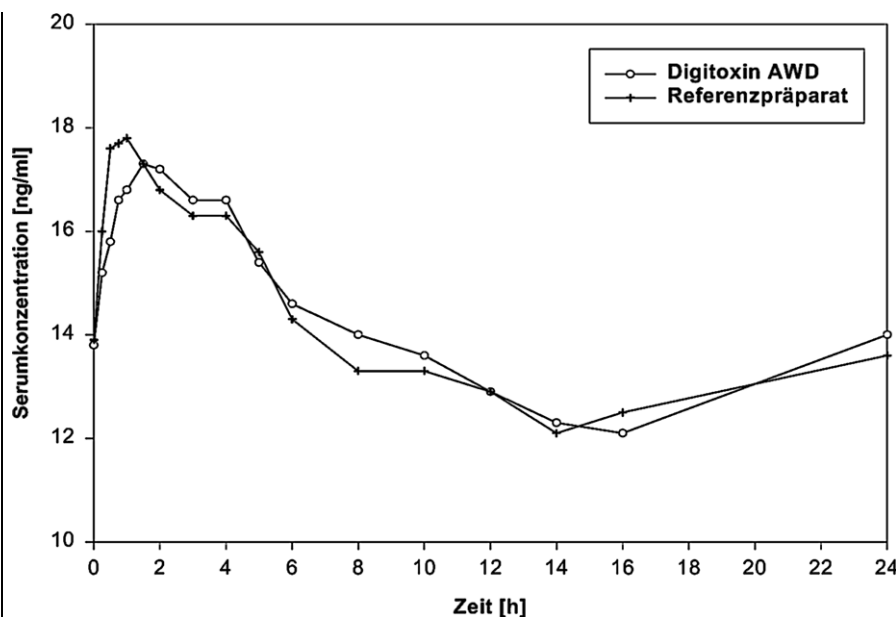
Siehe Abschnitt 4.9 – Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel.

### Chronische Toxizität

Auf Grund erheblicher Speziesunterschiede im pharmakokinetischen Verhalten (Gewebeverteilung, Metabolismus) ist eine Übertragbarkeit tierexperimenteller toxischer Daten auf den Menschen ohne Bedeutung. Bei chronischer Gabe treten dieselben kardialen und extrakardialen Nebenwirkungen wie beim Menschen auf (siehe Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen).

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen auf ein mutagenes und tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.



Mittlere Plasmaspiegelverläufe im steady state nach oraler Gabe von 0,07 mg Digitoxin im Vergleich zum Referenzpräparat

## 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-Glykosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3000655.00.00

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

05.08.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Povidon K 25, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 20 000.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 Tabletten  
100 Tabletten  
500 Tabletten als Klinikpackung (Bündelpackung 10 × 50 Tabletten)

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin