

## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Digimed<sup>®</sup> 0,1 mg  
Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Digitoxin

Die Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Digimed 0,1 mg sind rosa-weiße, runde Tabletten.

#### **Hinweis:**

Die Farbe der Tablette wurde verändert. Die Änderung hat keinen Einfluss auf die Qualität und Wirksamkeit des Präparates.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund 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 Serum-Digitoxin Konzentrationen zu erreichen.

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

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 wird bei Erwachsenen drei Tage lang 0,2 - 0,3 mg Digitoxin gegeben. Ab dem 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbehandlung mit 0,07 - 0,1 mg Digitoxin.

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

a)

Bei Patienten unter 60 Jahren, außer bei Untergewichtigen, bei denen wie unter b) dosiert wird:

Mittelschnelle Sättigungsbehandlung über 3 Tage:

z. B. 3mal tgl. 1 Tablette Digimed 0,1 mg (entsprechend 0,3 mg Digitoxin / Tag)

Erhaltungsbehandlung ab 4. Tag:

z. B. 1mal tgl. 1 Tablette Digimed 0,1 mg (entsprechend 0,1 mg Digitoxin / Tag)

Für niedrigere Dosierungen (z. B. 0,08 mg, 0,07 mg) sind Darreichungsformen mit geeigneterem Wirkstoffgehalt einzusetzen.

b)

Bei Patienten über 60 Jahren (außer bei stark muskulösen) und bei Untergewichtigen, empfiehlt sich eine niedrigere Dosierung:

|       |                  |  |
|-------|------------------|--|
| z. B. | Sättigungsdosis: | 3mal tgl. 0,07 - 0,08 mg Digitoxin<br>über 3 Tage, |
|       | Erhaltungsdosis: | 1mal tgl. 0,07 - 0,08 mg Digitoxin.                |

Es stehen entsprechende Darreichungsformen mit niedrigerem 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 Digimed 0,1 mg-Dosierung zu berücksichtigen. Bei vorangegangenen Gaben von

Digoxin und seinen Derivaten oder anderen Herzglykosiden ist bei der Umstellung auf die obengenannten Digimed 0,1 mg-Formen 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 Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslaßversuche überprüft werden.

Digimed 0,1 mg 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 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

Digimed 0,1 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere herzwirksame Glykoside oder einen der sonstigen Bestandteile
- Verdacht auf Digitalisintoxikation
- Kammertachykardie oder Kammerflimmern
- AV-Block II. oder III. Grades, pathologischer Sinusknotenfunktion (ausgenommen bei Schrittmacher-Therapie)
- vorgesehener elektrischer Kardioversion
- akzessorischen atrioventrikulären Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche

- Hypokaliämie
- Hyperkalziämie, Hypomagnesiämie
- hypertropher Kardiomyopathie mit Obstruktion
- thorakalem Aortenaneurysma
- gleichzeitiger intravenöser Gabe von Kalziumsalzen (s. Wechselwirkungen)

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

- 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 10)
- 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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Digimed 0,1 mg nicht einnehmen.

#### 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. 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-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.

Eine Nierenfunktionsstörung ist einer der häufigsten Gründe für die Auslösung einer Digitalisintoxikation.

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

#### 4.5 Wechselwirkung 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, 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),<br>Antiarrhythmika (z. B. Chinidin,<br>Amiodaron)                         | Erhöhung der<br>Digitoxinserumkonzentration    |
| β-Blocker   | Verstärkung der bradykardisierenden<br>Wirkung |
| Suxamethoniumchlorid, Reserpin,<br>trizyklische Antidepressiva<br>Sympathomimetika,<br>Phosphodiesterasehemmer (z. B.<br>Theophyllin) | Begünstigung von<br>Herzrhythmusstörungen      |

### **Wirkungsabschwächung**

|  |   |
|--|---|
| Kaliumspiegelerhöhende Arzneimittel<br>(z. B. Spironolacton,<br>Kaliumcanrenoat, Amilorid,<br>Triamteren, Kaliumsalze) | Verminderung der positiv inotropen<br>Wirkung von Digoxin und Begünstigung<br>von Herzrhythmusstörungen   |
| Aktivkohle, Cholestyramin, Colestipol,<br>Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-<br>Laxantien                         | Verminderung der Glykosidresorption<br>durch Bindung - daher Digimed 0,1 mg 2<br>Stunden vorher einnehmen - bzw.<br>Beschleunigung der Elimination durch<br>Unterbrechung des enterohepatischen<br>Kreislaufs |
| Phenylbutazon, Phenobarbital,<br>Phenytoin, Rifampicin, Spironolacton,<br>Barbiturate                                  | Erniedrigung der<br>Digitoxinserumkonzentration   |

### 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 abgestillt werden.

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

Digimed 0,1 mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen der Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )  
Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )  
Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )  
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Digimed 0,1 mg möglich.

Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigeminiie folgt. Vorhofftachykardien, die normalerweise eine Indikation für Digitoxin darstellen, können bei exzessiver Dosierung auftreten. Insbesondere Vorhofftachykardien mit AV-Block verschiedenen Grades sind charakteristisch, wobei die Herzfrequenz nicht notwendigerweise hoch sein muss.

Häufig auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Übelkeit (das Auftreten von Übelkeit sollte als frühes Zeichen einer übermäßig hohen Dosierung angesehen werden) und Erbrechen, seltener treten Durchfälle und abdominale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen) auf. In Einzelfällen wurde ein Mesenterialinfarkt beschrieben.

Zentralnervöse Nebenwirkungen umfassen gelegentlich auftretende Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit und selten psychische Veränderungen (z. B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Halluzinationen und Psychosen. In Einzelfällen wurden Aphasien beschrieben. Es wird auch über Schwäche, Apathie und Unwohlsein berichtet.

Auch bereits im Bereich therapeutischer Dosierungen kann es zu einer Veränderung des Farbsehens (Grün-/Gelb-Bereich) kommen.

In seltenen Fällen kann es nach Gabe von Digimed 0,1 mg zu einer Gynäkomastie, zu Muskelschwäche und auch zu allergischen Reaktionen (z. B. urtikariellen oder scharlachartigen Hautausschlägen mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), zu Thrombozytopenie oder Lupus erythematodes kommen.

#### 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 Digimed 0,1 mg sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:

Bei nur leichter Digitoxinintoxikation reichen Absetzen von Digimed 0,1 mg 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 Extrazellularraum 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 Hämoperfusion mit trägergebundenen Digitoxinantikörpern, aber in geringem Umfang auch durch die Hämoperfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese kann der Körperbestand von Digitoxin vermindert werden.

## **5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Digitalisglykoside

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 Hyperkalziämie 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 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 Punkt 4.9 Überdosierung.

#### 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 (s. Punkt 6 Nebenwirkungen).

#### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In vitro- und in vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Digitoxin lieferten keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches 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.

### Sonstige Hinweise

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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
Kartoffelstärke  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Carmellose-Natrium  
Cellulosepulver  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Povidon K 25  
Erythrosin

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminiumfolie und PVC / PVDC Folie.  
Originalpackung mit 50 Tabletten (N2)  
Originalpackung mit 100 Tabletten (N3)  
Unverkäufliches Muster mit 10 Tabletten

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

corax pharma GmbH  
Josef-Dietzgen-Str. 3  
53773 Hennef  
Tel.: 02242-8740-100  
Fax: 02242-8740-199  
Email: corax@coraxpharma.de

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

6544987.00.00

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

19.09.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2010

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig