



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Digimerck® pico 0,05 mg
 Digimerck® minor 0,07 mg
 Digimerck® 0,1 mg Tabletten
 Digimerck® 0,1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Digimerck pico 0,05 mg:

1 Tablette enthält 0,05 mg Digitoxin.
 Sonstige Bestandteile: Enthält Sucrose und Lactose. Siehe Abschnitt 4.4.

Digimerck minor 0,07 mg:

1 Tablette enthält 0,07 mg Digitoxin.
 Sonstige Bestandteile: Enthält Sucrose und Lactose. Siehe Abschnitt 4.4.

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

1 Tablette enthält 0,1 mg Digitoxin.
 Sonstige Bestandteile: Enthält Sucrose und Lactose. Siehe Abschnitt 4.4.

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 0,1 mg Digitoxin.
 1 Ampulle zu 2,5 ml Injektionslösung enthält 0,25 mg Digitoxin.
 Sonstige Bestandteile: Enthält Ethanol. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Digimerck pico 0,05 mg:

weiße, runde Tablette mit Schmuckrille und einseitiger Prägung „EM 13“. Die Tablette ist nur zum Zweck der erleichternden Einnahme zur Teilung vorgesehen.

Digimerck minor 0,07 mg:

weiße, runde Tablette mit Schmuckrille und einseitiger Prägung „EM 14“. Die Tablette ist nur zum Zweck der erleichternden Einnahme zur Teilung vorgesehen.

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

weiße, runde Tablette mit beidseitiger Teilungsrille und einseitiger Prägung „EM 15“. Die Tablette kann halbiert werden.

Ampullen

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung

Klare farblose Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

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.

Unter Dauerbehandlung mit **Digimerck pico 0,05 mg** besteht die Notwendigkeit, wiederholt Bestimmungen der Serum-Digitoxin-Spiegel durchzuführen, um das Erreichen von therapeutisch relevanten Digitoxin-Plasma-Spiegeln zu sichern.

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 0,15–0,3 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:

Orale Gabe

Im Allgemeinen wird in Abhängigkeit vom Glykosidbedarf in der Praxis mit einer mittelschnellen Sättigungsbehandlung über 3 Tage begonnen:

- a) Bei Patienten über 60 Jahre, außer bei stark Muskulösen, bei denen wie unter b) dosiert wird:
 - 1. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck pico 0,05 mg bzw. 1 Tablette Digimerck minor 0,07 mg (entsprechend 0,15–0,21 mg Digitoxin/Tag),
 - 2. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck pico 0,05 mg bzw. 1 Tablette Digimerck minor 0,07 mg (entsprechend 0,15–0,21 mg Digitoxin/Tag),
 - 3. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck pico 0,05 mg bzw. 1 Tablette Digimerck minor 0,07 mg (entsprechend 0,15–0,21 mg Digitoxin/Tag),

ab 4. Tag:
 Erhaltungsbildung mit 1 Tablette Digimerck pico 0,05 mg bzw. 1 Tablette Digimerck minor 0,07 mg täglich.

- b) Bei Patienten unter 60 Jahre, außer bei Untergewichtigen, bei denen wie unter a) dosiert wird, empfiehlt sich eine höhere Dosierung:
 - 1. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck 0,1 mg Tabletten (entsprechend 0,3 mg Digitoxin/Tag),
 - 2. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck 0,1 mg Tabletten (entsprechend 0,3 mg Digitoxin/Tag),
 - 3. Tag:
3mal 1 Tablette Digimerck 0,1 mg Tabletten (entsprechend 0,3 mg Digitoxin/Tag),
 - ab 4. Tag:
Erhaltungsbildung mit 1 Tablette Digimerck 0,1 mg Tabletten täglich.

Intravenöse Anwendung

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

Die intravenöse Anwendung von Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung 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. 1–2mal 2,5 ml Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung (entsprechend 0,25–0,5 mg Digitoxin/Tag),
- 2. und 3. Tag:
z. B. 1mal tgl. 2,5 ml Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung (entsprechend 0,25 mg Digitoxin/Tag).

Der Rest der angebrochenen Ampulle ist zu verwerfen.

Erhaltungsbildung ab dem 4. Tag:
 z. B. 1mal tgl. 0,05–0,1 mg Digitoxin intravenös.

Ab 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung intravenös oder oral.

Sollte eine schnelle Sättigungsbehandlung erforderlich sein, können gegeben werden:

- 1. Tag:
z. B. 2–3mal 2,5 ml Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung (entsprechend 0,5–0,75 mg Digitoxin/Tag),
- 2. und 3. Tag:
z. B. 1mal tgl. 2,5 ml Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung (entsprechend 0,25 mg Digitoxin/Tag).

Der Rest der angebrochenen Ampulle ist zu verwerfen.

Erhaltungsbildung ab dem 4. Tag:
 z. B. 1mal tgl. 0,05–0,1 mg Digitoxin.

Ab 4. Tag erfolgt die Erhaltungsbildung intravenös oder oral.

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 Gabe von Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg/0,1 mg/ml Injektionslösung zu berücksichtigen. Bei vorangegangenen Gaben von Digoxin und seinen Derivaten oder anderen Herzglykosiden ist bei der Umstellung auf Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung 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.

Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten:

Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten sollten 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.

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

Die 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 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

Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten/0,1 mg/ml Injektionslösung dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Digitoxin, anderen herzwirksamen Glykosiden oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten 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
- Carotissinussyndrom
- Hypokaliämie
- Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie
- hypertropher Kardiomyopathie mit Obstruktion (idiopathische hypertrophe Subaortenstenose)
- thorakalem Aortenaneurysma
- gleichzeitiger intravenöser Gabe von Kalziumsalzen (s. 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 Dosierung, Abschnitt 4.2.1).
- 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.

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 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.

Digimerck pico 0,05 mg Digimerck minor 0,07 mg Digimerck 0,1 mg Tabletten:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Galaktosämie oder Lactase-Mangel und Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Digimerck pico 0,05 mg, Digimerck minor 0,07 mg bzw. Digimerck 0,1 mg Tabletten nicht einnehmen.



Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

Enthält 11 Vol.-% (V/V) Ethanol.

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 gibt die nebenstehende Tabellen.

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, daher sollte vorsichtshalber abgestellt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

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, Korticoesteroid, 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
P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie bestimmte Antibiotika (z. B. Makrolide, Tetracykline) oder Chinidin.	Erhöhung der Digitoxinserumkonzentration
Antibiotika, die den Abbau von Digitoxin durch <i>E. lentum</i> hemmen (dies trifft nur für 10 % der Bevölkerung zu), wie Makrolide, Carbapeneme und β-Lactamantibiotika.	Erhöhung der Digitoxinserumkonzentration
β-Blocker	Verstärkung der bradycardisierenden Wirkung
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 – daher Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten 2 Stunden vorher einnehmen – 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

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

Nebenwirkungen können die Symptome einer Überdosierung sein.

Kardiale Nebenwirkungen werden am häufigsten beobachtet. Grundsätzlich ist jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten/0,1 mg/ml Injektionslösung möglich. Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen wird durch das zusätzliche Vorliegen von Elektrolytstörungen (Kalium, Kalzium, Magnesium) begünstigt.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/100)	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, Abdominelle 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 Digimerck-Präparates i. d. R. wieder zurück.)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit			
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen bilden sich nach Absetzen des Digimerck-Präparates in der Regel wieder zurück. Nesselsuchartige oder scharlachartige Hautausschläge mit Veränderungen im Blutbild (ausgeprägte Eosinophilie), Hautrötung (Erythem); Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder Schmetterlingserythem (Lupus erythematodes)	
Psychiatrische Erkrankungen			Psychische Veränderungen (z. B. Alpträume, Agitiertheit, Verwirrtheit) sowie Depressionen, Sinnestäuschungen (Halluzinationen) und Psychosen		Sprachstörungen (Aphasien), Schwäche, Teilnahmslosigkeit (Apathie) und Unwohlsein

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 Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten/0,1 mg/ml Injektionslösung sofort abgebrochen werden. Die Reihenfolge und Art der therapeutischen Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der Intoxikation:

Bei nur leichter Digitoxinintoxikation reichen Absetzen von Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten/0,1 mg/ml Injektionslösung 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: 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 Tagen beobachtbar.

Die primäre Digitoxin-Wirkung ist die spezifische Hemmung der Adenosintriphosphatase 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 Hypokalziämie 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 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

Digimerck pico 0,05 mg/minor 0,07 mg/0,1 mg Tabletten

Die Bioverfügbarkeit von Digitoxin 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.

Digitoxin ist aus Digimerck pico 0,05, Digimerck minor 0,07 und Digimerck 0,1 nahezu vollständig biologisch verfügbar, wie aus Untersuchungen unter Steady-state-Bedingungen (Verlauf der Plasmakonzentrationen über 2 Dosierungsintervalle von je 24 Stunden jeweils nach oraler bzw. intravenöser Applikation radioimmunologisch gemessen) hervorgeht.

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. Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

In vitro-Untersuchungen zum mutagenen Potential verliefen negativ. Untersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

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-Glykosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Digimerck pico 0,05 mg:

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ C) (Ph. Eur.), Hypromellose, Sucrose, Talkum, Maisstärke, Lactose.

Digimerck minor 0,07 mg:

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ C) (Ph. Eur.), Hypromellose, Sucrose, Talkum, Maisstärke, Lactose.

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ C) (Ph. Eur.), Hypromellose, Sucrose, Talkum, Maisstärke, Lactose.

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

1 Ampulle (1 ml) enthält 415 mg Propylenglykol, Natriumacetat, Ethanol, Wasser für Injektionszwecke.

1 Ampulle (2,5 ml) enthält 1037,5 mg Propylenglykol, Natriumacetat, Ethanol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Digimerck pico 0,05 mg, Digimerck minor 0,07 mg, Digimerck 0,1 mg Tabletten:
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Digimerck pico 0,05 mg:

30 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

Digimerck minor 0,07 mg:

30 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 30, 100 und 250 Tabletten

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

30 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

5 Ampullen (1 ml)
10 Ampullen (2,5 ml)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt

E-mail: medizinpartner@merckserono.de

Kostenfreie Service-Nummer:
Tel.: 0800 42 88 373
Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Digimerck pico 0,05 mg:

6105584.01.00

Digimerck minor 0,07 mg:

943.00.00

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

6105584.00.00

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

943.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Digimerck pico 0,05 mg:

20. Mai 2005

Digimerck minor 0,07 mg:

28. Januar 1980/07. Juni 2006

Digimerck 0,1 mg Tabletten:

20. Mai 2005

Digimerck 0,1 mg/ml Injektionslösung:

22. Juni 1983/04. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt