

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Lenoxin® 0,25 mg Tabletten

Lenoxin® mite 0,125 mg Tabletten

Lenoxin® Liquidum

0,05 mg/1 ml Lösung zum Einnehmen für Kinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lenoxin 0,25 mg Tabletten

1 Tablette enthält 0,25 mg Digoxin.

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten

1 Tablette enthält 0,125 mg Digoxin.

Lenoxin Liquidum

1 ml Lösung zum Einnehmen für Kinder enthält 0,050 mg Digoxin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lenoxin 0,25 mg Tabletten

Eine Filmtablette enthält 95,5 mg Lactose.

Lenoxin 0,125 mg Tabletten

Eine Filmtablette enthält 47,8 mg Lactose.

Lenoxin Liquidum

Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Alkohol (Ethanol) pro Milliliter und 52 mg Propylen-glycol pro Milliliter.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Lenoxin 0,25 mg Tabletten

Weißer, runde Tablette mit Bruchrille und Prägung „DO25“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten

Weißer, runde, flache Tablette mit Prägung „DO12“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite

Lenoxin Liquidum

Klare leuchtend gelbe Lösung zum Einnehmen

Lösung zum Einnehmen für Kinder

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Höhe der individuellen Dosierung hängt vom Glykosidbedarf, vom Alter, von der fettfreien Körpermasse und von der Eliminationsgeschwindigkeit ab.

Überwachung:

Digoxin-Serumkonzentrationen werden wie folgt berechnet:

$$\text{ng/ml} \times 1,28 \text{ entsprechend nmol/l}$$

Digoxin-Serumspiegel können mittels Radioimmunoassay bestimmt werden.

Die Blutentnahme sollte 6 Stunden oder mehr nach Einnahme der letzten Digoxin-Dosis erfolgen.

Es gibt keine strengen Richtlinien in Bezug auf den Bereich der Serum-Konzentrationen, der am wirksamsten ist. Verschiedene Post-hoc-Analysen bei Herzinsuffizienzpatienten in der Digitalis-Untersuchungsgruppe ergaben, dass bei niedrigen Digoxin Serum-Konzentrationen (0,5–0,9 ng/ml) die Gabe von Digoxin eine Senkung der Mortalität und Klinikeinweisungen zur Folge hatte. Patienten mit höheren Digoxinspiegeln (> 1 ng/ml) hatten eine höhere Inzidenz von Morbidität und Mortalität, obwohl Digoxin bei diesen Konzentrationen die Anzahl an Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz senkt. Daher kann der optimale Digoxin-Talspiegel bei 0,5 ng/ml (0,64 Nanomol/l) bis 1,0 ng/ml (1,28 Nanomol/l) liegen.

Digoxin-Toxizität wird gemeinhin eher mit Digoxin-Konzentrationen von über 2 ng/ml in Verbindung gebracht. Die Serumkonzentration von Digoxin ist jedoch im klinischen Kontext zu interpretieren. Toxizität kann mit niedrigeren Digoxin-Serumkonzentrationen auftreten. Bei der Entscheidung, ob die Symptome eines Patienten von Digoxin verursacht werden, sind der klinische Status zusammen mit dem Serum-Kaliumspiegel und der Schilddrüsenfunktion wichtige Faktoren (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung).

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

Populationen:

Therapeutisch erwünschte Digoxin-Konzentrationen im Serum liegen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren in der Regel zwischen 0,8 und 2,0 ng/ml.

Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Sie orientiert sich bei Erwachsenen an der so genannten Vollwirkdosis (= Körperbestand in mg) von 0,8 bis 1,5 mg Digoxin und der Erhaltungsdosis, die durch die Abklingquote (Verlust der klinischen Wirkung pro Tag) von 20 bis 25 % bestimmt wird und bei 0,2 bis 0,4 mg Digoxin/Tag liegt.

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

Eine regelmäßige Kontrolle des klinischen Bildes bei gleichzeitigem Monitoring der Serumkonzentration ist zu empfehlen.

Lenoxin Liquidum

Einleitung einer Therapie durch

langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage:
1-mal täglich 4 bis 8 ml Lenoxin Liquidum (entsprechend 0,2 bis 0,4 mg Digoxin/Tag)

mittelschnelle Aufsättigung über 3 Tage:
1-mal täglich 5 bis 10 ml Lenoxin Liquidum (entsprechend 0,25 bis 0,50 mg Digoxin/Tag)

Erhaltungsdosis

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

1-mal täglich 4 bis 8 ml Lenoxin Liquidum (entsprechend 0,2 bis 0,4 mg Digoxin/Tag)

Lenoxin 0,25 mg Tabletten

Einleitung einer Therapie durch

langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage:

1-mal täglich 1 bis 1 ½ Tabletten Lenoxin 0,25 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,375 mg Digoxin/Tag)

mittelschnelle Aufsättigung über 3 Tage:

1-mal täglich 1 bis 2 Tabletten Lenoxin 0,25 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,50 mg Digoxin/Tag)

Erhaltungsdosis

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

1-mal täglich 1 bis 1 ½ Tabletten Lenoxin 0,25 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,375 mg Digoxin/Tag)

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten

Einleitung einer Therapie durch

langsame Aufsättigung über ca. 10 Tage:

1-mal täglich 2 bis 3 Tabletten Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,375 mg Digoxin/Tag)

mittelschnelle Aufsättigung über 3 Tage:

1-mal täglich 2 bis 4 Tabletten Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,50 mg Digoxin/Tag)

Erhaltungsdosis

Patienten bis 65 Jahre ohne Einschränkung der Nierenfunktion:

1-mal täglich 2 bis 3 Tabletten Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten (entsprechend 0,25 bis 0,375 mg Digoxin/Tag)

Lenoxin kann bei Leberinsuffizienz in üblicher Dosierung verabreicht werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) ist die Digoxin-Dosis der renalen Clearance anzupassen.

Die renale Kreatinin-Clearance kann folgendermaßen berechnet werden:

Kreatinin-Clearance =

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}}$$

Es gelten folgende Richtlinien zur Dosisreduktion für Digoxin bei Niereninsuffizienz:

Kreatinin-Clearance	Dosiswahl
über 100 ml/min	normale Erhaltungsdosis
50 bis 100 ml/min	1/2 der normalen Erhaltungsdosis
20 bis 50 ml/min	1/2 bis 1/3 der normalen Erhaltungsdosis
unter 20 ml/min	1/3 der normalen Erhaltungsdosis

Bei stärkerer Ausprägung der Niereninsuffizienz ist eine individuelle Dosisanpassung vorzunehmen.

Alter	Schnellsättigungsdosis (µg/kg KG)	Erhaltungsdosis (µg/kg KG)
Frühgeborene	30	5 bis 10
Neugeborene	40	10
1 bis 12 Monate	40 bis 50	10 bis 15
1 bis 3 Jahre	40	10
4 bis 12 Jahre	25 bis 30	5 bis 10

Hinweis:

Bei älteren Patienten kann es auch ohne nachweisbare Zeichen einer Niereninsuffizienz zu einer Verminderung der Glykosidausscheidung kommen. Die Kreatininkonzentration im Serum muss dabei nicht erhöht sein. Es sollte daher bei älteren Patienten auch bei normalen Serumkreatinin-Werten an eine reduzierte Glykosidausscheidung gedacht und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden. Die Erhaltungsdosis bei älteren Patienten bis 65 Jahren sollte 0,375 mg Digoxin, bei Patienten über 65 Jahre 0,25 mg Digoxin, bei Patienten über 80 Jahre 0,125 mg Digoxin nicht überschreiten.

Neugeborene, Kinder und pädiatrische Populationen bis zum Alter von 12 Jahren

Bei Kindern wird Digoxin nach Körpergewicht dosiert. Eine Schnelldigitalisierung ist besonders bei Säuglingen mit der Gefahr von Intoxikationserscheinungen verbunden und sollte daher nur in Notfällen durchgeführt werden.

Die zur Schnellsättigung notwendige Dosis ist innerhalb von 24 Stunden in 3 Einzeldosen im Verhältnis 1/2 : 1/4 : 1/4 zu geben.

Beim Neugeborenen, insbesondere beim Frühgeborenen, ist die renale Clearance von Digoxin herabgesetzt und eine entsprechend erniedrigte Dosis muss zusätzlich zu den allgemeinen Dosierungshinweisen berücksichtigt werden.

Da bei Früh- und Neugeborenen die erforderlichen Digoxin-Dosen stark schwanken können, sind besonders hier Digoxinspiegelbestimmungen zu empfehlen.

Die angestrebten Plasmaspiegel bei Kindern liegen zwischen 1,5 und 2,5 ng/ml Digoxin.

Dosierungsempfehlungen für die orale Gabe von Digoxin bei Kindern:

Siehe oben stehende Tabelle

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

Dauer der Behandlung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lenoxin und Antacida sollte Lenoxin mindestens 2 Stunden vor dem Antacidum eingenommen werden.

Art der Anwendung

Lenoxin mit 0,125 mg und Lenoxin 0,25 mg Tabletten sollten vorzugsweise nach einer Mahlzeit mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Lenoxin Liquidum wird unverdünnt eingenommen. Der Packung ist eine Dosierpipette beigelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Lenoxin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Digoxin, andere herzwirksame Glykoside oder einen 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),
- akzessorischen atrio-ventrikulären Leitungsbahnen (z. B. WPW-Syndrom) oder Verdacht auf solche,
- Hypokaliämie,
- Hyperkalzämie, Hypomagnesiämie,
- Hypoxie,
- hypertropher Kardiomyopathie mit Obstruktion,
- thorakalem Aortenaneurysma,
- gleichzeitiger intravenöser Gabe von Kalziumsalzen (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.
- Hyperkaliämie, da vermehrt Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen auftreten können.
- älteren Patienten oder wenn anzunehmen ist, dass die renale Clearance von Digoxin vermindert ist (siehe Abschnitt 4.2).
- Schilddrüsenerkrankungen (Bei einer Hypothyreose sollten Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis verringert werden. Bei einer Hyperthyreose kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Im Verlauf der Behandlung von Thyreotoxikose ist die Dosierung zu reduzieren, wenn die Thyreotoxikose unter Kontrolle gerät).
- Malabsorption oder nach operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, wenn Lenoxin oral verabreicht wird (hierbei können höhere Lenoxin-Dosen erforderlich sein).
- einer geplanten elektrischen Kardioversion. Lenoxin soll 24 Stunden vor einer geplanten Kardioversion nicht verabreicht werden. Das Risiko, gefährliche Arrhythmien durch die Kardioversion

auszulösen, ist bei vorliegender Digitalis-toxizität stark erhöht und ist ebenfalls von der Kardioversionsenergie abhängig. In Notfällen, wie z. B. bei Defibrillation, soll die geringste noch wirksame Energie angewendet werden. Eine Defibrillation ist ungeeignet bei von Herzglykosiden hervorgerufenen Arrhythmien.

- AV-Block I. Grades. Die therapeutische Wirkung des Digoxins bei Arrhythmien beruht auf einer teilweisen Blockade der AV-Überleitung. Bei schon vorhandenem teilweise kardialen Block muss bei Digoxin-Gabe mit einer raschen Progression des Blocks gerechnet werden. Bei vollständigem Block kann der Kammerer-satzrhythmus unterdrückt werden.
- akutem Myokardinfarkt (Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind häufig hypokaliämisch und/oder neigen zu Herzrhythmusstörungen und sind wahrscheinlich hämodynamisch instabil). Die Digoxin-Gabe unmittelbar nach einem Herzinfarkt ist nicht kontraindiziert. Jedoch kann unter diesen Bedingungen bei Anwendung von inotropen Arzneimitteln bei einigen Patienten sowohl eine unerwünschte Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs als auch eine Ischämie hervorgerufen werden. Bei einigen retrospektiven Studien wird Digoxin in Verbindung mit einer erhöhten Sterblichkeit gebracht. Die Einschränkungen bei einer eventuell später notwendigen Elektrokardioversion sollten ebenfalls beachtet werden.
- 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 Aufsättigungsdosierung nötig sein.

Hinweise:

Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede der Glykosidempfindlichkeit.

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

Arrhythmien

Eine Digoxin-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.

Unerwünschte Ereignisse

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

Kaliummangel

Bei Kaliummangel wird das Myokard für Digoxin sensibilisiert, obwohl die Digoxin-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 langfristig bestehender Herzinsuffizienz.

Im Allgemeinen sollten schnelle Änderungen der Serum-Kalium-Konzentration oder anderer Elektrolyte (z. B. Magnesium, Kalzium) vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Eine Nierenfunktionsstörung ist der häufigste Grund für die Auslösung einer Digitalisintoxikation.

Kontrolluntersuchungen

Bei Patienten, die Digoxin erhalten, sollten die Serumelektrolyte und die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Konzentration) regelmäßig untersucht werden; die Häufigkeit dieser Untersuchungen sollte vom klinischen Zustand abhängig gemacht werden.

Für die Entscheidung über eine eventuelle Dosiserhöhung kann die Bestimmung der Digoxin-Serumkonzentration 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 Digoxin könnte daher geeigneter sein.

Obgleich viele Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von einer kurzzeitigen Verabreichung von Digoxin profitieren, werden hingegen bei einigen keine konstanten, ausgeprägten oder anhaltenden Verbesserungen der hämodynamischen Parameter erzielt. Es ist daher wichtig, die Reaktion jedes einzelnen Patienten zu beurteilen, wenn Lenoxin in der Langzeittherapie angewendet wird.

Belastungstoleranz

Digoxin verbessert die Belastbarkeit bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Funktionsstörung und normalem Sinusrhythmus, was mit oder ohne Verbesserung hämodynamischer Parameter einhergehen kann. Dennoch ist der Nutzen einer Therapie mit Digoxin bei Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien in Ruhe am größten; weniger groß unter Belastung.

Absetzen von Digoxin

Bei Patienten, die Diuretika und einen ACE-Hemmer oder ein Diuretikum allein erhalten, hat das Absetzen von Digoxin zur klinischen Verschlechterung geführt.

Elektrokardiogramm

Die Anwendung von therapeutischen Digoxin-Dosierungen kann eine Verlängerung des PR-Intervalls und eine Senkung der ST-Strecke im Elektrokardiogramm verursachen. Digoxin kann während des Belastungs-EKGs falsch positive ST-T-Veränderungen im Elektrokardiogramm hervorrufen. Diese elektrophysiologischen Auswirkungen sind bei Digoxin zu erwarten und weisen nicht auf eine Toxizität hin.

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

Kardiale Amyloidose

Eine Behandlung mit Digoxin ist generell zu vermeiden bei Patienten, deren Herzinsuffizienz mit kardialer Amyloidose einhergeht. Wenn jedoch keine alternative Behandlung geeignet ist, kann Digoxin angewendet werden, um die ventrikuläre Frequenz bei Patienten mit kardialer Amyloidose und Vorhofflimmern zu kontrollieren.

Beri-Beri-Herzkrankheit

Patienten mit Beri-Beri-Herzkrankheit sprechen vielleicht nicht adäquat auf Digoxin an, wenn die zugrundeliegende Thiamindefizienz nicht gleichzeitig behandelt wird.

Konstriktive Perikarditis

Digoxin darf nicht bei konstriktiver Perikarditis angewendet werden, es sei denn, es wird gegeben, um die ventrikuläre Frequenz bei Vorhofflimmern zu kontrollieren oder eine systolische Dysfunktion zu verbessern.

Gilt nur für Lenoxin-Tabletten

Lenoxin Tabletten enthalten Lactose.

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Gilt nur für Lenoxin Liquidum

Lenoxin Liquidum enthält Ethanol

Die Menge von 10 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 21 ml Bier oder 9 ml Wein.

Erwachsene

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Jugendliche ab 12 Jahren und Kinder ab 6 Jahren

Eine Dosis von (10 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 17,5 kg würde einer Exposition von 46 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 7,6 mg/100 ml führen kann (siehe Anhang 1 des Berichts EMA/CHMP/43486/2018).

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

Kinder zwischen 1 bis 5 Jahre

Eine Dosis von (10 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Kind von 1 Jahr mit einem Körpergewicht von 8,2 kg würde einer Exposition von 98 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 16,3 mg/100 ml führen kann (siehe Anhang 1 des Berichts EMA/CHMP/43486/2018).

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken und Epileptikern.

Lenoxin Liquidum enthält Propylenglycol

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Lenoxin Liquidum enthält Methyl-4-hydroxybenzoat

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Lenoxin Liquidum enthält Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Lenoxin Liquidum nicht einnehmen..

Lenoxin Liquidum kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Lenoxin Liquidum enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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, P-Glycoproteinaktivität und der Empfindlichkeit gegen Digoxin.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei jeglicher zusätzlichen Therapie die Möglichkeit einer Interaktion berücksichtigt werden. Im Zweifelsfall sollten die Digoxin-Serumspiegel überprüft werden.

Digoxin ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Demnach können Inhibitoren von P-Glykoprotein die Serumkonzentration von Digoxin erhöhen, indem diese die Resorption erhöhen und/oder die renale Clearance herabsetzen. Die Induktion von P-Glykoprotein kann den Plasmaspiegel von Digoxin herabsetzen.

Eine Übersicht von Wechselwirkungen geben die nebenstehenden Tabellen.

Kombinationen, die vermieden werden sollten: siehe Tabelle 1.

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Lenoxin mit Betablockern kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängert sein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Schleifendiuretika oder Hydrochlorothiazid sind die Serum-Elektrolyte und die Nierenfunktion genau zu überwachen.

Sympathomimetische Arzneimittel haben direkte positive chronotropische Wirkungen, die Herzrhythmusstörungen fördern und zudem zu Hypokaliämie führen können, die Herzrhythmusstörungen verursachen oder verschlimmern kann. Gleichzeitige Anwendung von Digoxin und Sympathomimetika können das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Bei Patienten, die Digitalisglykoside einnehmen, können durch Kalzium schwerwiegende Arrhythmien ausgelöst werden, besonders, wenn es schnell i.v. injiziert wird.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist: siehe Tabelle 2.

Die gleichzeitige Einnahme von Digoxin und Sennosiden kann mit einer leichten Erhöhung des Risikos der Digoxintoxizität bei Herzinsuffizienzpatienten einhergehen.

Patienten, die Lenoxin einnehmen, sind empfindlicher gegenüber einer durch Suxamethonium aggravierten Hyperkaliämie.

Die gleichzeitige Gabe von Lapatinib mit oral verabreichtem Digoxin rief eine Erhöhung der AUC von Digoxin hervor. Bei der gleichzeitigen Gabe von Digoxin und Lapatinib ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den zu- und abführenden arteriellen Vaskulärtonus beeinflussen, können auch die glomeruläre Filtration beeinflussen. Angiotensinkonversionsenzym-Inhibitoren (ACEIs) und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs) verringern die von Angiotensin II vermittelte arterielle Vasokonstriktion, während nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) und Cyclooxygenase-2-Enzyminhibitoren (COX-2-Inhibitoren) die durch Prostaglandin vermittelte arterielle Vasodilatation verringern. ARB, ACEI, NSAID und COX-2-Inhibitoren beeinflussten die Digoxin-Pharmakokinetik nicht signifikant bzw. hatten keinen dauerhaften Einfluss auf die PK-Parameter. Diese Medikamente können jedoch die Nierenfunktion bei bestimmten Patienten beeinflussen und so eine sekundäre Erhöhung des Digoxin-Spiegels bewirken.

Kalziumkanalblocker können den Serum-Digoxinspiegel entweder erhöhen oder unverändert lassen. Verapamil, Felodipin und Tiapamil erhöhen den Serum-Digoxinspiegel. Nifedipin und Diltiazem können den Serum-Digoxinspiegel entweder erhöhen oder unverändert lassen, während Isradipin keine Veränderung verursacht. Kalziumkanalblocker sind auch bekannt dafür, dass sie dämpfende Wirkungen auf die sinuatriale und atrioventrikuläre nodale Leitung haben, insbesondere Diltiazem und Verapamil.

Tabelle 1

Kombinationen, die bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung von Digoxin verstärken können:

Kalzium (darf nicht i. v. injiziert werden)	Verstärkung der Glykosidtoxizität
Medikamente, die die Elektrolyt-Homöostase beeinflussen, wie z. B. Diuretika, Laxanzien (Abusus), Benzylpenicillin, Amphotericin B, Carbenoxolon, Kortikosteroide, ACTH, Salicylate, Lithiumsalze	Verstärkung der Glykosidtoxizität durch medikamentös bedingte Hypokaliämie bzw. Hypomagnesiämie
Betablocker	Verstärkung der bradykardisierenden Wirkung
Suxamethoniumchlorid, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Sympathomimetika, Phosphodiesterasehemmer (z. B. Theophyllin)	Begünstigung von Herzrhythmusstörungen

Tabelle 2

Kombinationen, die bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung von Digoxin verstärken können:

Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Felodipin, Tiapamil), Canagliflozin, Captopril, Daclatasvir, Filibanserin, Spironolacton, Isavuconazol, Itraconazol, Ivacaftor, Chinin, Atropin, Antiarrhythmika (Chinidin, Amiodaron, Flecainid, Propafenon), Indomethacin, Alprazolam, Prazosin, Propanthelin, Antibiotika (z. B. Makrolidantibiotika [Clarithromycin, Erythromycin], Tetracycline, Gentamicin, Trimethoprim), Mirabegron, Nefazodon, Atorvastatin, Cyclosporin, Epoprostenol (transient), Vasopressin Rezeptorantagonisten (Tolvaptan und Conivaptan), Carvedilol, Ritonavir/ritonavirhaltige Medikamente, Taleprevir, Dronedarone, Ranolazin, Simeprevir, Telmisartan, Lapatinib, Ticagrelor, Vandetanib, Velpatasvir, Venetoclax, Vemurafenib	Erhöhung der Digoxin-Serumkonzentration
Diphenoxylat	Erhöhung der Digoxinresorption durch Verminderung der Darmmotilität

Tabelle 3

Kombinationen, die bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung von Digoxin verringern können:

Kaliumspiegelerhöhende Medikamente (Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, Kaliumsalze)	Verminderung der positiv inotropen Wirkung von Digoxin und Begünstigung von Herzrhythmusstörungen
Aktivkohle, Cholestyramin, Colestipol, Antacida, Kaolin-Pektin, einige Füll- oder Quell-Laxanzien	Verminderung der Glykosidresorption durch Bindung – daher Lenoxin 2 Stunden vorher einnehmen – bzw. Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
Diphenoxylat, Neomycin, PAS, Rifampicin, Zytostatika, Sulfasalazin, Metoclopramid, Adrenalin, Salbutamol, Phenytoin, Penicillamin, Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>), Acarbose, Bupropion und zusätzliche enterale Ernährung	Erniedrigung der Digoxin-Serumkonzentration

Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) können die Plasmaspiegel von Digoxin erhöhen, indem sie dessen Efflux hemmen. Der Metabolismus von Digoxin im Gastrointestinaltrakt wird durch Omeprazol gehemmt, was zu einem erhöhten Digoxin-Spiegel im Plasma führt. Ähnliche Wirkungen wurden in geringerem Ausmaß bei Pantoprazol und Rabeprazol berichtet.

Siehe Tabelle 3

Bupropion und sein hauptsächlich zirkulierender Metabolit, mit und ohne Digoxin, stimulierte den OATP4C1-vermittelten Digoxintransport. Digoxin wurde als Substrat für aOATP4C1 auf der basolateralen Seite

der proximalen Nierentubuli identifiziert. Die Bindung von Bupropion und seinen Metaboliten an OATP4C1 kann möglicherweise den Transport von Digoxin erhöhen und dadurch die renale Sekretion von Digoxin erhöhen.

Sonstige Wechselwirkungen

Milrinon hat keinen Einfluss auf den statischen Serum-Digoxinspiegel.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es sind keine Informationen über den Effekt von Digoxin auf die Fruchtbarkeit bekannt.

Es sind keine Daten darüber verfügbar, ob Digoxin teratogene Wirkungen hat.

Schwangerschaft

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.

Obgleich zu vermuten ist, dass ein direkter Digoxin-Effekt auf das Myometrium zu einer relativen Frühreife und erniedrigtem Geburtsgewicht führen kann, ist nicht auszuschließen, dass die vorliegende Herzerkrankung der Mutter hierbei eine Rolle spielt.

Eine Tachykardie oder dekompensierte Herzinsuffizienz des Fötus konnte mit Erfolg behandelt werden, indem der Mutter Digitalis verabreicht wurde. Nach Digitalis-Vergiftungen der Mutter wurde auch beim Fötus über Intoxikationserscheinungen berichtet.

Stillzeit

Digoxin wird in die Muttermilch abgegeben. Aufgrund einer hohen maternalen Proteinbindung der Substanz ist die tatsächliche Exposition des Säuglings gering, so dass das Stillen unter der Therapie möglich ist. Nachteilige Effekte auf den Säugling wurden bislang nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

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

Da Patienten, die Lenoxin einnahmen, von zentralnervösen und visuellen Beeinträchtigungen berichteten, sollten Patienten bei der Teilnahme am Verkehr, beim Bedienen von Maschinen und bei gefährlichen Handlungen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen von Digoxin dosisabhängig und treten erst bei höheren als den therapeutisch notwendigen Dosierungen auf. Daher treten Nebenwirkungen gewöhnlich seltener auf, wenn Digoxin entsprechend der empfohlenen Dosierungen bzw. des therapeutischen Serumkonzentrationsbereiches verabreicht wird. Sorgfältig sollte die Begleitmedikation und die Verfassung des Patienten berücksichtigt werden.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig $\geq 1/10$
Häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$
Gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$
Selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$
Sehr selten $< 1/10.000$, einschließlich einzelner Berichte

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Verwirrheitszustand
	Selten	Alpträume, Unruhe, Depression, Psychose, Halluzinationen
	Sehr selten	Aphasie, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Erkrankung des Nervensystems, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Sehver schlechterung (verschwommene Sicht oder Xanthopsie)
Herzkrankungen	Häufig	Herzrhythmusstörungen, Überleitungsstörung, Bigeminie, Trigemini e, PR- Prolongation, Sinusbradykardie
	Sehr selten	Supraventrikuläre Tachyarrhythmie, atriale Tachykardie (mit oder ohne Block), supraventrikuläre Tachykardie (nodale Arrhythmie), ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, Elektrokardiogramm ST-Streckensenkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Durchfall, Erbrechen und Bauchsymptome (z. B. Magenschmerzen)
	Selten	Intestinale Ischämie, gastrointestinale Nekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Allergische Reaktionen (z. B. nessel-suchtartige oder scharlachartige Hautausschläge mit ausgeprägter Eosinophilie, Erythem), Lupus erythematodes
Störungen des Reproduktivsystems und der Brustdrüsen	Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit
	Selten	Muskelschwäche
	Sehr selten	Asthenie, Unwohlsein

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen werden generell aus klinischen Studiendaten abgeleitet. Das Auftreten bei Placebos wurde berücksichtigt. In Überwachungsstudien nach dem Inverkehrbringen beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen werden als sehr selten eingestuft (einschließlich einzelner Berichte).

Siehe Tabelle oben

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Säuglingen und Kindern unterscheiden sich von denen bei Erwachsenen in verschiedener Hinsicht. Obgleich Digoxin Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und zentralnervöse Störungen bei jüngeren Patienten verursachen kann, sind dies selten die Anfangssymptome einer Überdosierung. Eher treten bei Säuglingen und Kindern Herzarrhythmien, einschließlich der Sinusbradykardie, als frühestes und häufigstes Anzeichen einer Überdosierung von Digoxin auf.

Bei Kindern kann Digoxin alle Arten von Arrhythmien hervorrufen; die häufigsten sind Leitungsstörungen oder supraventrikuläre Tachyarrhythmien, wie Vorhofftachykardie (mit oder ohne Block) und AV-Knoten-Tachykardie. Ventrikuläre Arrhythmien treten gewöhnlich seltener auf. Sogar in Abwesenheit eines AV-Blockes ersten Grades kann

die Sinusbradykardie insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ein Anzeichen einer drohenden Digoxin-Intoxikation sein. Bei Kindern, die Digoxin einnehmen, sollte bei jeder Arrhythmie oder Veränderung im Erregungsleitungssystem Digoxin als mögliche Ursache in Erwägung gezogen werden, bis weitere Untersuchungen das Gegenteil beweisen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bedingt durch die Digoxin-Toxizität ist grundsätzlich jede Form von Herzrhythmusstörungen unter der Therapie mit Lenoxin möglich; insbesondere treten ventrikuläre Extrasystolen, Kammertachykardie, Bradykardie und AV-Block I. bis III. Grades auf. Gewöhnlich werden als erstes Anzeichen vorzeitige Kammerkontraktionen beobachtet, denen oftmals eine Bigeminie oder sogar Trigemini e folgt. Vorhofftachykardien, die normalerweise eine Indikation für Digoxin darstellen, können bei exzessiver Dosierung auftreten. Insbesondere Vorhofftachykardien mit AV-Block verschiedenen Grades sind charakteristisch, wobei die Herzfrequenz nicht notwendigerweise hoch sein muss. Digoxin verursacht eine Verlängerung des PR-Intervalls und eine Senkung der ST-Strecke, die als solche nicht als toxische Wirkungen von Digoxin eingestuft werden

sollten. Bei Patienten, deren Disposition eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Digoxin begünstigt, kann auch in therapeutischen Dosierungen eine kardiale toxische Wirkung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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, Schwindel, Verwirrung und selten psychische Veränderungen (z. B. Albträume, Agitiertheit) 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 Sehens (Verschwommenes Sehen, Farbsehen im Grün-/Gelb-Bereich) kommen.

In Verbindung mit Digoxin wurde über intestinale Ischämie sowie in seltenen Fällen über intestinale Nekrose berichtet.

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

Meldung von 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.

Medizinisches Personal ist aufgefordert, vermutete Nebenwirkungen an folgende Stelle zu melden:

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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. Nicht-kardiale und kardiale Symptome können gleichzeitig oder nacheinander vorkommen, wobei die kardialen Zeichen einer Digitalisintoxikation weitaus ernster zu bewerten sind.

Bei digitalisierten Patienten ist das Auftreten einer Herzrhythmusstörung stets als digitalisbedingt aufzufassen, solange nicht durch einen Auslassversuch oder eine Serumspiegelbestimmung das Gegenteil erwiesen ist. Nach einer akuten Überdosierung kann eine Hyperkaliämie auftreten, wogegen eine Hy-

pokaliämie häufig mit chronischer Überdosierung assoziiert ist. Die toxischen Wirkungen können bis zu 12 Stunden nach einer akuten Überdosierung noch zunehmen.

Erwachsene

Bei Erwachsenen ohne Herzkrankheit zeigen klinische Beobachtungen an, dass eine Überdosis Digoxin von 10 bis 15 mg bei der Hälfte der Patienten den Tod verursachte. Wenn über 25 mg Digoxin von einem Erwachsenen ohne Herzkrankheit eingenommen wurde, resultierten Tod oder progressives toxisches Ansprechen nur auf digoxin-bindende Fab-Antikörperfragmente.

Kardiale Manifestationen

Herztoxische Auswirkungen sind die häufigsten und ernstzunehmendsten Anzeichen von akuter wie chronischer Toxizität. Die kardialen Spitzenwirkungen treten allgemein 3 bis 6 Stunden nach der Überdosierung auf und können während der folgenden 24 Stunden oder länger andauern. Digoxin-Toxizität kann so gut wie jede Art von Herzrhythmusstörung verursachen. Das gleichzeitige Auftreten verschiedener Rhythmusstörungen bei einem Patienten ist häufig. Dazu gehören paroxysmale atriale Tachykardie mit variabler atrioventrikulärem (AV) Block, beschleunigter Junctionalrhythmus, langsames Vorhofflimmern (mit sehr schwachen Schwankungen der Ventrikulärrate) und bidirektionaler ventrikulärer Tachykardie.

Vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (PVC) sind häufig die frühesten und am weitesten verbreiteten Herzrhythmusstörungen.

Bigeminiere oder Trigeminiere treten ebenfalls häufig auf.

Sinusbradykardie und andere Bradyarrhythmien sind sehr häufig.

Herzblöcke ersten, zweiten, dritten Grades und AV-Dissoziation sind ebenfalls häufig.

Vorzeitige Toxizität kann sich nur durch die Verlängerung des PR-Intervalls manifestieren.

Ventrikuläre Tachykardie kann auch eine Manifestation von Toxizität sein.

Herzstillstand als Folge von asystolischem oder ventrikulärem Flimmern aufgrund von Digoxin-Toxizität ist meistens tödlich.

Akute massive Digoxin-Überdosierung kann durch die Inhibition der Natrium-Kaliumpumpe (Na⁺-K⁺) milde bis ausgeprägte Hyperkaliämie hervorrufen. Hypokaliämie kann zur Toxizität beitragen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kardiale Manifestationen

Gastrointestinale Symptome treten bei akuter und chronischer Toxizität sehr häufig auf. Die Symptome treten in den meisten Berichten der Literatur bei etwa der Hälfte der Patienten vor den kardialen Manifestationen auf. Anorexie, Übelkeit und Erbrechen wurden mit einer Inzidenz von bis zu 80 % berichtet. Diese Symptome zeigen sich gewöhnlich früh im Verlauf einer Überdosierung.

Neurologische und visuelle Manifestationen treten bei akuter und chronischer Toxizität auf. Schwindel, verschiedene CNS-Störun-

gen, Müdigkeit und Unwohlsein sind sehr häufig. Die häufigsten Sehstörungen sind falsches Farbsehen (Überwiegen von gelbgrün). Diese neurologischen und visuellen Symptome können bestehen bleiben, auch wenn andere Anzeichen der Toxizität abgeflaut sind.

Bei chronischer Toxizität können unspezifische, nicht-kardiale Symptome wie Unwohlsein und Schwäche überwiegen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit zeigt die klinische Beobachtung an, dass eine Digoxin-Überdosis von 6 bis 10 mg bei der Hälfte der Patienten den Tod verursachte.

Wenn ein Kind im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit über 10 mg Digoxin eingenommen hatte, war der Verlauf einheitlich tödlich, wenn keine Fab-Fragment-Behandlung eingeleitet wurde.

Die meisten Toxizitäts-Manifestationen bei Kindern treten während oder nach der Auf-sättigungsphase mit Digoxin auf.

Kardiale Manifestationen

Die gleichen Arrhythmien oder Kombinationen derselben wie bei Erwachsenen können bei Kindern auftreten. Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und schnelles Vorhofflimmern werden bei pädiatrischen Patienten seltener beobachtet.

Pädiatrische Patienten weisen mit höherer Wahrscheinlichkeit AV-Leitungsstörungen oder Sinusbradykardie auf.

Ventrikuläre Ektopie ist weniger häufig; bei massiven Überdosierungen wurden jedoch ventrikuläre Ektopie, ventrikuläre Tachykardie und ventrikuläres Flimmern beobachtet. Bei Neugeborenen sind Sinusbradykardie oder Sinusarrest und/oder verlängerte PR-Intervalle häufige Anzeichen von Toxizität. Sinusbradykardie tritt häufig im Kleinkind- und Kindesalter auf. Bei älteren Kindern sind AV-Blöcke die häufigsten Leitungsstörungen.

Jede Arrhythmie oder Herzleitungsstörung bei Kindern, die Digoxin einnehmen, ist vorbehaltlich anderer Bewertungsergebnisse auf die Digoxingabe zurückzuführen.

Nicht-kardiale Manifestationen

Die häufigsten nicht-kardialen Manifestationen sind wie bei Erwachsenen gastrointestinale, CNS- und visuelle Symptome. Übelkeit und Erbrechen treten jedoch bei Kindern und Kleinkindern nicht häufig auf. Zusätzlich zu den unerwünschten Nebenwirkungen bei empfohlener Dosierung wurden bei Überdosierung Gewichtsverlust bei älteren Altersgruppen und Gedeihstörungen bei Kindern, Bauchschmerzen aufgrund von Mesenterialarterien-Ischämie, Benommenheit und Verhaltensstörungen, einschließlich psychotischer Manifestationen beobachtet.

Therapie

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

Bei nur leichter Digoxinintoxikation reichen Absetzen von Lenoxin 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 Digoxin-Serumkonzentration 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-Blockierung bei nicht vorhandener Schrittmacher-Therapie).
- komplexen ventrikulären Arrhythmien:
Verabreichung von Phenytoin 250 mg i. v. über 10 Minuten, 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), gegebenenfalls 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. Magenspülungen erhöhen den vagalen Tonus und können Arrhythmien auslösen oder verschlimmern. Eine Vorbehandlung mit Atropin ist zu erwägen, wenn eine Magenspülung durchgeführt wird. Eine Behandlung mit Digitalis Fab-Antikörpern macht die Magenspülung normalerweise unnötig. In den seltenen Fällen, in denen eine Magenspülung indiziert ist, darf diese nur von Personen durchgeführt werden, die über die erforderliche fachliche Ausbildung und Kompetenz verfügen.

Therapie der Wahl einer schweren Digoxinintoxikation ist die Behandlung mit spezifischem Digoxinantikörperfragment (Digitalis Antidot BM), das freies Glykosid zu unwirksamen Antikörper-Glykosid-Komplexen im Extrazellulärraum bindet und über die Nieren ausscheidet.

Serum- bzw. Plasmaspiegelmessung kann durch Antidotgabe – je nach Bestimmungsmethode – vorübergehend sehr hohe Werte anzeigen.

Patienten mit massiver Digitalis-Einnahme sind mit hohen Dosen von Aktivkohle zu behandeln, um die Absorption von Digoxin zu verhindern und dieses während der enterischen Passage im Darm zu binden.

Im Rahmen schwerer Intoxikationen treten initial häufig bedrohliche Hyperkaliämien auf, zur Therapie dieser Hyperkaliämien ist die

intravenöse Infusion hochprozentiger Glucose und Insulin indiziert.

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

Vor allem durch die selektive Hämoperfusion mit trägergebundenen Digoxinantikörpern, aber in geringem Umfang auch durch die Hämoperfusion mit beschichteter Aktivkohle oder Plasmapherese kann der Körperbestand von Digoxin vermindert werden.

Anzeichen und Symptome einer Digoxin-Toxizität treten häufiger ab einem Spiegel über 2,0 ng/ml (2,56 nmol/L) auf, wobei es starke individuelle Schwankungen gibt. Um entscheiden zu können, ob die Symptome eines Patienten von Digoxin verursacht worden sind, sind der klinische Zustand zusammen mit dem Serumelektrolytspiegel und der Schilddrüsenfunktion wichtige Faktoren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, wird Digoxin mit erhöhter Sterblichkeit in Verbindung gebracht; Patienten mit niedrigen Kaliumwerten vor der Dialyse sind davon stärker betroffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Digitalisglykoside, ATC-Code: C01AA05.

Wirkungsmechanismus

Digoxin ist ein mittellangwirkendes Glykosid (Cardenolid). Der kardiale Effekt des Digoxins 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).

Digoxin erhöht die Kontraktilität des Myokards durch direkte Wirkung. Dieser Effekt ist bei niedrigen Konzentrationen proportional zur Dosis und eine gewisse Wirkung wird sogar mit sehr niedrigen Dosierungen erzielt. Eine verstärkte Kontraktilität tritt im gesunden Myokard auf, obgleich hieraus kein physiologischer Nutzen resultiert. Die primäre Digoxin-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 Kalziumionen und damit eine Zunahme an verfügbarem Kalzium zum Zeitpunkt der elektromechanischen Kopplung. Die Wirksamkeit von Digoxin kann daher beträchtlich verstärkt sein, wenn die extrazelluläre Kaliumkonzentration niedrig ist; demgegenüber hat eine Hyperkaliämie den umgekehrten Effekt.

Dieser gleiche grundlegende Effekt der Hemmung des Na^+/K^+ -Austausches wird

von Digoxin auch auf das vegetative Nervensystem ausgeübt, indem es zu einer indirekten kardialen Wirkung stimuliert wird. Vermehrte efferente, vagale Impulse bewirken eine Erniedrigung des Sympathikotonus und eine Reduktion der Pulsüberleitungsrate im Vorhof und dem AV-Knoten. Der Hauptnutzen von Digoxin ist die Reduktion der Kammer-Frequenz. 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aus dem Wechselspiel von direkten und indirekten Effekten resultiert eine Wirkung auf den Kreislauf, die nicht für alle Patienten gleich ist. Bei Vorliegen von bestimmten supraventrikulären Arrhythmien ist die neuronal bedingte Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung bestimmend.

Der Grad der neurohormonalen Aktivität geht bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer klinischen Verschlechterung und einem erhöhten Sterberisiko einher. Unabhängig vom inotropen Effekt vermindert Digoxin die Aktivität sowohl des sympathischen als auch des Renin-Angiotensin-Systems und kann so die Überlebensrate günstig beeinflussen. Ob dies auf den direkten sympathoinhibitorischen Effekt oder auf die Sensibilisierung des Baroreflexes zurückzuführen ist, ist ungeklärt.

Die Wirkungsdauer wird aufgrund pharmakodynamischer Parameter mit 4 bis 8 Tagen angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung von Digoxin tritt die Wirkung nach 0,5 bis 2 Stunden ein und erreicht ihr Maximum nach 2 bis 6 Stunden. Digoxin wird im Magen und im oberen Teil des Dünndarms resorbiert. Wenn Digoxin nach den Mahlzeiten eingenommen wird, ist die Resorptionsrate verlangsamt, aber die Gesamtmenge an Digoxin, die resorbiert wird, ist normalerweise unverändert. Wenn Digoxin jedoch zusammen mit ballaststoffreichen Mahlzeiten eingenommen wird, kann sich der Anteil verringern, der von einer oralen Gabe resorbiert wird. Die Bioverfügbarkeit von Digoxin ist etwa 75 % bei Einnahme von oraler Lösung.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Digoxin liegt bei etwa 25 %.

Die initiale Distribution von Digoxin von der zentralen zur peripheren Kammer dauert generell zwischen 6 bis 8 Stunden. Das wird gefolgt von einem mehr graduellen Rückgang der Digoxin-Serumkonzentration, die von der Digoxinelimination aus dem Körper abhängt. Das große Verteilungsvolumen ($V_d = 510$ Liter beim gesunden Probanden) zeigt, dass Digoxin ausgeprägt im Gewebe gebunden wird. Die höchsten Konzentrationen an Digoxin findet man in Herz, Leber und Niere; die Konzentration im Herz ist im Durchschnitt 30fach höher als im Blutkreislauf. Obwohl die Konzentration im Skelettmuskel sehr viel geringer ist, sollte

die Speicherung im Skelettmuskel nicht vernachlässigt werden, da dieser bis zu 40 % des Körpergewichts betragen kann.

Biotransformation

Digoxin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Die Hauptmetaboliten von Digoxin sind Dihydrodigoxin und Digoxygenin.

Es wird zu 5 bis 10 % in der Leber zu Digoxinmono- und -bisdigitoxiden metabolisiert. Im Darm erfolgt, wahrscheinlich durch Darmbakterien, eine Hydrierung des Lactonringes zu Dihydrodigoxin.

Elimination

Digoxin wird überwiegend (ca. 80 %) unverändert über die Niere eliminiert. Störungen der Nierenfunktion verzögern die Elimination von Digoxin. Die gesamte Körper-Clearance von Digoxin steht nachweislich in direkter Verbindung mit der Nierenfunktion, und der tägliche prozentuale Abbau ist eine Funktion der Kreatinin-Clearance, die ihrerseits ausgehend von einem stabilen Kreatinin-Serumspiegel bestimmt werden kann. Die gesamte und renale Clearance von Digoxin liegt bei 193 ± 25 ml/min und 152 ± 24 ml/min in einer gesunden Kontrollpopulation.

Digoxin ist ein Substrat für P-Glykoprotein. Dabei handelt es sich um ein Protein, das dem Auswärtstransport von Stoffen aus den Enterozyten dient und in deren apicalen Zellmembranen vorkommt. Somit kann P-Glykoprotein die Digoxin-Resorption limitieren. P-Glykoprotein in den renalen proximalen Tubuli scheint ein wichtiger Faktor in der renalen Elimination von Digoxin zu sein.

Die tägliche Abklingquote beträgt 20 bis 25 %.

Direkt nach der Geburt ist die renale Clearance von Digoxin vermindert und entsprechende Dosisanpassungen müssen vorgenommen werden. Dies ist besonders bei Frühgeborenen zu beachten, da die renale Clearance den Reifungsprozess der Nierenfunktion widerspiegelt. Mit Ausnahme der Periode unmittelbar nach der Geburt benötigen Kinder allgemein höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche) als Erwachsene.

Die Plasmahalbwertszeit des Digoxins beträgt ca. 40 Stunden (30 bis 50 Stunden) und ist bei Nierenfunktionsstörungen verlängert.

Bei anurischen Patienten liegt die Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 100 Stunden.

Therapeutisch relevante Plasmaspiegel liegen zwischen 0,8 und 2,0 ng/ml, bei Spiegel über 3,0 ng/ml muss mit Intoxikationen gerechnet werden. Nebenwirkungen können jedoch bereits im therapeutischen Bereich auftreten.

Eine Dialyse eliminiert Digoxin nur geringfügig, da nur ein geringer Anteil frei im Plasma vorliegt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

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).

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Digoxin zeigte weder im bakteriellen Mutagenitätstest noch im Maus-Lymphom-Test (L5178Y TK±-Test), mit und ohne Zusatz von S9-Mix, eine genotoxische Wirkung.

Untersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen mit Metildigoxin an Ratten und Kaninchen zeigten sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Es ist nicht bekannt, ob Digoxin die Fertilität beeinflusst.

Plazentapassage

Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Digoxin-Konzentration im Nabelschnurblut zwischen 50 % und 83 % der mütterlichen Werte. Untersuchungen für das erste und zweite Trimenon liegen nicht vor, es gibt jedoch Anhaltspunkte für einen Anstieg der Plazentapassage von Digitalis-Glykosiden im Verlauf der Schwangerschaft.

Übergang in die Muttermilch

Die Konzentrationen von Lenoxin in der Milch entsprechen denen im mütterlichen Plasma. Bei Gabe von 0,25 mg Digoxin pro Tag an die Mutter lag die Plasmakonzentration beim Säugling unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lenoxin 0,25 mg Tabletten/Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten

Lactose, Maisstärke, Modifizierte Maisstärke, Reisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Lenoxin Liquidum

Propylenglycol, Dinatriumhydrogenphosphat, Citronensäure-Monohydrat, Ethanol, Saccharose, Chinolingelb (E 104), Aromen, gereinigtes Wasser, Methyl-4-hydroxybenzoesäure (E 218, Paraben) als Konservierungsmittel

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lenoxin 0,25 mg Tabletten

3 Jahre

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten und Lenoxin Liquidum

5 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Lenoxin 0,25 mg Tabletten:
100 Tabletten

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten:
100 Tabletten

Lenoxin Liquidum:
60 ml Lösung zum Einnehmen für Kinder

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lenoxin Liquidum 0,05 mg/1 ml Lösung zum Einnehmen für Kinder: *Lenoxin Liquidum* wird mit einer graduierten Pipette vermarktet, die zur Bemessung aller Dosen zu verwenden ist.

Verdünnung:

Lenoxin Liquidum 0,05 mg/1 ml Lösung zum Einnehmen für Kinder: *Lenoxin Liquidum* darf nicht verdünnt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten: Zul.-Nr.: 75.00.00

Lenoxin 0,25 mg Tabletten: Zul.-Nr.: 6101787.00.00

Lenoxin Liquidum: Zul.-Nr.: 75.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Lenoxin mite 0,125 mg Tabletten:
20.10.1978

Lenoxin 0,25 mg Tabletten: 06.07.2005

Lenoxin Liquidum: 11.05.1979

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt