

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEMECOR, 0,1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 0,1 mg beta-metylodigoksyny (*Methyl digoxinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletkę zawiera 35,5 mg laktozy jednowodnej i 33,175 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, płaskie, okrągłe tabletki z lekko ściętymi krawędziami.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Zastoinowa niewydolność serca (II-IV klasa wg NYHA).
- Kontrola szybkiej czynności komór u pacjentów z szybkim trzepotaniem i migotaniem przedsionków.
- Leczenie i profilaktyka nawracającego częstoskurczu nadkomorowego.

Beta-metylodigoksyna zwiększa pojemność minutową serca (co znajduje odzwierciedlenie w zwiększonej diurezie), dzięki czemu łagodzi objawy prawokomorowej niewydolności serca spowodowanej przez układowe przekrwienie żyłne oraz objawy lewokomorowej niewydolności serca.

Bemecor zazwyczaj stosowany jest w terapii skojarzonej z inhibitorami ACE lub z lekami moczopędnymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Monitorowanie EKG jest wymagane tylko wtedy, kiedy leczenie trwa przez dłuższy czas oraz w tych przypadkach, kiedy produkt Bemecor stosowany jest u pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikozydów naparstnicy (np. u pacjentów z ciężką chorobą serca lub nerek).

Dawkę produktu leczniczego Bemecor należy ściśle określić. Zwykle stosowane dawki są dawkami średnimi, które wymagają czasami znacznej zmiany w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Początkowa dawka wynosi od 0,15 do 0,6 mg, w zależności od tego, czy celem jest szybkie czy wolne nasylenie glikozydem. Większe dawki metyldigoksyny stosuje się w dawkach podzielonych. W leczeniu podtrzymującym pacjenci otrzymują produkt Bemecor raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

Skuteczną kontrolę w zakresie odpowiedzi komór u pacjentów z **migotaniem przedsionków** można uzyskać stosując metyldigoksynę w doustnej dawce dobowej od 0,2 do 0,3 mg. Tę dawkę dobową można podawać raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

W celu szybkiego uzyskania stanu nasycenia glikozydem w **zastoinowej niewydolności serca** produkt Bemecor stosuje się w dawce 0,2 mg 3 razy na dobę przez 1 do 5 dni. U większości pacjentów stan nasycenia uzyskuje się w ciągu 2 – 3 dni.

Skuteczne dawki podtrzymujące mieszczą się w zakresie od 0,05 do 0,4 mg na dobę. U większości pacjentów skuteczne dawki produktu Bemecor mieszczą się w zakresie od 0,15 do 0,2 mg na dobę. Dawkę podtrzymującą można podawać raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych.

#### **Dzieci i młodzież w wieku powyżej 10 lat**

Dawkowanie jest takie samo, jak u dorosłych.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od czynności nerek pacjenta, a następnie modyfikować zgodnie z uzyskaną odpowiedzią na leczenie i stężeniem metyldigoksyny w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy zmniejszyć. Dawkę określa się na podstawie klirensu kreatyniny. Zalecana dawka początkowa dla pacjentów poddawanych dializie stanowi 30 do 50% zwykle zalecanej dawki (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z bezmoczem stężenie metyldigoksyny w surowicy 1 ng/ml uzyskuje się po podaniu dawki 0,05 mg, zaś u pacjentów z klirensem kreatyniny od 0,8 do 1,25 ml/s po podaniu dawki dobowej od 0,15 do 0,2 mg.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Dawkę metyldigoksyny należy zmniejszyć. Całkowite stężenie glikozydu w surowicy po doustnym podaniu metyldigoksyny u pacjentów z marskością wątroby jest większe niż u zdrowych osób.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metyldigoksyny u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na zwiększoną wrażliwość i większe ryzyko działań niepożądanych.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od czynności nerek pacjenta, a następnie modyfikować zgodnie z uzyskaną odpowiedzią na leczenie i stężeniem metyldigoksyny w osoczu (patrz punkt 4.4).

#### **Nadczynność i niedoczynność tarczycy**

Metyldigoksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą tarczycy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy dawkę początkową i podtrzymującą należy zmniejszyć. U pacjentów z nadczynnością tarczycy obserwuje się względną niewrażliwość na metyldigoksynę, więc może być konieczne zwiększenie dawki.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne glikozydy naparstnicy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Migotanie komór i częstoskurcz komorowy.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, zaburzenia czynności węzła zatokowego (z wyjątkiem pacjentów ze stymulatorem).
- Podejrzewane lub potwierdzone istnienie dodatkowej drogi przedsionkowo-komorowej (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a).
- Hipokaliemia.
- Hipomagnezemia.
- Hiperkalcemia.
- Tętniak aorty piersiowej.
- Kardiomiopatia przerostowa zawężająca.
- Zespół zatoki tętnicy szyjnej.

- Podejrzanie zatrucia glikozydem naparstnicy.
- Jednoczesne dożylnie podawanie soli wapnia (patrz punkt 4.5).

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania metylodigoksyny pacjent powinien pozostawać pod nadzorem medycznym w celu uniknięcia działań niepożądanych spowodowanych przedawkowaniem.

Toksyczne działanie metylodigoksyny występuje często i może być spowodowane zwiększonym stężeniem leku w osoczu lub zwiększeniem wrażliwości pacjenta na lek.

Metylodigoksynę należy odstawić na 1 lub 2 dni przed planowaną kardiowersją (po podaniu metylodigoksyny ryzyko zaburzeń rytmu serca jest większe). Jeśli wykonanie kardiowersji jest konieczne (np. defibrylacja), należy zastosować najmniejsze skuteczne napięcie. Defibrylacja nie jest właściwą metodą w leczeniu zaburzeń rytmu uznanych za wywołane przez glikozydy naparstnicy.

Specjalne środki ostrożności są wymagane podczas stosowania metylodigoksyny u pacjentów:

- ze znaczną bradykardią na skutek zaburzeń wytwarzania lub przewodzenia bodźców;
- z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia;
- z hiperkaliemią;
- z ciężką chorobą płuc (ze względu na ryzyko zwiększonej wrażliwości mięśnia sercowego na glikozydy naparstnicy);
- z hipoksją;
- z zaburzeniami czynności tarczycy (patrz punkt 4.2);
- z ostrym zawałem mięśnia sercowego (u tych pacjentów często występuje hipokaliemia i (lub) prawdopodobieństwo skłonności do zaburzeń rytmu serca);
- z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, sercem płucnym;
- z zespołem złego wchłaniania lub po rekonstrukcji przewodu pokarmowego (może być konieczne zastosowanie większych dawek metylodigoksyny);
- którzy otrzymywali metylodigoksynę lub inne glikozydy naparstnicy w ciągu ostatnich 2 tygodni (dawkę metylodigoksyny należy zmniejszyć).

Dawkę metylodigoksyny należy zmniejszyć w przypadku serca płucnego, niewydolności serca, zaburzeń elektrolitowych i zaburzeń czynności nerek. U pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie dostosowywać dawkę, zwłaszcza jeśli stwierdza się u nich jeden lub więcej z wymienionych stanów (patrz punkt 4.2).

Ze względu na ryzyko zwiększonej toksyczności, należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii, hiperkalcemii, hipomagnezemia, kwasicy i zasadowicy. Zaburzenia elektrolitowe mogą wpływać na wrażliwość organizmu na metylodigoksynę i na czynność tarczycy. Działanie metylodigoksyny zwiększa hipokaliemia, hipomagnezemia i hiperkalcemia (patrz punkt 4.3), hipoksja i niedoczynność tarczycy. Niewrażliwość na działanie metylodigoksyny może być spowodowana nadczynnością tarczycy i hipokalcemią.

Podczas leczenia metylodigoksyną należy monitorować stężenie leku w surowicy.

##### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania metylodigoksyny u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek (patrz punkt 4.2). Ponieważ farmakokinetyka metylodigoksyny u pacjentów z niewydolnością nerek może być zmieniona, należy ocenić możliwość dostosowania dawki w zależności od stężenia leku w surowicy (patrz punkty 4.2 i 5.2). Jeśli nie jest to wykonalne, można zastosować poniższe wskazówki.

Zasadniczo dawkę należy zmniejszyć w przybliżeniu o taki sam procent, o jaki zmniejszony jest klirens kreatyniny. Jeśli nie oznaczono klirensu kreatyniny, można go oszacować na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (skr), stosując wzór:

u mężczyzn : (140 – wiek)/skr  
u kobiet (140 – wiek)/skr x 0,85.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stężenie metyldigoksyny w surowicy należy oznaczać w przybliżeniu co 2 tygodnie, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Mimo niewydolności nerek stężenie kreatyniny u tych pacjentów może być prawidłowe ze względu na zmniejszona masę mięśniową i małe wytwarzanie kreatyniny.

Toksyczne działanie metyldigoksyny może spowodować zaburzenia rytmu serca, a niektóre z nich mogą przypominać zaburzenia stanowiące wskazanie do stosowania leku (np. częstoskurcz przedsionkowy z różnego stopnia blokiem przedsionkowo-komorowym wymaga uwagi, gdyż rytm serca klinicznie przypomina migotanie przedsionków).

W ocenie związku przyczynowego między działaniem niepożądanym a zastosowaniem metyldigoksyny należy uwzględnić tak istotne czynniki, jak stan kliniczny pacjenta, stężenie potasu w surowicy oraz czynność nerek i tarczycy.

Hipokaliemia uwrażliwia mięsień serca na działanie metyldigoksyny, chociaż jej stężenie w surowicy może być w zakresie wartości leczniczych. Hipokaliemia może również wiązać się z dializą, niedożywieniem, biegunką, wymiotami, długotrwałą wyniszczającą chorobą (w podeszłym wieku) i długotrwałą niewydolnością serca (np. w wyniku stosowania leków moczopędnych).

Metyldigoksyna może wywoływać fałszywie dodatnie zmiany w odcinku ST-T w zapisie EKG.

#### **Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych**

Bemecor zawiera laktozę jednowodną (35,5 mg w 1 tablecie), dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Bemecor zawiera sacharozę (33,175 mg w 1 tablecie). Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

#### **4.5. Interakcje z innymi i produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje mogą wynikać z działania na wydalanie nerkowe, wiązanie w tkankach, dystrybucję, zdolność wchłaniania jelitowego i wrażliwości na metyldigoksynę. Jeśli stosowany jest jednocześnie inny produkt leczniczy, dla ostrożności należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji. W razie wątpliwości należy oznaczyć stężenie metyldigoksyny w surowicy.

#### **Nasilenie działania farmakologicznego metyldigoksyny i (lub) jej toksyczności**

- Wapń (przeciwwskazane jest dożylne podawanie wapnia): nasila toksyczność glikozydu.
- Produkty lecznicze wpływające na równowagę elektrolitową, np. leki moczopędne, leki przeczyszczające (jeśli są nadużywane), penicylina benzylowa, amfoterycyna B, karbenoksolon, kortykosteroidy, ACTH, salicylany, sole litu: nasilają toksyczność glikozydu przez wywołanie hipokaliemii i hipomagnezemii.
- Antagoniści kanału wapniowego (np. werapamil, felodypina, diltiazem), kaptopryl, spironolakton, itrakonazol, chinina, atropina, leki przeciwartymiczne (chinidyna, amiodaron, flekainid, propafenon), indometacyna, alprazolam, prazosyna, propantelina, antybiotyki [np. antybiotyki makrolidowe (klarytromcyyna, erytromycyna i azytromycyna), tetracykliny, gentamycyna, trimetoprym], atorwastatyna, cyklosporyna, koniwaptan, rytonawir i sakwinawir: zwiększają stężenie metyldigoksyny w surowicy.
- Beta-adrenolityki mogą wydłużać czas przedsionkowo-komorowy przewodzenia i nasilić bradykardię.
- Pacjenci stosujący metyldigoksynę są bardziej wrażliwi na hiperkaliemię nasiloną przez suksametonium. Chlorek suksametonium, rezerpina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, sympatykomimetyki, inhibitory fosfodiesterazy (np. teofilina): zwiększają ryzyko zaburzeń rytmu

serca.

- Difenoksylian: zwiększa wchłanianie metylodigoksyny przez zmniejszenie ruchu jelit.

### **Oslabienie działania farmakologicznego metylodigoksyny**

- Produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu (spironolakton, kanrenonian potasu, amiloryd, triamteren, sole potasu): zmniejszają dodatkowo działanie inotropowe metylodigoksyny i zwiększają ryzyko zaburzeń rytmu serca.
- Węgiel aktywny, kolestyramina, kolestypol, leki zobojętniające, kaolin, pektyny, niektóre osmotyczne leki przeczyszczające, sukralfate: zmniejszenie wchłaniania glikozydu przez wiązanie i zakłócenie krążenia wrotnego. Wymienione produkty lecznicze należy przyjmować 2 godziny po produkcie Bemecor.
- Neomycyna, kwas para-aminosalicylowy, ryfampicyna, leki cytostaticzne, sulfasalazyna, metoklopramid, adrenalina, salbutamol, fenytoina, penicylamina, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), akarboza: zmniejszają stężenie metylodigoksyny w surowicy.

### **Interakcje, których wystąpienie należy brać pod uwagę**

Metylodigoksyna jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Inhibitory P-gp mogą zwiększyć stężenie metylodigoksyny w surowicy przez zwiększenie jej wchłaniania i (lub) zmniejszenie wydalania nerkowego.

Szybkość wchłaniania (czas potrzebny do osiągnięcia największego stężenia glikozydu w surowicy) i największe stężenia w surowicy były istotnie zmniejszone u pacjentów, którym podawano metylodigoksynę 30 minut po posiłku. Jednak wydaje się, że pokarm nie wpływa istotnie na zakres wchłaniania leku.

Schemat dawkowania metylodigoksyny w określonym czasie w odniesieniu do posiłków jest ważnym czynnikiem. Możliwe wahania stężenia metylodigoksyny w osoczu po podaniu doustnym mogą być istotne klinicznie.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Nie ma szczególnych zaleceń.

### Ciąża

Istnieje ograniczona, umiarkowana ilość danych dotyczących stosowania glikozydów naparstnicy u kobiet w ciąży. U potomstwa szczurów i u królików otrzymujących w czasie ciąży glikozydy naparstnicy w dawkach kilkaset razy większych niż dawki stosowane u ludzi nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla płodu i (lub) matki nie jest znane. Metylodigoksynę można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść z leczenia przewyższa potencjalne ryzyko.

### Karmienie piersią

Metylodigoksyna przenika do mleka kobiecego. Dotychczas nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych na niemowlę. Metylodigoksynę można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie wskazane. U każdej pacjentki należy rozważyć, czy spodziewana korzyść z leczenia przewyższa możliwe ryzyko dla dziecka.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu metylodigoksyny na płodność ludzi.

## **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Metylodigoksyna może wywołać objawy ze strony OUN i zaburzenia oka (patrz punkt 4.8), z możliwością upośledzenia reakcji. Pacjentów należy poinformować o ryzyku takich zaburzeń i odradzić w razie ich wystąpienia prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Toksyczność metyldigoksyny jest taka sama jak toksyczność digoksyny. Dotyczy ona głównie przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego i serca.

Objawy toksyczności glikozydów mogą występować łącznie z innymi objawami zatrucia lub oddzielnie; często są one widoczne przed wystąpieniem innych objawów zatrucia.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów.

Częstości określono następująco:

często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, agranulocytoza

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (pokrzywka lub wysypka przypominająca szkarlatynę ze znaczną eozynofilią), rumień.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszony apetyt (charakterystyczny dla zatrucia glikozydami naparstnicy)

##### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Rzadko: koszmary senne, pobudzenie, splątanie, depresja, omamy i psychozy (po przedawkowaniu)

Częstość nieznana: majaczenie, apatia (po przedawkowaniu)

##### Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy

Pojedyncze przypadki: afazja

Częstość nieznana: zawroty głowy, senność

##### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, zaburzenia rozpoznawania kolorów

##### Zaburzenia serca

Podczas leczenia metyldigoksyną mogą wystąpić działania niepożądane dotyczące układu krążenia, charakterystyczne dla zatrucia glikozydami naparstnicy: wszystkie postaci zaburzeń rytmu serca, przedwczesne skurcze komorowe (zespoły), bradykardia, rytm bliźniaczy serca i częstoskurcz przedsionkowy z blokiem przedsionkowo-komorowym.

U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy otrzymywali metyldigoksynę, stężenie potasu w surowicy było nieznacznie większe, natomiast stężenie wapnia w surowicy nieznacznie mniejsze w porównaniu ze stężeniami u pacjentów otrzymujących digoksynę.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności (charakterystyczne dla zatrucia glikozydami naparstnicy), wymioty

Rzadko: biegunka, ból brzucha

Częstość nieznana: zawał krezki

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: toczeń rumieniowaty, uogólniona wysypka

##### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: osłabienie mięśni

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie zmęczenia

Częstość nieznana: osłabienie, złe samopoczucie

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawy ogólnoustrojowego zatrucia są następujące: nudności, wymioty, zawroty głowy, biegunka, znaczne zmęczenie lub osłabienie, apatia, zagrażające życiu zaburzenia rytmu, zaburzenia rozpoznawania kolorów, splątanie lub depresja i omdlenie, halucynacje, majaczenie, drgawki. Zatrucie może również spowodować hiperkaliemię. Zatrzymanie akcji serca w wyniku asystolii lub migotania komór może zakończyć się zgonem.

### Postępowanie

W początkowym okresie ostrego zatrucia należy opróżnić żołądek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka z jednoczesnym ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta w oddziale intensywnej opieki medycznej. Pacjentowi można również podać węgiel aktywny, kolestyraminę lub kolestypol w celu zwiększenia klirensu glikozydu. Jeśli wystąpią objawy sercowe spowodowane ostrym lub przewlekłym zatruciem, działanie metylodigoksyny należy monitorować za pomocą EKG. Należy również monitorować stężenia elektrolitów i digoksyny w osoczu. Pacjentom z hipokaliemią i prawidłową czynnością nerek można podawać sole potasu; jednak nie można ich podawać pacjentom z hiperkaliemią lub całkowitym blokiem serca. U tych pacjentów należy zastosować leki przeciwarytmiczne, np. lidokainę i fenytoinę. W celu kontroli bradykardii można podać dożylnie atropinę; jest ona również podawana pacjentom z blokiem serca. W przewlekłym zatruciu często konieczne jest przerwanie leczenia. Dotyczy to pacjentów, u których objawy nie są ciężkie i występują zwykle wtedy, gdy spodziewane jest maksymalne działanie leku. W zaburzeniach przewodzenia wskazane jest wszczęcie czasowego rozrusznika serca; w utrwalonych komorowych zaburzeniach rytmu nieodpowiadających na kardiowersję należy podać fragmenty Fab przeciwciała wiążącego digoksynę.

Hipokaliemię należy wyrównać podając doustnie lub dożylnie suplementy potasu, w zależności od sytuacji. Sole potasu mogą stanowić zagrożenie dla pacjentów z bradykardią lub blokiem serca wywołanym przez metylodigoksynę i w przypadku znacznego przedawkowania glikozydów naporstnicy przebiegającego z hiperkaliemią.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikozydy naparstnicy, metyldigoksyna.  
Kod ATC: C01AA08

Metyldigoksyna (beta-metyldigoksyna) jest pochodną digoksyny. Charakteryzuje się lepszym profilem wchłaniania niż digoksyna ze względu na większą rozpuszczalność w tłuszczach. Metyldigoksyna jest estrem metylovym digoksyny: polarność jej cząsteczki jest mniejsza, a wchłanianie większe i szybsze. Metyldigoksyna jest metabolizowana do digoksyny: ma to wpływ na ogólne stężenie glikozydów i ich działanie kliniczne.

U pacjentów z ostrą niewydolnością serca zaleca się stosowanie metyldigoksyny doustnie zamiast digoksyny stosowanej dożylnie.

Działanie farmakologiczne metyldigoksyny i digoksyny jest takie samo. Podstawowym działaniem obu leków jest zahamowanie ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) ATP-azy. Oba leki wywołują dodatnie działanie inotropowe, działając bezpośrednio na mięsień sercowy, zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością serca, jak również u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Wraz ze wzrostem kurczliwości zwiększała się pojemność minutowa serca, ciśnienie żyłne zmniejszało się, zmniejszała się wielkość serca i wyrównawcza odruchowa tachykardia.

Diureza zwiększała się wraz z poprawą hemodynamicznej czynności nerek.

Glikozydy naparstnicy zmniejszają szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wydłużają skuteczny okres refrakcji (ERP): aktywność nerwu błędnego jest zwiększona, działają one bezpośrednio na węzeł AV i posiadają aktywność sympatykolytyczną. Działanie glikozydów na węzeł AV nie ujawnia się klinicznie, kiedy szybkość przedsionków jest wystarczająco mała, aby umożliwić powrót do stanu wyjściowego w obrębie węzła AV podczas każdego skurczu serca (jednak u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu np. trzepotaniem i migotaniem przedsionków, liczba fal depolaryzacji docierających do komór jest zmniejszona). Glikozydy naparstnicy skracają nadkomorowy skuteczny okres refrakcji. Stosowane w dawkach terapeutycznych mogą wydłużyć odstęp PR, skracać odstęp QT i obniżyć odcinek ST. Efekty rejestrowane w zapisie EKG nie są wystarczające dla określenia stopnia nasycenia glikozydem.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Metyldigoksyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Biodostępność metyldigoksyny w postaci tabletek jest większa (70 do 100%) niż digoksyny (60 do 80%).

Maksymalne stężenia glikozydów w surowicy występują 30 minut po doustnym podaniu metyldigoksyny. Po podaniu dawki 0,3 mg największe stężenie w surowicy wynosi około 2 ng/ml, podczas gdy po podaniu dawki 0,4 mg wynosi około 4 ng/ml.

Po 7 godzinach od podania dawki 0,3 mg, stężenie w surowicy wynosi około 1,5 ng/ml. W celu oceny stężenia digoksyny w surowicy próbki krwi należy pobierać 6 godzin po podaniu ostatniej dawki lub tuż przed podaniem kolejnej dawki.

Istotny klinicznie dodatni efekt inotropowy stwierdzano 30-60 minut po doustnym podaniu metyldigoksyny. Maksymalne działanie lecznicze występowało po 4 godzinach. Po podaniu dożylnym początek działania metyldigoksyny na serce występuje nawet wcześniej (w ciągu 15 minut). Jej działanie jest silniejsze niż po podaniu w postaci tabletek, jednak maksymalny efekt terapeutyczny jest osiągnięty również po upływie około 4 godzin.

#### Dystrybucja

Zgodnie z danymi z różnych badań, metyldigoksyna wiąże się z białkami osocza w 10 do 22%.



Objętość dystrybucji wynosi od 735 do 915 l i jest porównywalna z objętością dystrybucji dla digoksyny.

### **Metabolizm i wydalanie**

Metylodigoksyna jest metabolizowana w wątrobie do digoksyny, głównie w procesie O-demetylacji. 50 do 60% dawki metyldigoksyny podanej doustnie lub dożylnie wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej lub jako digoksyna i inne metabolity. Stwierdzano obecność również bis- i monoglikozydów, głównie w kale.

Biologiczny okres półtrwania metyldigoksyny wynosi około 2 dni.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma farmakokinetycznych danych dotyczących metyldigoksyny u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak w celu zapewnienia jej optymalnego działania u tych pacjentów zaleca się ocenę kliniczną i uważne monitorowanie stężenia w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek zmienione mogą być objętość dystrybucji metyldigoksyny i jej klirens. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest ustalenie optymalnego dawkowania na podstawie stężenia leku w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

Zmniejszony metabolizm wątrobowy prowadzi do zmian właściwości farmakokinetycznych metyldigoksyny. Oprócz innych działań, zmniejsza się jej klirens i objętość dystrybucji. U pacjentów z chorobami wątroby dawkę metyldigoksyny należy zmniejszyć.

### Nadczynność i niedoczynność tarczycy

Objętość dystrybucji jest zwiększona u pacjentów z nadczynnością tarczycy i zmniejszona u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Toksyczność po podaniu jednorazowym*

Wartości LD<sub>50</sub>, LD<sub>LO</sub> i TD<sub>LO</sub> u różnych gatunków zwierząt oraz przy różnych drogach podania są zamieszczone w tabeli poniżej.

LD<sub>LO</sub> (Lethal Dose Low) – najmniejsza dawka (inna niż LD<sub>50</sub>) substancji podanej jakąkolwiek drogą, inną niż droga wziewna, w jakimkolwiek czasie, w jednej lub kilku porcjach, która powodowała zgon u człowieka lub zwierzęcia.

TD<sub>LO</sub> (Toxic Dose Low) – najmniejsza dawka substancji wprowadzonej jakąkolwiek drogą, inną niż droga wziewna, w jakimkolwiek czasie, która powodowała jakikolwiek efekt toksyczny u człowieka, lub wywoływała działanie rakotwórcze lub teratogenne u zwierząt lub człowieka.

### Tabela

Toksyczność metyldigoksyny po podaniu jednorazowym; wartości LD<sub>50</sub>, LD<sub>LO</sub>, TD<sub>LO</sub> (w µg/kg, z wyjątkiem wartości TD<sub>LO</sub> u królików).

Gatunek/droga podania	LD <sub>50</sub> (µg/kg mc.)	LD <sub>LO</sub> (µg/kg mc.)	TD <sub>LO</sub> (µg/kg mc.)
Szczur iv. po. ip. sc.	4800 8300 6200 5930		187 500
Mysz iv. po.	4900 7800		

ip. sc.	4800 9390		
Świnka morska iv. doustnie ip.	2100 800	653	
Królik po.	5900		130 mg/kg mc.
Kot iv.		190	
Człowiek iv.		160	

### ***Działanie teratogenne podczas ciąży***

Działanie teratogenne

Toksyczność glikozydów naparstnicy obserwowana u matek związana była ze zmianami w zapisie EKG u noworodków oraz w ich następstwie ze zgonem spowodowanym niedotlenieniem wewnątrzmacicznym.

U dzieci matek otrzymujących glikozydy naparstnicy stwierdzano małą masę urodzeniową. Jest to prawdopodobnie wynikiem obniżenia wieku ciążowego, a nie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego. W badaniu, w którym uczestniczyły 22 kobiety z chorobami serca otrzymujące glikozydy naparstnicy, średni wiek ciąży wynosił 38,5 tygodnia, a poród trwał 4 godziny. Wiek ciążowy u 64 kobiet, które nie otrzymywały naparstnicy, wynosił 39,9 tygodnia, a poród trwał 8 godzin.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U potomstwa szczurów i u królików otrzymujących w czasie ciąży glikozydy naparstnicy nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych.

Dane dotyczące wpływu metylodigoksyny na płodność nie są dostępne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon  
Sacharoza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie są znane.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC w tekturowym pudełku.  
Jedno opakowanie zawiera 30 tabletek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1746

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.05.1999 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5.06.2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**