

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIGOXIN WZF, 250 mikrogramów (μg), tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 250 mikrogramów digoksyny (*Digoxinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 156,75 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki Digoxin WZF są barwy białej (dopuszczalny odcień szarawy), okrągłe, płaskie ze ściętym obrzeżem, z jednostronnie umieszczoną kreską dzielącą tabletkę na połowę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Migotanie przedsionków z szybką czynnością komór, w przebiegu niewydolności mięśnia sercowego.

Zaawansowana niewydolność mięśnia sercowego w skojarzeniu z innymi lekami.

Leczenie niektórych nadkomorowych zaburzeń rytmu, szczególnie przewlekłego trzepotania i migotania przedsionków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawki produktu należy ustalać indywidualnie, w zależności od wieku, masy ciała oraz czynności nerek pacjenta. Podane poniżej dawki mają charakter orientacyjny.

Z uwagi na różnice w biodostępności postaci doustnej i dożylniej digoksyny, podczas zmiany postaci z tabletek na roztwór do wstrzykiwań dożylnych, dawkowanie powinno być zmniejszone o 33%.

Dorośli z przewlekłą niewydolnością serca bez towarzyszących nadkomorowych zaburzeń rytmu serca:

Nie jest konieczne podawanie dawki nasycającej. Zwykle stosuje się od 125 do 250 μg na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć stosowanie dawki mniejszej 62,5 μg na dobę.

Dawkowanie w przypadku migotania lub trzepotania przedsionków u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat:

Przyspieszone doustne nasycenie

Jeżeli medycznie jest uzasadnione, szybkie nasycenie można osiągać na kilka sposobów, takich jak:

Jednorazowa dawka od 750 do 1500 µg.

W przypadku ryzyka wystąpienia działania toksycznego, np. u pacjentów w podeszłym wieku, doustną dawkę nasycającą należy podać w kilku dawkach podzielonych, zachowując sześć godzin przerwy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz oceniając efekt kliniczny u pacjenta przed podaniem kolejnej dawki digoksyny.

Stopniowe doustne nasycenie

Od 250 do 750 µg na dobę należy podawać przez okres jednego tygodnia. Następnie zaleca się podawanie dawki podtrzymującej.

Uwaga: wybór metody nasycania zależy od stanu pacjenta.

Dawka podtrzymująca

Dawkę podtrzymującą można wyliczyć korzystając ze wzoru:

$$\text{Dawka podtrzymująca} = \frac{\text{Dawka nasycająca} \times \% \text{ eliminowany na dobę}}{100}$$

Gdzie:

$$\% \text{ eliminowany na dobę} = 14 + C_{cr}/5$$

C_{cr} - jest klirensiem kreatyniny, korygowanym na 70 kg masy ciała lub 1,73 m² powierzchni ciała. Jeżeli znane jest tylko stężenie kreatyniny w osoczu, C_{cr} można obliczyć stosownie do wieku w przybliżeniu:

- dla mężczyzn:

$$C_{cr} = \frac{140 - \text{wiek}}{\text{stężenie kreatyniny (mg/100ml)}}$$

Uwaga: jeśli kreatynina jest oznaczana w mikromolach/l, to można zamienić na mg/100 ml (mg%) w następujący sposób:

$$\begin{aligned} \text{stężenie kreatyniny (mg/100 ml)} &= \frac{\text{stężenie kreatyniny (mikromol/l)} \times 113,12}{10\,000} \\ &= \frac{\text{stężenie kreatyniny (mikromol/l)}}{88,4} \end{aligned}$$

Gdzie 113,12 jest masą cząsteczkową kreatyniny.

- dla kobiet - uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85.

Uwaga: powyższe wzory nie nadają się do obliczenia klirensu kreatyniny u dzieci.

W praktyce oznacza to, że dla większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi od 125 do 250 µg digoksyny na dobę. U pacjentów podatnych, u których występują nasilone działania niepożądane, zaleca się stosowanie mniejszych dawek, tj. 62,5 µg na dobę. Niektórzy pacjenci wymagają jednak zastosowania większych dawek.

Wcześnieiki, niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 10 lat (jeżeli nie otrzymywali glikozydów nasercowych w ciągu ostatnich 2 tygodni):

U noworodków, szczególnie wcześniaków, klirens nerkowy digoksyny jest mniejszy - dlatego poza ogólnymi uwagami dotyczącymi dawkowania, należy zmniejszyć dawkę.

Poza okresem noworodkowym, dzieci wymagają proporcjonalnie większych dawek digoksyny w przeliczeniu na masę lub powierzchnię ciała niż pacjenci dorośli, jak podano w schemacie poniżej. U dzieci powyżej 10 lat stosuje się dawki jak u osób dorosłych, biorąc pod uwagę masę ciała.

Doustna dawka nasycająca:

Powinna być podana według poniżej przedstawionego schematu:

Wcześnieiki o masie ciała < 1,5 kg:	25 mikrogramów/kg mc. na dobę
Wcześnieiki o masie ciała od 1,5 kg do 2,5 kg:	30 mikrogramów/kg mc. na dobę
Noworodki oraz dzieci w wieku do 2 lat:	45 mikrogramów/kg mc. na dobę
Dzieci w wieku od 2 do 5 lat:	35 mikrogramów/kg mc. na dobę
Dzieci w wieku od 5 do 10 lat:	25 mikrogramów/kg mc. na dobę

Dawka nasycająca powinna być podawana w dawkach podzielonych - przy czym pierwsza dawka powinna stanowić połowę całkowitej dawki leku, a następne powinny być podawane co 4 do 8 godzin, oceniając efekt kliniczny przed podaniem kolejnej dawki.

Leczenie podtrzymujące:

Dawkę podtrzymującą należy podawać według poniższego schematu:

Wcześnieiki: dawka dobową = 20% dawki 24-godzinnej nasycającej (dożylną lub doustną).

Noworodki urodzone o czasie i dzieci w wieku do 10 lat: dawka dobową = 25% 24-godzinnej dawki nasycającej (dożylną lub doustną).

Powyższy schemat należy traktować jako ogólną wskazówkę. Podczas podawania produktu należy określać stężenie digoksyny w surowicy i korygować dawki w zależności od otrzymanych wyników.

Jeśli glikozydy naparstnicy były stosowane w ciągu ostatnich dwóch tygodni, należy się spodziewać, że optymalne dawki nasycające będą mniejsze niż podane powyżej dawki zalecane.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pogarszająca się na ogół czynność nerek oraz niska masa ciała pacjentów w podeszłym wieku wpływają na farmakokinetykę digoksyny powodując większe prawdopodobieństwo podniesienia stężenia digoksyny we krwi i związanej z nim toksyczności. Dlatego też zaleca się okresowe oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy i unikanie hipokaliemii.

Zalecenia dotyczące dawkowania digoksyny u pacjentów z chorobami nerek lub otrzymujących leki moczopędne - patrz punkt: 4.4.

Badania:

Wyniki badań określających stężenie digoksyny w osoczu mogą być wyrażone w nanogramach/ml (ng/ml) lub jednostkach układu SI nanomolach/l (nmol/l). Aby dokonać przeliczenia ng/ml na nmol/l, należy pomnożyć ng/ml przez 1,28.

Stężenie digoksyny w osoczu może być oznaczane metodami radioimmunologicznymi.

Krew przeznaczona do badania powinna być pobrana po 6 lub więcej godzinach od przyjęcia ostatniej dawki digoksyny.

Kilka analiz wykonanych *post hoc* u pacjentów z niewydolnością serca biorących udział w badaniach *Digitalis Investigation Group* wykazało, że optymalne stężenie digoksyny w osoczu wynosi od 0,5 ng/ml (0,64 nanomoli/l) do 1,0 ng/ml (1,28 nanomoli/l).

Objawy toksyczności digoksyny występują częściej, gdy stężenie digoksyny w osoczu jest większe niż 2 ng/ml, mogą jednak pojawić się przy niższych stężeniach w osoczu.

Podczas dokonywania analizy wyników badań, należy również wziąć pod uwagę stężenie potasu w osoczu oraz czynność gruczołu tarczowego.

Inne glikozydy, w tym metabolity digoksyny, mogą zaburzać wyniki badań.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne glikozydy nasercowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Okresowo występujący całkowity blok serca lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zwłaszcza z napadami Stokesa-Adamsa w wywiadzie.

Niemiarowości wywołane zatruciem glikozydami nasercowymi.

Niemiarowości nadkomorowe z dodatkową drogą przewodzenia przedsionkowo-komorowego, takie jak zespół Wolffa-Parkinsona-White'a.

Częstoskurcz komorowy, migotanie komór.

Kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej, chyba że występują migotanie przedsionków i niewydolność krążenia, ale nawet wtedy digoksynę należy stosować ostrożnie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczne działania digoksyny mogą wywołać zaburzenia rytmu, z których niektóre mogą także przypominać niemiarywości będące wskazaniem do zastosowania tego leku. Przykładowo, częstoskurcz przedsionkowy ze zmiennym blokiem przedsionkowo-komorowym wymaga zachowania szczególnej ostrożności, gdyż klinicznie rytm ten przypomina migotanie przedsionków.

Pacjentom przyjmującym digoksynę nie wolno wstrzykiwać dożylnie soli wapnia.

W niektórych przypadkach zatokowo-predsionkowych zaburzeń przewodnictwa (tj. zespół chorego węzła) digoksyna może wywoływać lub nasilać bradykardię zatokową bądź powodować blok zatokowo-predsionkowy.

W podjęciu decyzji o dalszym leczeniu digoksyną może być pomocne oznaczenie stężenia digoksyny w osoczu, lecz dawki toksyczne innych glikozydów mogą wywoływać reakcję krzyżową i wpływać na wyniki badań. Bardziej odpowiednie może być czasowe odstawienie digoksyny i obserwacja pacjenta.

Jeżeli pacjent stosował glikozydy nasercowe w okresie ostatnich dwóch tygodni, należy ponownie rozważyć zalecenia dotyczące dawek nasycających i zastosować mniejszą dawkę.

U pacjentów w podeszłym wieku lub ze zmniejszonym klirensiem nerkowym należy rozważyć zmniejszenie dawek, zarówno nasycających, jak i podtrzymujących.

Hipoksja, hipokaliemia, hipomagnezemia i znacznego stopnia hiperkalcemia zwiększają wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy nasercowe.

Podawanie digoksyny pacjentom z chorobami tarczycy wymaga zachowania ostrożności.

W niedoczynności tarczycy dawki nasycające i podtrzymujące digoksyny powinny być zmniejszone.

W nadczynności tarczycy powstaje względna oporność na digoksynę i należy wtedy zwiększyć

dawkę; w miarę uzyskiwania kontroli nadczynności tarczycy, dawkowanie digoksyny należy zmniejszać.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania lub po zabiegach rekonstrukcyjnych na przewodzie pokarmowym mogą wymagać większych dawek digoksyny.

W przypadku toksycznego działania digoksyny znacznie zwiększa się ryzyko wywołania niebezpiecznych zaburzeń rytmu podczas wykonywania kardiowersji prądem stałym i jest ono proporcjonalne do zastosowanej w kardiowersji energii.

Jeśli u pacjenta stosującego digoksynę planowana jest kardiowersja elektryczna, produkt należy odstawić minimum 24 godziny przed zabiegiem. W stanach nagłych, takich jak zatrzymanie krążenia, gdy ma być zastosowana kardiowersja, należy użyć najmniejszej skutecznej energii. Nie należy stosować kardiowersji elektrycznej u pacjentów z niemiarywościami, które pojawiły się po zastosowaniu glikozydów nasercowych.

Digoksyna działa korzystnie w niemiarywościach prawdopodobnie dlatego, że w pewnym stopniu wywołuje blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Jednak przy obecności niecałkowitego bloku przedsionkowo-komorowego należy spodziewać się szybkiego pogłębienia się bloku. W całkowitym bloku, zastępczy rytm komorowy może ulec stłumieniu.

Podawanie digoksyny w okresie bezpośrednio po zawale serca nie jest przeciwwskazane. Zastosowanie leków inotropowych u takich pacjentów może jednak skutkować niepożądanym zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz niedokrwieniem, a wyniki niektórych retrospektywnych badań sugerują, że podanie digoksyny może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Stwierdzono, że u pacjentów z hipokaliemią po zawale mięśnia sercowego i niestabilnych kardiologicznie istnieje ryzyko wystąpienia niemiarywości.

Należy unikać leczenia digoksyną pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą skrobiawicą serca. Jeżeli jednak zastosowanie innego alternatywnego leczenia nie jest możliwe, digoksynę należy stosować ostrożnie, kontrolując rytm komorowy u pacjentów ze skrobiawicą serca i migotaniem przedsionków.

Digoksyna może wywołać zwężenie naczyń i dlatego należy unikać jej stosowania u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego.

Pacjenci z beri-beri serca mogą nie wykazywać właściwej odpowiedzi na digoksynę, dopóki niedobór tiaminy nie zostanie jednocześnie leczony. Publikowane informacje wskazują, że digoksyna może hamować wychwyt tiaminy w miocytach w przypadku choroby beri-beri serca.

Digoksyny nie należy stosować w przypadku zaciskającego zapalenia osierdzia, dopóki nie uzyska się kontroli rytmu komorowego w przypadku migotania komór lub poprawy zaburzeń skurczowych serca.

Digoksyna poprawia tolerancję wysiłkową u pacjentów z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory i prawidłowym rytmem zatokowym. Może to być związane, ale nie musi, z poprawą profilu hemodynamicznego. Stwierdzono, że korzyści dla pacjentów z niemiarywościami nadkomorowymi są bardziej znaczące w spoczynku niż po wysiłku.

U pacjentów stosujących leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny lub tylko leki moczopędne, odstawienie digoksyny powoduje pogorszenie stanu klinicznego.

Zastosowanie dawek terapeutycznych digoksyny może powodować wydłużenie odstępu PR i obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie.

Digoksyna może powodować fałszywie dodatnie zmiany w zespołach ST-T na obrazie EKG podczas przeprowadzania testów. Zmiany te odzwierciedlają spodziewane działanie produktu i nie wskazują na jego toksyczność.

U pacjentów otrzymujących digoksynę należy okresowo badać stężenia elektrolitów we krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu); częstość badania zależna jest od stanu klinicznego pacjenta.

Pomimo, że u wielu pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca doraźne zastosowanie digoksyny przynosi korzyści, u wielu z tych pacjentów nie obserwuje się stałej, znamiennej lub trwałej poprawy hemodynamicznej. Dlatego też istotna jest ocena indywidualnej reakcji każdego pacjenta przy długookresowej terapii digoksyną.

Pacjenci z ciężką niewydolnością oddechową mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy naparstnicy.

Każda tabletkę zawiera 156,75 mg laktozy jednowodnej. Ze względu na zawartość laktozy, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wystąpienie interakcji zależy od stopnia wydalania leku przez nerki, wiązania przez tkanki, wiązania z białkami osocza, dystrybucji w organizmie, stopnia wchłaniania digoksyny i wrażliwości na tę substancję. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji podczas stosowania terapii złożonych, a w przypadkach jakichkolwiek wątpliwości należy określić stężenie digoksyny.

Digoksyna w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może powodować wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leki powodujące hipokaliemię lub wewnątrzkomórkowy niedobór potasu mogą powodować zwiększoną wrażliwość na digoksynę; należą do nich leki moczopędne, sole litu, kortykosteroidy oraz karbenoksolon.

Pacjenci otrzymujący digoksynę są bardziej wrażliwi na działanie suksametonium, które nasila hiperkaliemię.

Wapń wstrzyknięty szybko dożylnie może wywołać ciężką niemierność u pacjentów stosujących digoksynę.

Stężenie digoksyny w osoczu **zwiększa się** podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: alprazolamu, amiodaronu, flekainidu, gentamycyny, indometacyny, itrakonazolu, prazosyny, propafenonu, chinidyny, chininy, spironolaktonu, antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyny i klarytromycyny), tetracykliny (i prawdopodobnie innych antybiotyków), trimetoprimu, propantelinu, atorwastatyny, cyklosporyny, epoprostenolu (przemijająco) i karwedylolu.

Stężenie digoksyny w osoczu **zmniejsza się** podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: adrenaliny (epinefryny), leków zubożających, środków przeczyszczających, kaolin-pektyny, kolestyraminy, akarbozy, salbutamolu, sulfasalazyny, neomycyny, ryfampicyny, niektórych cytostatyków, fenytoiny, metoklopramidu, penicylaminy, produktów zawierających wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Antagoniści kanału wapniowego mogą zwiększać lub nie zmieniać stężenia digoksyny w osoczu. Werapamil, felodypina i tiapamil zwiększają stężenie digoksyny w osoczu. Nifedypina i diltiazem mogą zwiększać lub nie wpływać na stężenie digoksyny w osoczu. Isradypina nie zmienia stężenia digoksyny w osoczu. Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) mogą także zwiększać lub nie zmieniać stężenia digoksyny w osoczu.

Milrinon nie wpływa na stężenie digoksyny w surowicy w stanie stacjonarnym.

Digoksyna jest substratem glikoproteiny P. Zatem inhibitory glikoproteiny P mogą zwiększać stężenie digoksyny we krwi poprzez nasilenie jej wchłaniania i (lub) zmniejszanie klirensu nerkowego (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie digoksyny w ciąży nie jest przeciwwskazane, jednak dawkowanie i kontrola mogą być mniej przewidywalne u kobiet w ciąży niż u kobiet nie będących w ciąży, przy czym niektóre pacjentki mogą wymagać stosowania większych dawek w okresie ciąży. Stosowanie digoksyny u kobiet w ciąży jest dopuszczalne tylko w przypadku, jeśli w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Pomimo dużego narażenia na produkty naparstnicy przed urodzeniem, nie zaobserwowano znamienych działań niepożądanych u płodu lub noworodka, gdy stężenia digoksyny w osoczu utrzymywane są w zakresie normy. Przypuszcza się, że digoksyna poprzez bezpośredni wpływ na błonę mięśniową macicy, może być przyczyną wcześniactwa i małej masy urodzeniowej dzieci. Digoksyna podawana matce może być stosowana do leczenia częstoskurczu u płodu oraz zastoinowej niewydolności serca.

Odnotowano działania niepożądane u płodów, w przypadkach gdy u ich matek stwierdzano zatrucie digoksyną.

Karmienie piersią

Digoksyna przenika do mleka kobiecego w minimalnych ilościach, dlatego karmienie piersią nie jest przeciwwskazane.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność lub działania teratogennego digoksyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Obserwowano zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego i zaburzenia widzenia u pacjentów przyjmujących digoksynę, dlatego powinni oni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymienione działania niepożądane pogrupowano, biorąc pod uwagę podział na układy oraz częstość występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość określana jako bardzo często, często i niezbyt często była zasadniczo podana na podstawie badań klinicznych. Wzięto również pod uwagę przypadki po podaniu placebo. Działania niepożądane występujące z częstością rzadko i bardzo rzadko, a także pojedyncze przypadki, zamieszczono w oparciu o raporty otrzymane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: anoreksja.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: depresja.

Bardzo rzadko: psychoza, apatia, splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: ból głowy.

Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie lub widzenie w żółtym kolorze).

Zaburzenia serca:

Często: arytmia, zaburzenia przewodzenia, bigeminia, trigeminia, wydłużenie odstępu PR, bradykardia zatokowa.

Bardzo rzadko: nadkomorowa tachyarytmia, częstoskurcze przedsionkowe (z blokiem lub bez bloku serca), węzłowa tachykardia, arytmia komorowa, przedwczesne skurcze komorowe, obniżenie odcinka ST.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności i wymioty, biegunka.

Bardzo rzadko: niedokrwienie jelit, martwica jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypki skórne w postaci pokrzywki lub przypominające płonice; może im towarzyszyć znacznego stopnia eozynofilia.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: ginekomastia (po długotrwałym stosowaniu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko: osłabienie, zmęczenie, 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy toksyczności są zasadniczo podobne do zamieszczonych w punkcie 4.8. - Działania niepożądane, ale mogą występować częściej i o większym nasileniu.

Objawy toksyczności digoksyny występują częściej w przypadku stężenia powyżej 2,0 nanogramów/ml (2,56 nanomol/l), aczkolwiek mogą wystąpić indywidualne różnice. Jednak w przypadku podjęcia decyzji, czy objawy występujące u pacjenta wywołane zostały przez digoksynę, należy ocenić ważne czynniki, takie jak stan kliniczny, stężenie elektrolitów w osoczu oraz czynność tarczycy.

Dorośli

Według klinicznych obserwacji, przedawkowanie digoksyny w ilości 10 do 15 mg u dorosłych bez współistniejącej choroby serca było śmiertelne dla połowy pacjentów.

Objawy ze strony serca

Występują częściej i mają cięższy przebieg zarówno po zatruciu ostrym, jak i przewlekłym. Objawy ze strony serca występują zwykle po 3 do 6 godzinach po przedawkowaniu i mogą utrzymywać się przez 24 godziny lub dłużej. Toksyczne działanie digoksyny może powodować wystąpienie różnego rodzaju niemiaryowości. U niektórych pacjentów często występują jednocześnie różnego rodzaju zaburzenia rytmu serca. Mogą wystąpić napadowe częstoskurcze komorowe z blokiem przedsionkowo-komorowym, przyspieszenie rytmu węzłowego, spowolnione migotanie przedsionków (z niewielkimi zmianami rytmu komór) oraz dwukierunkowa komorowa tachykardia.

Przedwczesne skurcze komorowe są zazwyczaj najwcześniej i najczęściej występującymi zaburzeniami rytmu serca. Bigeminia i trigeminia również występują często.

Bradykardia zatokowa i inne bradyarytmie występują często.

Bloki serca stopnia I, II i III i rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe również występują często.

Wczesne objawy toksyczności przejawiają się tylko wydłużeniem odstępu PR.

Tachykardia komorowa może być również objawem toksyczności.

Zatrzymanie serca w wyniku asystolii lub migotania przedsionków po zastosowaniu digoksyny ma zazwyczaj złe rokowanie.

Hipokaliemia może przyczynić się do wystąpienia toksyczności.

Inne działania niepożądane

Po ostrym masywnym przedawkowaniu digoksyny może wystąpić hiperkaliemia w wyniku hamowania pompy sodowo-potasowej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują często, zarówno po przedawkowaniu ostrym, jak i przewlekłym. Według danych literaturowych objawy ze strony serca dotyczą około połowy pacjentów. Anoreksja, nudności i wymioty odnotowano u prawie 80%. Objawy te występują najczęściej we wczesnym okresie po przedawkowaniu.

Objawy neurologiczne i zaburzenia widzenia występują zarówno po zatruciu ostrym, jak i przewlekłym. Zawroty głowy, różnego rodzaju zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zmęczenie, złe samopoczucie występują bardzo często. Najczęstszym zaburzeniem widzenia jest zaburzenie widzenia barw (dominuje widzenie w żółtym kolorze). Objawy neurologiczne i zaburzenia widzenia mogą utrzymywać się nawet po ustąpieniu innych objawów zatrucia.

Po zatruciu przewlekłym mogą dominować objawy niespecyficzne, inne niż ze strony serca, takie jak złe samopoczucie i osłabienie.

Dzieci

W przypadku dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez współistniejącej choroby serca po przedawkowaniu digoksyny w ilości od 6 do 10 mg odnotowano zgon u połowy pacjentów.

Większość objawów toksyczności po podaniu digoksyny u dzieci występuje krótko po fazie nasycającej.

Zaburzenia serca

Niemiaryowości lub mieszane rodzaje niemiaryowości, które występują u dorosłych, mogą wystąpić u dzieci. Zatokowa tachykardia, nadkomorowa tachykardia oraz szybkie migotanie przedsionków występuje rzadziej u dzieci w porównaniu z dorosłymi.

U dzieci bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub zatokowej bradykardii.

Ektopia komorowa występuje rzadziej, jednak w przypadku masywnego przedawkowania, odnotowywano przyspieszenie czynności komór i migotanie przedsionków.

Każda arytmia lub zmiany przewodzenia w sercu, które rozwijają się u dziecka przyjmującego digoksynę należy przypisywać digoksynie do momentu wyjaśnienia przyczyn.

Inne działania niepożądane

Częstość innych działań niepożądanych niż ze strony serca jest podobna do obserwowanych u dorosłych: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia widzenia. Nudności i wymioty nie występują często u niemowląt i małych dzieci.

Działania niepożądane obserwowane po stosowaniu zalecanych dawek – zmniejszenie masy ciała u starszych dzieci i brak prawidłowego rozwoju i wzrostu u niemowląt i małych dzieci, bóle brzucha związane z niedokrwieńiem żyły kręzkowej, senność i zaburzenia zachowania, w tym zaburzenia psychotyczne odnotowywano po przedawkowaniu.

Leczenie

Po połknięciu, przypadkowym lub samobójczym digoksyny należy przeprowadzić płukanie żołądka, aby zapobiec dalszemu wchłanianiu.

Pacjenci po połknięciu dużej ilości digoksyny powinni otrzymać dużą dawkę węgla aktywowanego, aby zapobiec wiązaniu się i wchłanianiu digoksyny.

W przypadku zastosowania ponad 25 mg digoksyny przez osobę dorosłą, bez choroby serca, obserwuje się zgon lub postępujące objawy toksyczne reagujące tylko na leczenie przeciwciałami Fab skierowanymi przeciw digoksynie.

W przypadku przyjęcia digoksyny w dawce powyżej 10 mg u dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez stwierdzonej choroby serca, zaniechanie podania przeciwciał Fab może zakończyć się zgonem dziecka.

Hipokaliemię należy wyrównać. W przypadkach połknięcia znacznych ilości digoksyny może pojawić się hiperkaliemia w wyniku uwalniania potasu z mięśni szkieletowych. Dlatego też przed podaniem potasu w przypadku przedawkowania digoksyny, należy określić stężenie potasu w osoczu.

W przypadku wystąpienia bradyarytmii można podać atropinę, ale konieczne może okazać się przeprowadzenie stymulacji serca. Niemiarowości komorowe mogą reagować na podawanie lidokainy lub fenytoiny.

Dializa nie jest skuteczną metodą usuwania digoksyny z organizmu.

W przypadkach poważnego zatrucia digoksyną, digitoksyną lub innymi glikozydami, jeśli inne metody nie są skuteczne, należy podać dożylnie przeciwciała Fab skierowane przeciw digoksynie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, glikozydy nasercowe, kod ATC: C01AA05

Digoksyna zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego. Działanie to jest proporcjonalne do dawki w dolnym jej zakresie, dlatego już przy stosowaniu małych dawek osiągany jest pewien efekt; obserwowany jest on nawet w zdrowym mięśniu sercowym, chociaż nie przynosi on wtedy żadnych korzyści fizjologicznych. Główne działanie digoksyny polega na swoistym blokowaniu trifosfatazy adenylozylowej, a przez to wymiany jonów sodowych i potasowych (Na^+/K^+), w wyniku czego zmieniona dystrybucja jonów po obu stronach błony komórkowej powoduje zwiększenie napływu

jonów wapnia i zwiększenie stężenia wapnia w czasie sprężenia pobudzenie-skurcz. Siła działania digoksyny zwiększa się przy małym stężeniu jonów potasu zewnątrzkomórkowego, natomiast hiperkaliemia wywiera przeciwne działanie.

Digoksyna hamuje mechanizm wymiany jonów Na^+/K^+ w komórkach autonomicznego układu nerwowego, co prowadzi do pośredniego wpływu na czynność serca. W wyniku nasilenia bodźców eferentnych z nerwu błędnego zmniejsza się napięcie układu współczulnego i zwalnia się przewodzenie bodźców w przedsionkach i węźle przedsionkowo-komorowym. Stąd główne korzystne działanie digoksyny polega na zwolnieniu pracy komór.

Pośrednie zmiany kurczliwości mięśnia sercowego wynikają także z modyfikacji podatności żył spowodowanej przez zmienioną aktywność układu wegetatywnego oraz bezpośrednią stymulację układu żylnego. Pełna odpowiedź układu krążenia na digoksynę jest wypadkową między wymienionymi działaniami bezpośrednimi i pośrednimi i może różnić się u poszczególnych pacjentów. W obecności niektórych niemiarowości nadkomorowych, największe znaczenie ma neurogenne zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Stopień aktywacji neurohormonalnej występującej u pacjentów z niewydolnością serca związany jest z pogorszeniem klinicznym i zwiększonym ryzykiem zgonu.

Digoksyna zmniejsza aktywację zarówno układu współczulnego, jak i układu renina-angiotensyna, niezależnie od działania inotropowego i w ten sposób może zwiększać szansę przeżycia pacjenta. Nie jest jasne, czy działanie takie jest związane z bezpośrednim hamującym wpływem na układ współczulny, czy też ze zwiększeniem wrażliwości odruchu z baroreceptorów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym digoksyna ulega wchłanianiu w żołądku i w górnej części jelita cienkiego. Wchłanianie opóźnia obecność pokarmu, lecz całkowita ilość wchłoniętego leku pozostaje niezmieniona.

Dystrybucja

Po przyjęciu doustnym produktu, działanie rozpoczyna się w ciągu 0,5 do 2 godzin i osiąga maksimum w ciągu 2 do 6 godzin. Dostępność biologiczna digoksyny w postaci tabletek wynosi około 63%.

Początkowa dystrybucja digoksyny z kompartmentu centralnego do obwodowego trwa zazwyczaj 6 do 8 godzin. Mogą wystąpić wahania stężenia digoksyny w osoczu, zależnie od stopnia eliminacji digoksyny z organizmu. Objętość dystrybucji jest duża ($V_d = 510$ litrów u zdrowych ochotników), co wskazuje na silne wiązanie digoksyny przez tkanki. Największe stężenia digoksyny występują w sercu, wątrobie i nerkach, przy czym stężenie w sercu osiąga wartości 30-krotnie większe od stężenia w krwi obwodowej. Pomimo, że stężenie digoksyny w mięśniach szkieletowych jest znacznie mniejsze, należy pamiętać, że są one ważnym rezerwuarem produktu, gdyż stanowią 40% całkowitej masy ciała. Z niewielkiej części digoksyny krążącej w osoczu, około 25% jest związane z białkami.

Eliminacja

Digoksyna jest wydalana głównie w moczu w postaci niezmienionej.

Digoksyna jest substratem dla glikoproteiny P. Jako białko wypływające na zewnętrzną błonę enterocytów, glikoproteina P może ograniczać wchłanianie digoksyny. Glikoproteina P w kanalikach nerkowych staje się ważnym czynnikiem w wydalaniu digoksyny przez nerki (patrz punkt 4.5.).

Wykazano, że całkowity klirens digoksyny jest wprost proporcjonalnie związany z czynnością nerek, a procentowa utrata dobową odzwierciedla klirens kreatyniny.

Całkowity i nerkowy klirens digoksyny wynosi odpowiednio 193 ± 25 ml/min i 152 ± 24 ml/min w zdrowej populacji kontrolnej.

U niewielkiego odsetka osób digoksyna podana doustnie ulega przemianom przez florę bakteryjną jelita grubego do produktów redukcji digoksyny, które nie wykazują działania nasercowego. U tych osób do 40% podanej dawki może ulegać wydaleniu w postaci produktów redukcji digoksyny w moczu. Klirens nerkowy dwóch głównych metabolitów, dihydrodigoksyny i digoksygeniny wynosi: 79 ± 13 ml/min i 100 ± 26 ml/min.

Okres półtrwania digoksyny w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 30 do 40 godzin i przedłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, natomiast u pacjentów z bezmoczem może wynosić 100 godzin.

W okresie noworodkowym klirens nerkowy digoksyny jest mniejszy, dlatego należy dokonywać korekty dawkowania. Szczególnie dotyczy to wcześniaków, gdyż klirens nerkowy odzwierciedla stopień dojrzałości nerek. Klirens digoksyny wynosi $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m² powierzchni ciała w wieku 3 miesięcy w porównaniu do zaledwie 32 ± 7 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała w wieku 1 tygodnia. Poza okresem bezpośrednio po urodzeniu, dzieci generalnie wymagają podawania dawek proporcjonalnie większych niż dorośli w przeliczeniu na masę i powierzchnię ciała.

Ponieważ większość digoksyny związana jest w tkankach poza krwią, nie można jej skutecznie usunąć z organizmu podczas krążenia pozaustrojowego. Ponadto tylko 3% dawki digoksyny jest usuwane z organizmu podczas pięciu godzin hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego digoksyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Powidon K-25
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0377

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.08.1969 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2013 r.

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