

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Digoxin Sopharma; 0,25 mg/ml; roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 0,25 mg (250 mikrogramów) digoksyny.

Jedna ampulka 2 ml roztworu zawiera 0,5 mg (500 mikrogramów) digoksyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna ampulka (2 ml) zawiera 0,2 g etanolu, 0,824 g glikolu propylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór, praktycznie niezawierający cząsteczek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Lek wskazany jest w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniem czynności skurczowej. Najbardziej skutecznie działa u pacjentów z rozszerzeniem komory.
- Lek jest szczególnie wskazany w leczeniu niewydolności serca z współistniejącym migotaniem przedsionków.
- Lek jest wskazany do stosowania w leczeniu niektórych nadkomorowych zaburzeń rytmu, szczególnie przewlekłego trzepotania i migotania przedsionków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Podczas zmiany postaci dawkowania należy uwzględnić różnice w biodostępności postaci digoksyny do wstrzykiwań/do infuzji i postaci doustnej digoksyny. Na przykład w przypadku zmiany z postaci doustnej na roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji, dawkowanie powinno być zmniejszone o około 33%.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat:

Przyspieszone nasycenie:

Uwaga: lek można stosować u pacjentów, którzy nie przyjmowali glikozydów nasercowych w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Dawka nasycająca digoksyny podawanej pozajelitowo wynosi od 500 µg do 1 000 µg (0,5 do 1,0 mg), w zależności od wieku, masy ciała i czynności nerek. Dawkę nasycającą należy podawać w dawkach

podzielonych; pierwsza dawka powinna stanowić połowę całkowitej dawki leku, a następne dawki powinny być podawane co 4 do 8 godzin. Przed podaniem kolejnej dawki należy ocenić efekt kliniczny. Każda dawka powinna być podawana w infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania) przez 10 do 20 minut.

Dawka podtrzymująca:

Dawka podtrzymująca powinna być określona na podstawie odsetka maksymalnych zapasów w organizmie utraconych codziennie poprzez wydalanie. Poniższy wzór znajduje szerokie zastosowanie kliniczne:

Dawka podtrzymująca = maksymalny zapas w organizmie (np. dawka nasycająca) x % utrata dobową / 100

gdzie: % utrata dobową = $14 + Ccr/5$

Ccr to klirens kreatyniny, skorygowany do masy ciała 70 kg lub powierzchni ciała 1,73 m². Jeśli znane jest wyłącznie stężenie kreatyniny w osoczu (Scr), Ccr (skorygowany do masy ciała 70 kg) może być oszacowany u mężczyzn na podstawie wzoru

$$Ccr = (140 - \text{wiek}) / Scr \text{ (w mg/100 ml)}$$

U kobiet, powyższy wynik należy przemnożyć przez 0,85.

Uwaga: Powyższy wzór nie może być stosowany do obliczania klirensu kreatyniny u dzieci.

W praktyce oznacza to, że u większości pacjentów dawka podtrzymująca będzie wynosiła 0,125 do 0,25 mg digoksyny na dobę; u pacjentów wykazujących podwyższoną wrażliwość na działania niepożądane digoksyny wystarczająca może być dawka 62,5 µg (0,0625 mg) na dobę lub niższa. I przeciwnie, u niektórych pacjentów konieczne może być podawanie wyższej dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Pogarszająca się na ogół czynność nerek oraz niska masa ciała u pacjentów w podeszłym wieku wpływają na farmakokinetykę digoksyny, powodując wzrost prawdopodobieństwa zwiększenia stężenia digoksyny w osoczu i związanej z nim toksyczności, chyba że stosowane dawki digoksyny są niższe niż u pacjentów innych niż w podeszłym wieku. Należy okresowo oznaczać stężenie digoksyny w osoczu i unikać hipokaliemii.

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Patrz: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Dzieci

Noworodki, niemowlęta, dzieci w wieku do 10 lat (pacjenci, którzy nie otrzymywali glikozydów nasercowych w ciągu ostatnich 2 tygodni):

U noworodków, szczególnie wcześniaków, klirens nerkowy digoksyny jest niższy, dlatego należy zmniejszyć dawki preparatu.

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

Przyspieszone nasycenie:

Dawka nasycająca (parenteralna) w powyższych grupach pacjentów powinna być podawana zgodnie z następującym schematem:

Wcześniaki o masie ciała < 1,5 kg	20 µg/kg mc. na dobę
Wcześniaki o masie ciała od 1,5 kg do 2,5 kg	30 µg/kg mc. na dobę
Noworodki oraz dzieci do 2 lat	35 µg/kg mc. na dobę

Dzieci w wieku od 2 do 5 lat	35 µg/kg mc. na dobę
Dzieci w wieku od 5 do 10 lat	25 µg/kg mc. na dobę

Dawka nasycająca powinna być podawana w dawkach podzielonych; pierwsza dawka powinna stanowić połowę całkowitej dawki leku, a następne powinny być podawane co 4 do 8 godzin. Przed podaniem kolejnej dawki należy ocenić skutek kliniczny. Każda dawka powinna być podawana w infuzji dożylniej (patrz punkt 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania) przez 10 do 20 minut.

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

Dawka podtrzymująca:

Dawkę podtrzymującą należy podawać według schematu:

Wcześniejsi

Dawka dobową	=	20% dobowej dawki nasycającej (dożylniej lub doustnej)
--------------	---	--

Noworodki oraz dzieci w wieku poniżej 10 lat

Dawka dobową	=	25% dobowej dawki nasycającej (dożylniej lub doustnej)
--------------	---	--

Powyższe schematy dawkowania są orientacyjne. Podczas podawania leku u dzieci należy określać stężenie digoksyny w osoczu (patrz Monitorowanie) i korygować dawki w zależności od otrzymanych wyników.

Jeśli glikozydy naparstnicy były stosowane w ciągu ostatnich dwóch tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia digoksyną, należy się spodziewać, że optymalne dawki nasycające digoksyny będą mniejsze niż podane wyżej zalecane dawki.

Sposób podawania: zaleca się pozajelitowe, dożylne infuzje. Podawanie domięśniowe może być bardzo bolesne, ponadto występuje ryzyko martwicy mięśni, dlatego nie jest zalecane.

Zaleca się powolną infuzję dożylną digoksyny (w ciągu 10-20 minut), zamiast podawania w postaci bolusa. Szybka infuzja glikozydów nasercowych może wywołać ogólne lub wieńcowe zwężenie naczyń.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podawaniem, patrz punkt 6.6.

Monitorowanie

Wyniki badań określających stężenie digoksyny w osoczu mogą być wyrażone w nanogramach/ml (ng/ml) lub jednostkach układu SI - nanomolach/l (nmol/l). Aby przeliczyć 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. Szereg analiz post hoc u pacjentów z niewydolnością serca w badaniu Digitalis Investigation Group sugeruje, że optymalne stężenia digoksyny w osoczu pod koniec przedziału dawkowania powinny wynosić od 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) do 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Toksyczne działanie digoksyny występuje częściej w przypadku stężenia digoksyny w osoczu powyżej 2 ng/ml.

Toksyczność może jednak wystąpić w przypadku mniejszych stężeń digoksyny w osoczu. Przy podejmowaniu decyzji o związku objawów u pacjenta z digoksyną, istotnymi czynnikami są stan kliniczny pacjenta, łącznie ze stężeniem potasu w osoczu oraz czynność tarczycy.

Pozostałe glikozydy, w tym metabolity digoksyny, mogą zakłócać wyniki dostępnych testów i należy zawsze zachować ostrożność w przypadku wyników, które są niewspółmierne do stanu klinicznego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na digoksynę, inne glikozydy nasercowe lub którąkolwiek substancje pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Okresowo występujący całkowity blok serca lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zwłaszcza u pacjentów z napadami Stokesa-Adamsa w wywiadzie.
- Arytmia wywołana zatruciem glikozydami nasercowymi.
- Arytmia nadkomorowa związana z dodatkową drogą przewodzenia przedsionkowo-komorowego, taką jak zespół Wolffa-Parkinsona-White'a, chyba że dokonano oceny właściwości elektrofizjologicznych dodatkowej drogi oraz wszelkich szkodliwych działań digoksyny na te właściwości. W przypadku stwierdzenia występowania lub podejrzenia występowania dodatkowej drogi oraz braku niemiaryowości nadkomorowej w wywiadzie, stosowanie digoksyny jest przeciwwskazane.
- Częstoskurcz komorowy, migotanie komór.
- Kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu, chyba że występuje jednocześnie migotanie przedsionków i niewydolność serca, jednak wówczas również należy zachować ostrożność, jeśli konieczne jest stosowanie digoksyny.
- Produkt leczniczy zawiera również glikol propylenowy, który może powodować objawy takie jak po spożyciu alkoholu (w stężeniu powyżej 400 mg/kg u dorosłych i ponad 200 mg/kg u dzieci).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Toksyczne działanie digoksyny może wywołać zaburzenia rytmu, niektóre z nich mogą przypominać arytmie będącą wskazaniem do zastosowania digoksyny. Na przykład częstoskurcz komorowy ze zmiennym blokiem przedsionkowo-komorowym wymaga zachowania szczególnej ostrożności, gdyż klinicznie ten rytm przypomina migotanie przedsionków.
- W niektórych przypadkach zatokowo-predsionkowych zaburzeń przewodnictwa (tj. zespół chorego węzła) digoksyna może wywoływać lub nasilać bradykardię zatokową lub 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 błędnie sugerować zadowalające wyniki badań. Bardziej odpowiednie może być czasowe odstawienie digoksyny i obserwacja pacjenta.
- Jeśli 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 klirensen nerkowym należy rozważyć zalecenia dotyczące dawkowania. Należy rozważyć zmniejszenie dawek zarówno nasycających, jak i podtrzymujących.
- Hipokaliemia zwiększa wrażliwość mięśnia sercowego na działanie glikozydów nasercowych.

- Hipoksja, hipomagnezemia oraz hiperkalcemia znacznego stopnia zwiększają wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy nasercowe.
- Zbyt szybkie podanie dożylnie digoksyny może prowadzić do skurczu naczyń krwionośnych ze wzrostem ciśnienia tętniczego i (lub) zmniejszenia przepływu wieńcowego. Dlatego istotne jest powolne podawanie leku u pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego z wysokim ciśnieniem tętniczym oraz ostrym zawałem mięśnia sercowego.
- 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 wówczas 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, lek 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 niemiarynością, która pojawiła się po zastosowaniu glikozydów nasercowych.
- Digoksyna działa korzystnie w niemiaryności 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 mięśnia sercowego 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 wskazują, 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 niemiaryności. Należy również pamiętać o ograniczeniach nałożonych następnie na stosowanie kardiowersji elektrycznej.
- Należy unikać stosowania digoksyny u pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą amyloidozą sercową. W przypadku gdy alternatywne metody leczenia są nieodpowiednie, digoksyna może być stosowana ostrożnie w celu kontroli szybkości czynności komór u pacjentów z amyloidozą serca i migotaniem przedsionków.
- Digoksyna rzadko wywołuje zwężenie naczyń, w związku z czym należy unikać stosowania digoksyny u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego.
- Pacjenci z chorobą beri-beri mogą niewłaściwie reagować na digoksynę, jeśli zasadniczy niedobór tiaminy nie jest jednocześnie leczony. Dostępne są również publikacje wskazujące, że

digoksyna może hamować wychwyt zwrotny tiaminy we włóknach mięśniowych w przebiegu choroby beri-beri.

- Digoksyny nie należy stosować u pacjentów z zaciskającym zapaleniem osierdzia, chyba że jest stosowana do kontrolowania szybkości czynności komór w migotaniu przedsionków lub w celu poprawy dysfunkcji skurczowej.
- Digoksyna poprawia tolerancję wysiłkową u pacjentów z niewydolnością lewokomorową z prawidłowym rytmem zatokowym. Może to być związane, ale nie musi, z poprawą profilu hemodynamicznego. Stwierdzono jednak, że korzyści dla pacjentów z niemiaryowością 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 wysiłkowych. Zmiany te odzwierciedlają spodziewane działanie leku i nie wskazują na jego toksyczność.
- U pacjentów otrzymujących digoksynę należy okresowo badać stężenie 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.
- Lek Digoxin Sopharma zawiera 10% etanolu. Jedna ampulka zawiera 0,2 g alkoholu.

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 przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy oznaczyć stężenie digoksyny w osoczu.

- 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 wywoływać ciężką niemiarkowość u pacjentów stosujących digoksynę.
- Stężenie digoksyny w osoczu zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: alprazolam, amiodaron, flekainid, gentamycyna, indometacyna, itrakonazol, prazosyna, propafenon, chinidyna, chinina, spironolakton, antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), tetracykliny (i prawdopodobnie innych antybiotyków), trimetoprim, propantelina, atorwastatyna, cyklosporyny, epoprostenol (przemijające), karwedilol.
- Stężenie digoksyny w osoczu zmniejsza się podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: adrenaliny (epinefryny), leków zobojętniających, kaolin-pektyny, niektórych leków przeczyszczających, kolestyraminy, akarbozy, salbutamolu, sulfasalazyny, neomycyny, ryfampicyny, niektórych cytostatyków, fenytoiny, metoklopramidu, penicylaminy, preparatów zawierających wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- Antagoniści kanału wapniowego mogą nie zmieniać lub zwiększać stężenie 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 stężenie digoksyny w osoczu.
Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) mogą także nie zmieniać lub zwiększać stężenie digoksyny w osoczu.
- Milrinon nie wpływa na stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym.
- Digoksyna jest substratem P-glikoproteiny. W związku z tym, inhibitory P-glikoproteiny mogą zwiększać stężenie digoksyny we krwi poprzez zwiększanie wchłaniania i (lub) poprzez zmniejszanie klirensu nerkowego (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Brak dostępnych informacji dotyczących wpływu digoksyny na płodność u ludzi.

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

Pomimo długiego narażenia na preparaty naparstnicy przed urodzeniem, nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych u płodu lub noworodka, gdy stężenie digoksyny w osoczu utrzymywane jest w zakresie normy. Przypuszcza się, że digoksyna poprzez bezpośredni wpływ na błonę mięśniową macicy może być przyczyną wcześniactwa i niskiej masy urodzeniowej dzieci, jednak nie można wykluczyć wpływu chorób serca matki na stan noworodka. Digoksyna podawana u matki może być stosowana do leczenia częstoskurczu u płodu oraz zastoinowej niewydolności serca.

Odnotowano działania niepożądane u płodu, w przypadku gdy u ich matek stwierdzano zatrucie digoksyną.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Obserwowano zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego i zaburzenia widzenia u pacjentów przyjmujących preparat Digoxin Sopharma, dlatego powinni oni zachować ostrożność

podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, obsługiwanie urządzeń mechanicznych i wykonywania niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem digoksyny zostały przedstawione w poniższej tabeli. Do określenia częstości ich występowania użyto następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie działania niepożądane zostały uszeregowane według zmniejszającego się nasilenia.

Częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Klasyfikacja układów i narządów				
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>				małopłytkowość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				jadłowstręt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		depresja		psychoza, apatia, splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zaburzenia OUN, zawroty głowy			ból głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie lub widzenie w kolorze żółtym)			
<i>Zaburzenia serca</i>	niemiarowość, zaburzenia przewodzenia, bigeminia, trigeminia, wydłużenie odstępu PR, bradykardia zatokowa			tachyarytmia nadkomorowa, częstoskurcz przedsionkowy (z blokiem lub bez bloku), częstoskurcz węzłowy, arytmia komorowa, przedwczesne skurcze komorowe, obniżenie odcinka ST
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	nudności, wymioty, biegunka			niedokrwienie jelit, martwica jelit
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka skórna w postaci pokrzywki lub przypominająca płonice; może im towarzyszyć eozynofilia znacznego stopnia			
<i>Zaburzenia układu</i>				ginekomastia (po

<i>rozrodczego i piersi</i>				długotrwałym stosowaniu)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie

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 Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49-21-301, fax (22) 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania są podobne do opisanych w punkcie 4.8. Działania niepożądane; mogą jednak występować z większą częstością i być bardziej nasilone. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania digoksyny występują częściej po przekroczeniu stężenia 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l), jednak obserwowano znaczącą zmienność pomiędzy pacjentami. W przypadku określania, czy objawy pacjenta są spowodowane przez digoksynę, ważnymi czynnikami są stan kliniczny pacjenta łącznie ze stężeniem elektrolitów w osoczu oraz czynnością tarczycy (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Dorośli

U dorosłych bez choroby serca obserwacja kliniczna wskazuje, że przedawkowanie digoksyny w ilości od 10 do 15 mg było dawką powodującą zgon połowy pacjentów.

Objawy ze strony serca

Objawy ze strony serca to najczęściej występujące i ciężkie objawy toksyczności ostrej, jak i przewlekłej. Maksymalne działanie na mięsień sercowy występuje na ogół w ciągu 3 do 6 godzin po przedawkowaniu i może trwać przez następne 24 godziny lub dłużej. Przedawkowanie digoksyny może prowadzić do niemiarowości niemal każdego typu. Często występują liczne zaburzenia rytmu u tego samego pacjenta, takie jak napadowy częstoskurcz przedsionkowy ze zmiennym blokiem przedsionkowo-komorowym, przyspieszony rytm węzłowy, spowolnione migotanie przedsionków (z bardzo małą zmiennością szybkości czynności komór) oraz dwukierunkowy częstoskurcz komorowy. Przedwczesne skurcze komorowe są często najwcześniejszą i najczęściej występującą niemiarowością. Często występuje również bigeminia i trigeminia.

Rzadkoskurcz zatokowy i pozostałe bradyarytmia występują bardzo często.

Często występują bloki serca pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia oraz rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe.

Wczesna toksyczność może objawiać się wyłącznie wydłużeniem odstępu PR.

Objawem toksyczności może być również częstoskurcz komorowy.

Zatrzymanie krążenia wywołane przez zatrzymanie serca lub migotanie komorowe z powodu zatrucia digoksyną jest na ogół śmiertelne.

Hipokaliemia może przyczyniać się do toksyczności (patrz punkt 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Pozostałe objawy

Ostre i poważne zatrucie digoksyną może prowadzić do łagodnej lub znacznej hiperkaliemii z powodu hamowania pompy sodowo-potasowej (Na⁺-K⁺).

Objawy ze strony żołądka i jelit występują bardzo często zarówno w przypadku toksyczności ostrej, jak i przewlekłej. Jak podaje większość publikacji symptomy poprzedzają objawy ze strony serca u około połowy pacjentów. Jadłowstręt, nudności i wymioty opisywano z częstością do 80%. Te objawy na ogół występują wcześniej po przedawkowaniu.

Objawy neurologiczne i objawy widzenia występują zarówno w przypadku toksyczności ostrej, jak i przewlekłej. Zawroty głowy, różne zaburzenia ze strony OUN, zmęczenie i złe samopoczucie występują bardzo często. Najczęściej występującym zaburzeniem widzenia jest aberracja (przewaga żółtego i zielonego). Objawy neurologiczne i widzenia mogą utrzymywać się nawet po ustąpieniu innych objawów toksyczności.

W przypadku toksyczności przewlekłej mogą dominować niespecyficzne objawy pozasercowe, takie jak złe samopoczucie i osłabienie.

Dzieci

U dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez choroby serca, obserwacja kliniczna wskazuje, że przedawkowanie digoksyny w ilości od 6 do 10 mg było dawką powodującą zgon połowy pacjentów.

Większość objawów toksyczności u dzieci występuje podczas lub bezpośrednio po fazie nasycającej digoksyną.

Objawy ze strony serca

Takie same niemierności lub kombinacje niemierności występujące u dorosłych mogą występować u dzieci. Częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy oraz gwałtowne migotanie przedsionków obserwuje się rzadziej u dzieci.

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub rzadkoskurcz zatokowy są bardziej prawdopodobne u dzieci.

Arytmia komorowa występuje rzadziej, jednak w przypadku poważnego przedawkowania opisywano arytmie komorową, częstoskurcz komorowy i migotanie komór.

Każdą niemierność lub zmianę przewodzenia w mięśniu sercowym u dzieci stosujących digoksynę należy uznać za spowodowaną przez digoksynę, do czasu gdy nie udowodni się innej przyczyny.

Objawy pozasercowe

Często występujące objawy poza sercowe, podobne do obserwowanych u dorosłych, to objawy ze strony żołądka i jelit, OUN i oka. Nudności i wymioty nie występują jednak często u niemowląt i małych dzieci.

Oprócz działań niepożądanych obserwowanych po podaniu zalecanych dawek, w przypadku przedawkowania obserwowano spadek masy ciała u pacjentów ze starszych grup wiekowych oraz brak prawidłowego wzrostu i rozwoju u niemowląt, ból brzucha z powodu niedokrwienia tętnicy kręzkowej, senność i zaburzenia zachowania, w tym objawy psychiatryczne.

Leczenie

Bezpośrednio po spożyciu, przypadkowym lub celowym, ilość dawki dostępnej do wchłonięcia można zmniejszyć przez płukanie żołądka.

Pacjenci po spożyciu dużej dawki naparstnicy powinni przyjąć dużą dawkę aktywowanego węgla w celu zapobieżenia wchłanianiu i wiązaniu digoksyny w jelitach podczas krążenia jelitowo-jelitowego.

W przypadku połknięcia digoksyny w ilości większej niż 25 mg przez osobę dorosłą bez choroby serca może nastąpić się zgon lub postępujące objawy toksyczne reagujące tylko na leczenie przeciwciałami Fab skierowanymi przeciwko digoksynie (Digibind). W przypadku połknięcia digoksyny w ilości większej niż 10 mg przez dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez stwierdzonej choroby serca, przy zaniechaniu podania przeciwciał Fab obserwuje się zgon dziecka.

Należy skorygować hipokaliemię. W przypadku połknięcia dużej dawki digoksyny może wystąpić hiperkaliemia w wyniku uwalniania potasu z mięśni szkieletowych. 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 podawania lidokainy lub fenytoiny.

Dializa nie jest skuteczną metodą usuwania digoksyny z organizmu w przypadku toksyczności potencjalnie zagrażającej życiu.

Szybkie odwrócenie powikłań związanych z ciężkim zatruciem digoksyną, digitoksyną i innymi glikozydami następowało po dożylnym podaniu fragmentów Fab swoistych przeciwciał digoksyny, po niepowodzeniu innych metod leczenia. Digibind jest znanym antidotum na zatrucie digoksyną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikozydy nasercowe, glikozydy naparstnicy. Kod ATC: C01AA05

Digoksyna bezpośrednio zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego. Działanie to jest proporcjonalne do dawki w dolnym jej zakresie, stąd już przy stosowaniu małych dawek osiągany jest pewien skutek. Jest on obserwowany nawet w zdrowym mięśniu sercowym, chociaż nie przynosi wtedy żadnych korzyści fizjologicznych. Główne działanie digoksyny polega na swoistym blokowaniu trifosfatazy adenozylowej, a przez to wymiany jonów sodowych i potasowych ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), w wyniku czego zmieniona dystrybucja jonów po obu stronach błony komórkowej powoduje zwiększenie napływu jonów wapnia i zwiększenie stężenia wapnia w czasie sprzężenia pobudzenie-skurcz. Siła działania digoksyny zwiększa się przy małym stężeniu jonów potasu w płynie zewnątrzkomórkowym, natomiast hiperkaliemia wywiera przeciwne działanie.

Digoksyna hamuje mechanizm wymiany jonów $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 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 węzle przedsionkowo-komorowym. Stąd główne korzystne działanie digoksyny polegające 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 dożylnym podaniu dawki nasycającej widoczne działanie farmakologiczne pojawia się w ciągu 5 do 30 minut i osiąga maksimum w ciągu 1 do 5 godzin. Po podaniu doustnym digoksyna jest wchłaniana z żołądka i górnego odcinka jelita cienkiego. Przyjmowanie digoksyny po posiłku

spowalnia wchłanianie leku, ale całkowita ilość wchłoniętej digoksyny pozostaje na ogół niezmienną. Jednak w przypadku przyjmowania leku z posiłkami o wysokiej zawartości błonnika, ilość wchłoniętego leku z dawki doustnej może być zmniejszona.

Po podaniu doustnym początek działania następuje w ciągu 0,5 do 2 godzin i osiąga maksimum po 2 do 6 godzinach.

Biodostępność digoksyny po podaniu doustnym wynosi około 63% w postaci tabletek oraz 75% w postaci syropu dla dzieci.

Dystrybucja

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

Wydalenie

Digoksyna jest wydalana głównie z moczem w niezmięnionej postaci.

Digoksyna jest substratem P-glikoproteiny. Jako białko efluksowe w błonie szczytowej enterocytów, P-glikoproteina może ograniczać wchłanianie digoksyny. P-glikoproteina w proksymalnych kanalikach nerkowych wydaje się być ważnym czynnikiem wydalania digoksyny przez nerki (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Po podaniu dożylnym digoksyny zdrowym ochotnikom, 60% do 75% dawki digoksyny jest wydalane z moczem w ciągu 6 dni. Wykazano, że całkowity klirens digoksyny jest wprost proporcjonalnie związany z czynnością nerek, a procentowa utrata dobową odzwierciedla klirens kreatyniny, który z kolei może być oszacowany na podstawie stabilnego stężenia kreatyniny w osoczu. Całkowity i nerkowy klirens digoksyny wynosi odpowiednio 193 ± 25 ml/min i 152 ± 24 ml/min u zdrowej populacji kontrolnej.

U niewielkiego odsetka pacjentów, digoksyna po podaniu doustnym jest przekształcana przez bakterie jelitowe w przewodzie pokarmowym do produktów redukcji, które nie wykazują działania nasercowego (produktów redukcji digoksyny, DRP). U tych pacjentów ponad 40% dawki może być wydalone w postaci DRP z moczem. Klirens nerkowy dwóch głównych metabolitów, dihydrodigoksyny i digoksygeniny wynosi odpowiednio 79 ± 13 ml/min i 100 ± 26 ml/min.

Jednak w większości przypadków główną drogą wydalania digoksyny w postaci niezmięnionej są nerki.

Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji digoksyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi od 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/1,73m² powierzchni ciała w wieku 3 miesięcy, w porównaniu do zaledwie 32 ± 7 ml/min/1,73m² powierzchni ciała w wieku 1 tygodnia. Poza okresem bezpośrednio po urodzeniu dzieci generalnie wymagają podawania dawek proporcjonalnie większych w przeliczeniu na masę i powierzchnię ciała.

Ponieważ większość digoksyny wiąże się z tkankami, a nie krąży we krwi, digoksyna nie jest skutecznie usuwana z organizmu podczas krążenia pozaustrojowego. 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

Alkohol etylowy 80% (w przeliczeniu na 96%)

Glikol propylenowy

Kwas cytrynowy jednowodny

Disodu fosforan dwuwodny

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Ampułki z bezbarwnego szkła hydrolitycznego typu 1, o pojemności 2 ml, z oznaczeniem punktu otwierania ampułki – kolorową kropką. Opakowanie zawiera: 10 ampulek (1 blister z 10 ampułkami) lub 100 ampulek (10 blistrów po 10 ampulek) w pudełku tekturowym z ulotką dla pacjenta. Blistry wykonane są z folii PVC.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór digoksyny do wstrzykiwań/ do infuzji może być podawany po rozcieńczeniu w czterokrotnej albo większej objętości wody do wstrzykiwań; 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy.

Rozcieńczenie w mniejszej niż zalecana objętości może prowadzić do wytrącenia się digoksyny.

Roztwór digoksyny należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. Nie zaleca się mieszania z innymi lekami w tej samej strzykawce lub pojemniku.

Niewykorzystany produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21318

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

12.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO