

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Digoxin Léčiva 0,125 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje digoxinum 0,125 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy a sodík.

Jedna tableta obsahuje 108,925 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta obsahuje maximálně 0,108 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: Bílé až téměř bílé kulaté ploché tablety bez půlicí rýhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Srdeční selhávání u hypertrofických a dilatovaných srdcí při chronickém tlakovém a objemovém přetížení (arteriální hypertenze, aortální nebo mitrální insuficience, chronická ischemická choroba srdeční), zvláště je-li přítomna fibrilace síní s rychlou odpovědí komor.
- Dlouhodobé podávání digoxinu je indikováno u chronického srdečního selhání (při dobré kompenzaci trvající několik měsíců, zejména při nejasné původní indikaci digoxinu, je možné opatrné vysazení digoxinu za pečlivé klinické a laboratorní kontroly, a to zejména u nemocných, u kterých je vyšší riziko intoxikace).
- Fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, zejména při současném srdečním selhání (pokud se nedá přímo přednost kardioverzi).

Přípravek je určen k léčbě dospělých a dětí od 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Je přísně individuální.

Vzhledem k úzkému terapeutickému rozmezí a velkému riziku intoxikace je třeba při dávkování přihlížet k aktuálnímu stavu myokardu, kvalitě funkce ledvin, hmotnosti pacienta, ostatním chorobám pacienta a dalším faktorům ovlivňujícím citlivost myokardu k srdečním glykosidům (lékové interakce), v případě potřeby je vhodné monitorovat sérové koncentrace digoxinu.

Dospělí: Obvykle se provádí postupná digitalizace: Dávka se pohybuje v rozmezí 0,250–0,500 mg denně, u starších pacientů se podává zpočátku dávka nižší. U nemocných s normální funkcí ledvin je ustáleného stavu dosaženo po 6–7 dnech podávání digoxinu.

Zcela výjimečně, při nutnosti dosažení rychlého klinického účinku je možno provést rychlou digitalizaci: 1. den se podává nárazová dávka 0,500 mg 1–2x denně, od 2. do 4. dne se podává 0,250 mg po 6–8 hodinách.

Obvyklá udržovací denní dávka je 0,125–0,250 mg p.o. 1x denně.

Dětem od 3 let se podávají relativně vyšší dávky než dospělým. Nárazová počáteční dávka se pohybuje v rozmezí 10–50 µg/kg tělesné hmotnosti. Nárazová dávka se podává většinou ve 3–4 dílčích dávkách po 6–8 hodinách s pečlivou kontrolou klinického stavu první, popř. i druhý den léčby. Udržovací denní dávka se pohybuje v rozsahu 10–25 µg/kg tělesné hmotnosti 1x denně v závislosti na věku a funkci ledvin.

Při renální insuficienci je třeba udržovací denní dávku upravit úměrně poklesu clearance endogenního kreatininu (Clcr), popř. zvýšení koncentrace sérového kreatininu (Ccr). Při Clcr pod 0,83 ml/s, tj. pod 50 ml/min., popř. při Ccr nad 150 µmol/l se udržovací denní dávka snižuje asi na 1/2–1/3. Při Clcr pod 0,42 ml/s, tj. pod 25 ml/min., resp. při Ccr vyšší než 300 µmol/l, se udržovací denní dávka snižuje na 1/3 i méně, nejlépe při současném monitorování sérových koncentrací digoxinu (absolutní požadavek při anurii či hemodialýze).

Nejvyšší jednotlivá dávka je 1 mg p.o., nejvyšší denní dávka jsou 2 mg p.o.

Způsob podání

Přípravek se užívá před jídlem. Pouze v případě výskytu žaludeční nevolnosti je možno užívat přípravek po jídle. Přípravek se zapíjí malým množstvím tekutiny. Doporučuje se podávat pravidelně ve stejnou denní dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Digitálová intoxikace.
- Komorové tachykardie u čerstvého infarktu myokardu.
- Hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí.
- Myokardiální selhávání s pomalým sinusovým nebo síniovým rytmem a AV blokády II. a III. stupně (intraventrikulární blokády nejsou kontraindikací).
- Syndrom preexcitace (WPW syndrom) pro možnost zrychlení vedení aberantními anterográdními spoji.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba pečlivě zvážit u:

- městnavé nedostatečnosti srdce zaviněné mechanickou překážkou bez současné fibrilace síní (těsnou mitrální stenózou se sinusovou tachykardií, stenózou aortálních chlopní, aneurysmatem, opakovanými embolizacemi do plic, cor pulmonale při respirační insuficienci, perikarditidou),
- akutní hypoxémie,
- akutního infarktu myokardu,
- akutní myokarditidy,
- vyššího věku nemocných,
- poruch elektrolytové a acidobazické rovnováhy (hypokalémie, hyperkalémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hyperkalcémie, acidózy),
- sick-sinus syndromu,
- plánované kardioverze,
- pacientů s myxedémem,
- pacientů s komorovou tachykardií a komorovými extrasystolami.

U pacientů s renální insuficiencí je třeba upravit dávkování podle hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2 Dávkování).

U akutního selhání levé komory srdeční podání diuretik a vazodilatancií obvykle předchází aplikaci digoxinu.

Při akutním selhání pravé komory není většinou digoxin dobře účinný.

U akutního infarktu myokardu není podání digoxinu vhodné, pouze při současném selhání myokardu a při fibrilaci síní.

Opatrnost je nutná při podávání Digoxinu 0,125 Léčiva pacientům s onemocněním štítné žlázy. Počáteční a udržovací dávky by měly být sníženy, pokud je funkce štítné žlázy snížena. Při hypertyreóze může být nutné zvýšit dávky, a to z důvodu relativní digoxinové rezistence.

U pacientů se závažným respiračním poškozením může být zvýšena citlivost myokardu vůči digitalisovým glykosidům.

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky digoxinu mohou ovlivnit léky, které mohou změnit jeho farmakokinetiku nebo farmakodynamiku.

Absorpci digoxinu snižuje živočišné uhlí, aniontové iontoměniče, cholestyramin, colestipol, vláknina, antacida, antidiarrhoika, metoklopramid, neomycin, sulfasalazin, kyselina para-aminosalicylová, gliadiny (gliadinové peptidy), aktinoterapie.

Fytofarmaka obsahující třezalku tečkovanou nebo její extrakt snižují plazmatické hladiny a účinek digoxinu.

Omeprazol zvyšuje plazmatické hladiny digoxinu a tím zvyšuje jeho toxicitu.

ACE inhibitory a antagonisté receptoru pro angiotensin II mohou způsobovat hyperkalémii, snižovat vazbu digoxinu na tkáň a tím zvyšovat plazmatické hladiny digoxinu. Navíc mohou snižovat renální exkreci digoxinu.

NSAID mají potenciál k poškození ledvin a tím mohou zvyšovat plazmatické hladiny digoxinu. Tato interakce může být klinicky signifikantní u pacientů s poškozenou renální funkcí.

Absorpci digoxinu prodlužuje potrava, ale nijak ji kvantitativně nepostihuje.

Kortikosteroidy a diuretika způsobující depleci kalia zvyšují toxicitu digoxinu. Pacienti dlouhodobě užívající kortikosteroidy by proto měli být důkladně kontrolováni.

Nadbytek draslíku v myokardu zpomaluje vedení vzruchu síní a subnodálním systémem, snižuje automaticitu; při hypokalémii se zvyšuje frekvence výskytu a závažnost intoxikace. Hypermagnezémii, kterou může vyvolat intravenózní podání roztoku magnézia, mohou rovněž provázet poruchy rytmu i vedení. Intravenózní aplikace vápníku zvyšuje při současném podávání digoxinu riziko arytmií. Pokud je současné podání vápníku nezbytné, je nutná pečlivá monitorace EKG.

Při současném podávání dalších antiarytmik je nebezpečí vzniku arytmií.

Hypochloremická metabolická alkalóza (nejčastěji v důsledku diuretické léčby) zvyšuje toxicitu digoxinu, stejně tak respirační acidóza může zvýšit toxicitu digoxinu a výskyt arytmií.

Chinidin, blokátory kalciových kanálů (především verapamil a diltiazem), amiodaron, propafenon a spironolakton zvyšují koncentraci digoxinu v séru a tím jeho toxicitu. Při současném podání těchto léčiv spolu s digoxinem se doporučuje snížení dávek digoxinu.

Současné podání digoxinu a β -blokátorů může vést k bradykardii.

Současné podávání depolarizujících periferních myorelaxancií (např. suxamethonium) může vést ke zvýšení toxicity digoxinu.

Současné užívání tetracyklinu, neomycinu, erytromycinu a klaritromycinu (eventuálně jiných makrolidových antibiotik) může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace digoxinu.

Digoxin je substrát P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu (např. atorvastatin, tolaptan, karvedilol, ritonavir a sachinavir/ritonavir) mohou zvýšit koncentraci digoxinu v krvi, a to zvýšením jeho absorpce a/nebo snížením jeho renální clearance (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“). Proto je třeba dbát opatrnosti při souběžném užívání. Koncentrace digoxinu v séru by měla být kontrolována a v případě potřeby dávka digoxinu snížena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Digoxin prochází placentární bariérou - hladiny digoxinu v séru novorozence jsou stejně vysoké jako v séru matky. Studie u experimentálních zvířat nebyly prováděny. Vzhledem k nedostatku znalostí o možném riziku pro plod se doporučuje podávat digoxin jen v přísně indikovaných případech.

Kojení

Digoxin přechází do mateřského mléka v obdobných koncentracích jako je v plazmě, toto množství ve srovnání s terapeutickými dávkami pro děti nemá farmakologický význam. Proto je podávání digoxinu během kojení možné, ale pouze ve zcela indikovaných případech.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rozhodující je základní onemocnění - digoxin riziko omezení schopností v terapeutických dávkách nezvyšuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence a závažnost nežádoucích účinků po podávání digoxinu závisí na dávce, na stavu nemocného a souběžné farmakoterapii. Pokud je digoxin užíván v doporučených dávkách nebo terapeutických sérových koncentracích a pokud je brán zřetel i na souběžnou léčbu a jiná rizika pacienta, výskyt nežádoucích účinků je minimální.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky digoxinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté	Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Dezorientace
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Bolesti hlavy
Poruchy oka	Časté	Poruchy vidění (zřetelně ostře bílé obrysy tmavých

		předmětů, poruchy barevného vidění, hlavně žluté a zelené barvy)
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie, AV blok 1. stupně, extrasystoly, bigeminie
	Velmi vzácné	Supraventrikulární tachyarytmie, tachykardie (bez nebo s blokem) a další arytmie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava, malátnost
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Gynekomastie

Ve vysokých až toxických dávkách digoxin snižuje srdeční kontraktilitu a může zhoršit srdeční insuficienci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Při předávkování dochází k vystupňování nežádoucích účinků. Na možnost intoxikace myslíme při příznacích, jako jsou bigeminie, bradykardie, polytopní extrasystoly a síňokomorový blok, zejména ve spojení s centrálními, resp. gastroduodenálními příznaky, potvrzuje je stanovení sérových koncentrací nad 2,3 ng/ml.

U zdravých dospělých pacientů je dávka vyšší než 10 mg téměř vždy fatální. U pediatrické populace požití více než 4 mg nebo 0,3 mg/kg představuje závažnou toxicitu.

Léčba

Při intoxikaci je třeba především zastavit podání digoxinu! Provede se výplach žaludku (výplach žaludku se však nedoporučuje provádět při výrazné bradykardii pro nebezpečí vagového dráždění) a podá se aktivní uhlí k zabránění absorpce digoxinu. Antidotem digoxinu je antidigoxin (Digitalis-Antidot BM inj.). 80 mg antidota váže 1 mg digoxinu. Při jeho nedostupnosti se doporučuje kalium chloratum 4–10 g denně p.o. nebo v pomalé i.v. infuzi. Při poruchách komorového rytmu se po vyrovnání kalémie osvědčuje podání fenytoinu, resp. prokainamidu. β-lytika je možno podat jen tam, kde nehrozí bradykardie. Při bradykardii a bloku je vhodný atropin. Ke kardioverzi lze přistoupit až po selhání předchozích zákroků. Při masivním předávkování může dojít k progresivní hyperkalémii. Podává se glukóza v infuzi, inzulin. Digoxin nelze odstranit z těla dialýzou. Terapie se provádí při trvalé kontrole EKG a elektrolytů v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiotonikum. ATC kód: C01AA05

Digoxin je srdeční glykosid z digitálisové skupiny. Svým přímým (na myokard a hladkou svalovinu cév) a nepřímým (vagamimetickým) účinkem působí pozitivně inotropně (zvyšuje sílu kontrakce myokardu), negativně chronotropně (zpomaluje srdeční frekvenci) a antiarytmicky (snižuje vodivost AV uzlem). Mechanismem účinku je vazba digoxinu na $Na^+/K^+-ATPázu$ v buněčné membráně. Její inhibicí dochází ke zvýšení nitrobuňčného obsahu sodíku a výměnným mechanismem druhotně ke vzestupu nitrobuňčného obsahu vápníku a jeho vazbě na kontraktilní proteiny myofibril. Při zlepšeném prokrvení ledvin se zvyšuje tvorba moči, dochází k snazšímu odstraňování nadbytku vody (která se hromadí jako důsledek selhávání srdce). Dochází ke zmenšení otoků dolních končetin, dušnosti a ke zvýšení fyzické výkonnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání digoxinu v tabletách se z gastrointestinálního traktu vstřebává asi 70 % podané dávky. Přibližně 25 % digoxinu je vázáno na sérový albumin. Distribuční objem digoxinu je velký v důsledku extenzivní vazby digoxinu na svalovou tkáň, na tukovou tkáň se prakticky neváže. Digoxin proniká do cerebrospinálního likvoru a přes placentární bariéru, dostává se do mateřského mléka. Digoxin nelze odstranit z těla dialýzou. Distribuční fáze je ukončena za 6–8 hodin po podání, koncentrace digoxinu v krvi v ustáleném stavu se u většiny kompenzovaných nemocných pohybuje v terapeutickém rozmezí 0,5–2 ng/ml, je zde však velká interindividuální variabilita. Účinek digoxinu po perorálním podání nastupuje asi za 2 hodiny, vrcholí asi za 6 hodin po podání. Digoxin se vylučuje většinou nezměněn ledvinami, 30–50 % denní dávky za 24 hodin, enterohepatální oběh je bezvýznamný. Biologický poločas eliminace je 1,5–2 dny, u anurických pacientů se prodlužuje až na 4–6 dnů.

Digoxin je substrát P-glykoproteinu. Jako efluxní protein na apikální membráně enterocytů může P-glykoprotein limitovat absorpci digoxinu. P-glykoprotein v renálních proximálních tubulech je důležitým faktorem při renální eliminaci digoxinu (viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita (LD_{50}) u psa p.o. 0,3 mg/kg, u myši i.p. 5,5 mg/kg.
Data o mutagenitě, karcinogenitě, teratogenitě a fertilitě nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kukuřičný škrob
sodná sůl kroskarmelosy
želatina
kalcium-stearát
polysorbát 80
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: Blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

41/300/69-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 1. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 5. 2019