

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Digoxin/Anfarm 0,5 mg/2 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2ml ampule obsahuje 0,5 mg digoxinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 2ml ampule obsahuje 170 mg ethanolu a 828 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Srdeční selhání, supraventrikulární arytmie, zejména fibrilace síní a flutter síní

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku digoxinu je nutné upravit individuálně podle věku, fyzické kondice, tělesné hmotnosti a renálních funkcí pacienta.

Doporučené dávkování je určeno pouze jako počáteční vodítko.

V případech, kdy byly v předchozích dvou týdnech podány srdeční glykosidy, měla by být doporučení pro počáteční dávkování přezkoumána a dávka snížena.

Při přechodu z jedné lékové formy na jinou je třeba vzít v úvahu rozdíl v biologické dostupnosti mezi injekčním a perorálním přípravkem s obsahem digoxinu. Například pokud jsou pacienti převedeni z perorální lékové formy na intravenózní, dávka by měla být snížena přibližně o 33 %.

Dospělí a děti starší 10 let:

Parenterální podání:

Parenterální podání by mělo být použito u pacientů, kterým nebyly v předchozích dvou týdnech podávány srdeční glykosidy.

Celková dávka parenterálně podaného digoxinu je 500 až 1000 mikrogramů (0,5 až 1,0 mg) a závisí na věku, tělesné hmotnosti a funkci ledvin pacienta.

Celková dávka by měla být podána v rozdělených dávkách, přičemž přibližně polovina celkové dávky by měla být podána jako první dávka a další části celkové dávky by měly být podány ve 4 až 8hodinových intervalech. Před podáním každé další dávky by mělo být provedeno posouzení klinické odezvy.

Udržovací dávka:

Udržovací dávka by měla vycházet z procenta maximálních hladin digoxinu v těle, jež jsou denně vyloučeny. Následující vzorec má široké klinické použití:

$$Udržovací\ dávka = \text{maximální hladina digoxinu v těle} \times \frac{\text{denní ztráty (\%)}}{100}$$

Kde: maximální hladina digoxinu v těle = individuálně upravená úvodní dávka, denní ztráty (%) = $14 + \text{clearance kreatininu (C}_{CR})/5$

C_{cr} je clearance kreatininu upravená na 70 kg tělesné hmotnosti nebo 1,73 m² tělesného povrchu. Pokud jsou k dispozici pouze koncentrace kreatininu v séru (S_{cr}), lze u mužů vypočítat C_{cr} (upravené na 70 kg tělesné hmotnosti) následovně:

$$C_{CR} = \frac{(140 - \text{věk vyjádřený v letech})}{S_{cr} (\text{v mg}/100 \text{ ml})}$$

- U žen je nutné tento výsledek vynásobit hodnotou 0,85.
- Tyto výpočty nelze použít pro clearance kreatininu u dětí.

Upozornění: Pokud jsou hodnoty koncentrace kreatininu v séru vyjádřeny v jednotkách μmol/l, měly by být převedeny na mg/100 ml (mg %) následovně:

$$S_{CR}(\text{mg}/100 \text{ ml}) = \frac{S_{CR}(\mu\text{mol}/l) \times 113,12}{10\,000} = \frac{S_{CR}(\mu\text{mol}/l)}{88,4}$$

Kde: 113,12 je molekulová hmotnost kreatininu.

V praxi to znamená, že většina pacientů se srdečním selháním bude udržována na dávce 125 až 250 μg (0,125 až 0,25 mg) digoxinu denně. Avšak u těch, kteří vykazují zvýšenou citlivost na nežádoucí účinky digoxinu, může postačovat dávka 62,5 μg (0,0625 mg) denně nebo nižší.

Někteří pacienti mohou naopak vyžadovat vyšší dávku.

Novorozenci, kojenci a děti do 10 let

Pokud byly srdeční glykosidy podány dva týdny před zahájením léčby digoxinem, je potřeba počítat s tím, že maximální úvodní dávky digoxinu budou nižší než níže doporučené dávky.

U novorozenců, zejména u předčasně narozených dětí, je renální clearance digoxinu snížena a je třeba dodržovat odpovídající snížení dávky nad rámec obecných pokynů pro dávkování.

Bezprostředně po novorozeneckém období děti obecně vyžadují úměrně vyšší dávky než dospělí v závislosti na tělesné hmotnosti nebo tělesném povrchu, jak je uvedeno v následující tabulce. Děti starší 10 let vyžadují podobné dávky jako dospělí v poměru k jejich tělesné hmotnosti.

Parenterální podání:

Intravenózní úvodní dávka by měla být podávána pro následující skupiny pacientů podle níže uvedené tabulky:

Předčasně narození novorozenci <1,5 kg	20 µg/kg během 24 hodin
Předčasně narození novorozenci 1,5 kg až 2,5 kg	30 µg/kg během 24 hodin
Novorozenci a děti do 2 let	35 µg/kg během 24 hodin
Děti 2 až 5 let	35 µg/kg během 24 hodin
Děti 5 až 10 let	25 µg/kg během 24 hodin

Úvodní dávka by měla být podávána v rozdělených dávkách, přičemž přibližně polovina celkové dávky by měla být podána jako první dávka a další části celkové dávky by měly být podávány ve 4 až 8hodinových intervalech. Před podáním každé další dávky je třeba posoudit klinickou odezvu.

Udržovací dávka:

Udržovací dávka by měla být podávána v souladu s následujícím schématem:

Předčasně narozené děti: Denní dávka = 20 % 24hodinové úvodní dávky

Novorozenci narození v termínu a děti do 10 let: Denní dávka 25 % 24hodinové úvodní dávky

Tyto dávkovací režimy jsou určeny jako vodítka a jako základ pro úpravu dávkování, u těchto skupin pediatrických pacientů je nutné pečlivé klinické pozorování a monitorování sérových hladin digoxinu (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížené funkce ledvin a nízké tělesné svalové hmoty. Pokud je to nutné, dávka by měla být snížena a upravena podle změn farmakokinetiky digoxinu, aby se předešlo vysokým hladinám digoxinu v séru a riziku toxicity. Je třeba pravidelně monitorovat sérové hladiny digoxinu a zabránit hypokalémii.

Renální dysfunkce

Doporučené dávkování je třeba přehodnotit, pokud jsou pacienti starší nebo pokud existují jiné důvody pro sníženou renální clearance digoxinu. Je třeba zvážit snížení úvodní i udržovací dávky (viz bod 4.4).

Způsob podání

Ředění injekčního roztoku digoxinu

Injekční roztok digoxinu může být podán neředěný nebo naředěný ve čtyřnásobném nebo větším objemu 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného, 0,18% injekčního roztoku chloridu

sodného/4% injekčního roztoku glukózy nebo 5% injekčního roztoku glukózy. Čtyřnásobné ředění odpovídá přidání jedné 2ml ampule digoxinu do 6 ml injekčního roztoku. Použití menšího než čtyřnásobného objemu ředícího roztoku by mohlo vést k vysrážení digoxinu.

Je známo, že injekční roztok digoxinu je po naředění v poměru 1:250 kompatibilní s následujícími infuzními roztoky a je stabilní až 48 hodin při pokojové teplotě (20 až 25 °C):

- Intravenózní roztok chloridu sodného, B.P., 0,9% w/v
- Intravenózní roztok chloridu sodného (0,18% w/v) a glukózy (4% w/v), B.P.
- Intravenózní roztok glukózy, B.P., 5% w/v

Poměru 1:250 lze dosáhnout např. naředěním 2ml ampule 500 ml infuzního roztoku.

Ředění by mělo být provedeno buď za plně aseptických podmínek, nebo bezprostředně před použitím. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován (viz bod 6.6).

Podání injekčního roztoku digoxinu

Každá dávka by měla být podána intravenózní infuzí po dobu 10 až 20 minut.

Celková úvodní dávka by měla být podávána v rozdělených dávkách, přičemž přibližně polovina celkové dávky by měla být podána jako první dávka a zbývající části celkové dávky by měly být podávány ve 4 až 8hodinových intervalech. Před podáním každé další dávky by mělo být provedeno posouzení klinické odezvy.

Intramuskulární aplikace je bolestivá a je spojována se svalovou nekrózou. Tento způsob podání se nedoporučuje.

Rychlá intravenózní injekce může způsobit vazokonstrikci, což může způsobit hypertenzi a/nebo snížený koronární průtok krve. Pomalá rychlost injekce je proto důležitá u hypertenzního srdečního selhání a akutního infarktu myokardu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné srdeční glykosidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Komorová tachykardie nebo fibrilace komor
- Intermitentní úplná srdeční blokáda nebo atrioventrikulární blokáda druhého stupně, zejména pokud jsou v anamnéze epizody Stokes-Adams
- Arytmie způsobené intoxikací srdečními glykosidy
- Supraventrikulární arytmie spojené s akcesorními AV drahami, jako je Wolff-Parkinson-White syndrom, pokud nebyly posouzeny elektrofyzilogické charakteristiky akcesorní dráhy a jakýkoli potenciální škodlivý vliv digoxinu na tyto charakteristiky. Pokud je známo nebo existuje podezření na akcesorní dráhu a v anamnéze nejsou žádné předchozí supraventrikulární arytmie, je digoxin podobně kontraindikován.
- Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, pokud se nevyskytuje současně fibrilace síní a srdeční selhání, ale i přesto by měl být digoxin používán s opatrností

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování

U pacientů užívajících digoxin je třeba pravidelně monitorovat elektrolyty v séru a funkci ledvin (koncentrace kreatininu v séru). Frekvence sledování závisí na klinickém stavu pacienta.

Koncentrace digoxinu v séru mohou být vyjádřeny v konvenčních jednotkách ng/ml nebo v jednotkách SI nmol/l. Pro převod ng/ml na nmol/l vynásobte ng/ml číslem 1,28.

Koncentraci digoxinu v séru lze stanovit radioimunoanalýzou.

Krev by měla být odebrána 6 hodin nebo později po poslední dávce digoxinu.

Neexistují žádné striktní pokyny, pokud jde o rozsah sérových koncentrací, které jsou nejúčinnější. Post hoc analýzy pacientů se srdečním selháním ve studii Digitalis Investigation Group naznačují, že optimální hladina digoxinu v séru je 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) až 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Toxicita digoxinu je nejčastěji spojena se sérovými koncentracemi digoxinu vyššími než 2,0 ng/ml. U koncentrace digoxinu v séru je však třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta. Toxicita může nastat také při nižších koncentracích digoxinu v séru. Při rozhodování, zda jsou symptomy pacienta způsobeny digoxinem, je třeba vzít v potaz klinický stav pacienta, hladinu draslíku v séru a funkci štítné žlázy (viz bod 4.9).

Stanovení koncentrace digoxinu v séru může být užitečné při rozhodování o další léčbě digoxinem, ale jiné glykosidy a endogenní látky podobné digoxinu, včetně metabolitů digoxinu, mohou interferovat s dostupnými testovacími metodami a mohou poskytnout hodnoty, které nejsou úměrné klinickému stavu pacienta.

Arytmie

Arytmie mohou být vyvolány toxicitou digoxinu, z nichž některé mohou připomínat arytmiie, na které byl lék předepsán. Například síňová tachykardie s variabilní atrioventrikulární bloádou vyžaduje zvláštní pozornost, protože klinicky se rytmus podobá fibrilaci síní.

Mnoho příznivých účinků digoxinu na arytmiie je důsledkem určitého stupně blokády atrioventrikulárního vedení. Pokud však již došlo k neúplné atrioventrikulární blokádě, je třeba očekávat účinky rychlého přechodu k blokádě. Při úplné srdeční blokádě může být únikový rytmus potlačen.

Poškození funkce sinusového uzlu

V některých případech poruchy sinusového uzlu (např. Sick Sinus Syndrom) může digoxin způsobit nebo zhoršit sinusovou tachykardii nebo způsobit atrioventrikulární bloádu.

Infarkt myokardu

Podávání digoxinu v období bezprostředně po infarktu myokardu není kontraindikováno. Použití inotropních léků u některých pacientů v této situaci však může vést k nežádoucímu zvýšení spotřeby kyslíku v myokardu a k ischemii. Některé následné retrospektivní studie ukázaly, že digoxin je spojen se zvýšeným rizikem úmrtí. U pacientů, kteří mohou být po infarktu myokardu hypokalemičtí a pravděpodobně hemodynamicky nestabilní, je třeba zvážit možnost vzniku arytmií. Je také nutné brát v potaz omezení, která jsou následně kladena na kardioverzi stejnosměrným proudem.

Srdeční amyloidóza

U pacientů se srdečním selháním spojeným se srdeční amyloidózou je třeba se obecně vyhnout léčbě digoxinem. Pokud však není vhodná jiná alternativní léčba, lze digoxin použít ke kontrole komorové frekvence u pacientů se srdeční amyloidózou a fibrilací síní.

Myokarditida

Digoxin může vzácně vyvolat vazokonstrikci, a proto je třeba se mu vyhnout u pacientů s myokarditidou.

Onemocnění Beri-beri

Pacienti s onemocněním Beri-beri nemusí adekvátně reagovat na digoxin, pokud není současně léčen základní nedostatek thiaminu.

Konstriktivní perikarditida

Digoxin by neměl být podáván pacientům s konstriktivní perikarditidou, pokud není použit ke kontrole komorové frekvence při fibrilaci síní nebo ke zlepšení systolické dysfunkce.

Vytrvalost při cvičení

Digoxin zlepšuje toleranci zátěže u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory a normálním sínovým rytmem. To může, ale nemusí být spojeno se zlepšením hemodynamického profilu. Přínos digoxinu u pacientů se supraventrikulárními arytmiemi je však nejvíce patrný v klidu a méně patrný při zátěži.

Vysazení

U pacientů užívajících diuretika a ACE inhibitor nebo samotná diuretika vedlo vysazení digoxinu ke klinickému zhoršení.

Elektrokardiogram

Podávání terapeutických dávek digoxinu může způsobit prodloužení PR intervalu a depresi ST segmentu na elektrokardiogramu.

Digoxin může způsobit falešně pozitivní změny v komplexu ST-T elektrokardiogramu během zátěže. Tyto elektrofyzilogické účinky odrážejí očekávaný účinek léku a nesvědčí o toxicitě.

Těžké respirační onemocnění

Pacienti se závažným respiračním onemocněním mohou mít zvýšenou citlivost myokardu na srdeční glykosidy.

Hypokalémie

Hypokalémie zvyšuje citlivost myokardu na působení srdečních glykosidů.

Hypoxie, hypomagnezémie a hyperkalémie

Hypoxie, hypomagnezémie a těžká hyperkalémie zvyšují citlivost myokardu na srdeční glykosidy.

Nemoc štítné žlázy

Podávání digoxinu pacientovi s onemocněním štítné žlázy vyžaduje opatrnost. Počáteční a udržovací dávky digoxinu by měly být sníženy, pokud je funkce štítné žlázy abnormální. U hypertyreózy existuje relativní rezistence na digoxin a může být nutné dávku zvýšit. V průběhu léčby tyreotoxikózy by mělo být dávkování sníženo, jakmile se tyreotoxikóza dostane pod kontrolu.

Malabsorpce

Pacienti s malabsorpčním syndromem nebo po operaci gastrointestinálního traktu mohou vyžadovat vyšší dávky digoxinu.

Chronické městnavé srdeční selhání

Ačkoli pro mnoho pacientů s chronickým městnavým srdečním selháním je okamžité podání digoxinu přínosné, u některých z nich to nevede ke stálému, výraznému nebo trvalému zlepšení hemodynamiky. Při dlouhodobém podávání digoxinu je proto důležité vyhodnotit reakci každého pacienta individuálně.

Stejnoseměrná kardioverze

Riziko nebezpečných arytmií u stejnosměrné kardioverze se významně zvyšuje v přítomnosti digitalisové toxicity a je úměrné energii použité na kardioverzi.

Při elektivní kardioverzi stejnosměrným proudem u pacienta, který užívá digoxin, by měl být před provedením kardioverze lék vysazen na 24 hodin. V naléhavých případech, jako je srdeční zástava, by se při kardiopulmonální resuscitaci měla použít nejnižší účinná energie.

Použití kardioverze stejnosměrným proudem je nevhodné při léčbě arytmií, o nichž se předpokládá, že jsou způsobeny srdečními glykosidy.

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 170 mg alkoholu (ethanolu) v každé 2ml ampulce (0,5 mg digoxinu), což odpovídá méně než 10% w/v. Množství na ampulku tohoto léku odpovídá méně než 4,3 ml piva nebo 2 ml vína.

Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nebude mít výrazné účinky.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 828 mg propylenglykolu v každé 2ml ampulce.

Současné podávání s jakýmkoliv substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může způsobit závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na ampuli, je tedy v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mohou vznikat z důvodu účinku na renální vylučování, vazbu na tkáň, vazbu na plazmatické bílkoviny, distribuci v těle, střevní absorpční kapacitu, aktivitu P-glykoproteinu a citlivost na digoxin. Kdykoli se uvažuje o souběžné léčbě, je třeba preventivně zvážit možnost interakce a v případě jakýchkoli pochybností se doporučuje sledování sérové koncentrace digoxinu.

Digoxin je substrátem P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu tedy mohou zvýšit koncentraci digoxinu v krvi zvýšením jeho absorpce a/nebo snížením renální clearance (viz bod 5.2). Indukce P-glykoproteinu může vést ke snížení koncentrací digoxinu.

Kombinace, kterým je třeba se vyhnout

Kombinace, které mohou zvýšit účinky digoxinu při současném podávání

Digoxin v kombinaci s léky, které blokují beta-adrenergní receptory, může prodloužit dobu AV vedení. Přípravky, které způsobují hypokalémii nebo intracelulární nedostatek draslíku, mohou způsobit zvýšenou citlivost na digoxin. Mezi tyto látky patří soli lithia, kortikosteroidy, karbenoxolon a některá diuretika. Současné podávání s diuretiky, jako jsou kličková diuretika nebo hydrochlorothiazid, by mělo být prováděno za pečlivého sledování sérových elektrolytů a funkce ledvin.

Vápník, zvláště pokud je podáván rychle intravenózní cestou, může způsobit vážné arytmie u pacientů, kterým byl podán digitalis. Sympatomimetika mají přímé pozitivně chronotropní účinky, které mohou způsobit srdeční arytmie a mohou také vést k hypokalémii, jež může vést k srdečním arytmiím nebo je zhoršit. Současné užívání digoxinu a sympatomimetik může zvýšit riziko srdečních arytmií.

Kombinace vyžadující opatrnost

Kombinace, které mohou zvýšit účinky digoxinu při současném podávání:

Amiodaron, kanagliflozin, daklatasvir, flibanserín, flekainid, prazosin, propafenon, chinidin, spironolakton, makrolidová antibiotika, např. erythromycin a klarithromycin, tetracyklin (a případně i další antibiotika), gentamicin, isavuconazol, itraconazol, ivakaftor, chinin, trimethoprim, alprazolam, indometacin, propanthelin, mirabegron, nefazodon, atorvastatin, cyklosporin, epoprostenol (přechodný), antagonisté vazopresinových receptorů (tolvaptan a conivaptan), karvedilol, ritonavir/ritonavir obsahující režimy, taleprevir, dronedaron, ranolazin, simprevir, telaprevir, telmisartan, lapatinib, tikagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoklax a vemurafenib. Při použití některého z výše uvedených léčivých přípravků v kombinaci s digoxinem je třeba postupovat opatrně. Koncentrace digoxinu v séru by měly být kontrolovány a používány k titraci digoxinu.

Současné užívání digoxinu a sennosidů může být spojeno s mírným zvýšením rizika toxicity digoxinu u pacientů se srdečním selháním.

Pacienti, kteří dostávají digoxin, jsou náchylnější k účinkům hyperkalémie zhoršené suxamethoniem.

Současné podávání lapatinibu s perorálním digoxinem vede ke zvýšení AUC digoxinu. Při současném podávání digoxinu s lapatinibem je třeba opatrnosti.

Léky, které modifikují vaskulární tonus aferentních a eferentních arteriol, mohou změnit glomerulární filtraci. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptorů pro angiotenzin (ARB) snižují vazokonstrikci eferentních tepen indukovanou angiotensinem II, zatímco nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a inhibitory

cyklooxygenázy-2 (COX-2) snižují vazodilataci aferentních arteriol vyvolanou prostaglandiny. ARB, ACEI, NSAID a inhibitory COX-2 významně nemění farmakokinetiku digoxinu ani nemění farmakokinetické parametry konzistentním způsobem. Tyto léky však mohou u některých pacientů změnit funkci ledvin, což má za následek sekundární zvýšení digoxinu.

Blokátory kalciových kanálů mohou buď zvýšit, nebo nezpůsobit žádnou změnu sérových hladin digoxinu. Verapamil, felodipin a thiapamil zvyšují hladiny digoxinu v séru. Nifedipin a diltiazem mohou zvyšovat nebo nemají žádný vliv na sérové hladiny digoxinu, zatímco isradipin nezpůsobuje žádné změny. Blokátory kalciových kanálů, zejména diltiazem a verapamil, mají rovněž tlumivé účinky na sinusové a atrioventrikulární vedení.

Inhibitory protonové pumpy (PPI) mají schopnost zvyšovat plazmatické hladiny digoxinu. Absorpce nezměněného digoxinu je zvýšena a metabolismus digoxinu je v gastrointestinálním traktu omeprazolem inhibován, což vede ke zvýšení plazmatických hladin digoxinu. Podobné účinky byly v menší míře hlášeny u pantoprazolu a rabeprazolu.

Kombinace, které mohou při současném podávání snižovat účinky digoxinu: antacida, některá laxativa, kaolin-pektin, akarbóza, neomycin, penicilamin, rifampicin, některá cytostatika, metoklopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol, cholestyramin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), bupropion a doplňková enterální výživa.

Bupropion a jeho hlavní cirkulující metabolit s digoxinem nebo bez něj, stimulují transport digoxinu zprostředkovaný OATP4C1. Digoxin byl identifikován jako substrát pro OATP4C1 na bazolaterální straně renálních proximálních tubulů. Vazba bupropionu a jeho metabolitů na OATP4C1 by mohla potenciálně zvýšit transport digoxinu, a tím zvýšit renální vylučování digoxinu.

Další interakce

Milrinon nemění sérové hladiny digoxinu v ustáleném stavu.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití digoxinu v těhotenství není kontraindikováno, ačkoli dávkování a kontrola mohou být u těhotných žen hůře předvídatelné než u netěhotných, přičemž u některých je třeba během těhotenství zvýšit dávku digoxinu. Stejně jako u všech léků by se mělo o použití uvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný klinický přínos léčby pro matku převáží nad možným rizikem pro vyvíjející se plod.

Navzdory rozsáhlé prenatální expozici digitalisovými přípravky nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky na plod nebo novorozence, pokud byly sérové koncentrace digoxinu u matky udržovány v normálním rozmezí. Ačkoli se spekuluje o tom, že přímý účinek digoxinu v myometriu může mít za následek relativní nedonošenost a nízkou porodní hmotnost, nelze vyloučit, že k tomu přispívá vlastní srdeční onemocnění. Digoxin podávaný matce se úspěšně užívá k léčbě fetální tachykardie a městnavého srdečního selhání.

Nežádoucí účinky na plod byly hlášeny u matek s digitalisovou toxicitou.

Přestože se digoxin vylučuje do mateřského mléka, jeho množství jsou velmi malá a kojení není kontraindikováno.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu digoxinu na plodnost u lidí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda digoxin má či nemá teratogenní účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících přípravky s obsahem digoxinu byly hlášeny poruchy centrálního nervového systému a poruchy zraku, měli by pacienti dbát zvýšené opatrnosti před řízením vozidel, obsluhou strojů nebo prováděním nebezpečných činností.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně platí, že nežádoucí účinky digoxinu jsou závislé na jeho dávce a vyskytují se při dávkách vyšších, než jsou dávky potřebné k dosažení terapeutického účinku.

Nežádoucí účinky jsou proto méně časté, pokud je digoxin používán v doporučeném dávkovacím rozmezí nebo v rozmezí terapeutické sérové koncentrace a pokud je pečlivě zvážena souběžná léčba a stavy.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována jako:

velmi časté $\geq 1/10$)

časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (nelze odhadnout na základě dostupných údajů)

Velmi časté, časté a méně časté příhody byly obecně stanoveny z údajů z klinických studií. Placebo efekt byl vzat v úvahu. Nežádoucí účinky zjištěné v rámci postmarketingového sledování byly považovány za vzácné nebo velmi vzácné (včetně ojedinělých hlášení).

Třída/Orgánový systém	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krvetvorby a lymfatického systému	Velmi vzácné	Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese
	Velmi vzácné	Psychotické poruchy, apatie, zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
	Velmi vzácné	Bolest hlavy
Oční poruchy	Časté	Poruchy vidění (rozmazané vidění nebo xantopsie)
Srdeční poruchy	Časté	Arytmie, poruchy vedení vzruchu, bigeminie, trigeminie, prodloužení PR intervalu, sinusová bradykardie

	Velmi vzácné	Supraventrikulární tachyarytmie, síňová tachykardie (s bloádou nebo bez ní), supraventrikulární tachykardie (nodální arytmie), ventrikulární arytmie, předčasné komorové kontrakce, elektrokardiogram s depresí úseku ST
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nevolnost, zvracení, průjem
	Velmi vzácné	Střevní ischemie, gastrointestinální nekróza
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Vyrážka*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Gynekomastie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava, malátnost, slabost

* viz "Popis vybraných nežádoucích účinků"

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy kůže a podkoží

Kopřivka nebo šupinatá vyrážka může být doprovázena výraznou eozinofilií.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Při dlouhodobém podávání se může objevit gynekomastie.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo 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 a projevy

Příznaky a projevy toxicity jsou obecně podobné těm, které jsou popsány v bodě 4.8, ale mohou se vyskytovat častěji a mohou být závažnější.

Příznaky a projevy toxicity digoxinu jsou nejčastěji pozorovány při hladinách nad 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l), i když existují značné interindividuální rozdíly. Při rozhodování, zda jsou pacientovy příznaky způsobeny digoxinem, je však důležitým faktorem klinický stav spolu s hladinami elektrolytů v séru a funkcí štítné žlázy (viz bod 4.2).

U pacientů podstupujících hemodialýzu je užívání digoxinu spojeno se zvýšenou mortalitou a pacienti s nízkými koncentracemi draslíku před dialýzou jsou vystaveni vyššímu riziku.

Dospělí

Klinická pozorování u dospělých bez srdečního onemocnění naznačují, že předávkování digoxinem v dávce 10 až 15 mg bylo dávkou, která vedla k úmrtí poloviny pacientů.

Při podání více než 25 mg digoxinu dospělému člověku bez srdečního onemocnění došlo k úmrtí nebo progresivní toxicitě reagující pouze na protilátkové fragmenty Fab vázající digoxin.

Srdeční příhody

Srdeční příhody jsou nejčastějším a nejzávažnějším příznakem akutní i chronické toxicity. Vrchol účinků na srdce se obvykle objevuje 3 až 6 hodin po předávkování a účinky mohou přetrvávat následujících 24 hodin nebo déle. Toxicita digoxinu může vyústit v téměř jakýkoli typ arytmie. Časté jsou četné poruchy rytmu u téhož pacienta. Patří mezi ně paroxysmální síniová tachykardie s variabilní atrioventrikulární (AV) blokádou, zrychlený junkční rytmus, pomalá fibrilace síní (s velmi malou změnou komorové frekvence) a obousměrná komorová tachykardie.

Předčasné komorové kontrakce (PVC) jsou často první a nejčastější arytmií. Často se vyskytují také bigeminie nebo trigeminie.

Sinusová bradykardie a další bradyarytmie jsou velmi časté.

Časná toxicita se může projevit prodloužením PR intervalu.

Projevem toxicity může být také komorová tachykardie.

Srdeční zástava v důsledku asystolie nebo komorové fibrilace způsobené toxicitou digoxinu je obvykle fatální. Masivní předávkování digoxinem může vést k mírné až těžké hyperkalémii v důsledku inhibice sodíko-draslíkové ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) pumpy. Hypokalémie může přispívat k toxicitě (viz bod 4.4).

Jiné než srdeční projevy

Gastrointestinální příznaky jsou velmi časté jak u akutní, tak i u chronické toxicity. Většina literárních zdrojů uvádí, že tyto příznaky předcházejí kardiálním projevům přibližně u poloviny pacientů. Anorexie, nauzea a zvracení byly hlášeny s výskytem až 80 %. Tyto příznaky se obvykle objevují na počátku předávkování.

Neurologické a zrakové projevy se vyskytují jak při akutní, tak i při chronické toxicitě. Velmi časté jsou závratě, různé poruchy CNS, únava a malátnost. Nejčastější zrakovou poruchou je aberace barevného vidění (převaha žlutozelené barvy). Tyto neurologické a zrakové příznaky mohou přetrvávat i po odeznění ostatních příznaků toxicity.

Při chronické toxicitě mohou převládat nespecifické extrakardiální příznaky, jako je malátnost a slabost.

Pediatrická populace

Klinická pozorování u dětí ve věku 1 až 3 roky bez srdečního onemocnění naznačují, že předávkování digoxinem v dávce 6 až 10 mg bylo dávkou, která vedla k úmrtí u poloviny pacientů.

Při podání více než 10 mg digoxinu dítěti ve věku 1 až 3 roky bez srdečního onemocnění byl účinek fatální, pokud nedošlo k léčbě fragmenty Fab protilátek.

Většina projevů chronické toxicity u dětí se objevuje během předávkování digoxinem nebo krátce po něm.

Srdeční projevy

U dětí se mohou vyskytnout stejné arytmie nebo kombinace arytmii, které se vyskytují u dospělých. Síňová tachykardie, supraventrikulární tachykardie a rychlá fibrilace síní se v dětské populaci vyskytují méně často.

U dětských pacientů se častěji vyskytují poruchy AV vedení nebo síňová bradykardie.

Komorová ektopie je méně častá, nicméně při masivním předávkování byla hlášena komorová ektopie, komorová tachykardie a komorová fibrilace.

U novorozenců jsou častými známkami toxicity síňová bradykardie nebo zástava síní a/nebo prodloužení PR intervalu. Síňová tachykardie je častá u kojenců a dětí. U starších dětí jsou AV blokády nejčastějšími poruchami vedení.

Jakákoli arytmie nebo změna srdečního vedení, která se vyvine u dítěte užívajícího digoxin, by měla být považována za způsobenou digoxinem, dokud další vyšetření neprokáže opak.

Jiné než srdeční projevy

Mezi časté extrakardiální projevy, které jsou podobné těm pozorovaným u dospělých, patří gastrointestinální, CNS a zrakové poruchy. Nevolnost a zvracení však nejsou u kojenců a malých dětí časté.

Kromě nežádoucích účinků pozorovaných při doporučeném dávkování byly při předávkování hlášeny úbytek hmotnosti u starších věkových skupin a neprospívání u kojenců, bolesti břicha v důsledku ischemie mezenterické tepny, ospalost a poruchy chování včetně psychotických projevů.

Léčba

Po nedávném požití, jako je náhodná nebo úmyslná sebeotrava, může být dávka dostupná pro absorpci snížena výplachem žaludku. Výplach žaludku zvyšuje tonus vagu a může urychlit nebo zhoršit arytmie. Pokud se provádí výplach žaludku, zvažte premedikaci atropinem. Léčba digoxin-specifickými Fab protilátkami obvykle činí výplach žaludku zbytečným. Ve vzácných případech, kdy je indikován výplach žaludku, by jej měly provádět pouze osoby s odpovídajícím školením a zkušenostmi.

Po masivním požití digitalisu by měli pacienti dostat velké dávky aktivního uhlí, aby se zabránilo absorpci a vazbě digoxinu ve střevě během enteroenterické recirkulace.

Pokud je přítomna hypokalémie, měla by být upravena doplňky draslíku podávanými perorálně nebo intravenózně, v závislosti na závažnosti případu. V případech, kdy bylo podáno velké množství digoxinu, může být přítomna hyperkalémie v důsledku uvolňování draslíku z kosterního svalstva. Před podáním draslíku při předávkování digoxinem by měla být známa hladina draslíku v séru.

Bradyarytmie mohou reagovat na atropin, ale může být nutná dočasná kardiostimulace. Ventrikulární arytmie mohou reagovat na lidokain nebo fenytoin.

Hemodialýza není příliš účinná při odstraňování digoxinu z těla zvláště při potenciálně život ohrožující toxicitě.

Protilátka Fab specifická pro digoxin představuje specifickou léčbou toxicity digoxinu a je velmi účinná. Rychlé zvrácení komplikací spojených s těžkou otravou digoxinem, digitoxinem a příbuznými glykosidy následovalo po intravenózním podání Fab fragmentů protilátek specifických pro digoxin. Podrobnosti naleznete v literatuře dodávané s fragmenty protilátek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky pro léčbu srdečních onemocnění, srdeční glykosidy, digitalisové glykosidy, ATC kód: C01A05

Mechanismus účinku

Digoxin přímou aktivitou zvyšuje kontraktilitu myokardu. Tento účinek je úměrný dávce v nižším rozmezí a určitého účinku je dosaženo i při poměrně nízkém dávkování. Tento účinek se vyskytuje i v normálním myokardu, i když pak nemá žádný přínos. Primárním účinkem digoxinu je specifická inhibice adenosintrifosfatázy, a tím sodíko-draslíkové výměnné aktivity ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), přičemž pozměněná distribuce iontů přes membránu vede k zesílenému influxu iontů vápníku, a tím ke zvýšení dostupnosti vápníku v době vazby excitace-kontrakce. Účinnost digoxinu se proto může jevit značně zvýšená, pokud je koncentrace extracelulárního draslíku nízká, zatímco hyperkalémie má opačný účinek.

Digoxin působí stejným účinkem v podobě inhibice výměnného mechanismu $\text{Na}^+\text{-K}^+$ na buňky autonomního nervového systému a stimuluje je k nepřímé srdeční činnosti. Zvýšení eferentních vagových impulzů má za následek snížení tonu sympatiku a snížení rychlosti vedení impulzů přes síně a atrioventrikulární uzel. Hlavním příznivým účinkem digoxinu je tedy snížení komorové frekvence.

Nepřímé změny srdeční kontraktility jsou také způsobeny změnami žilní poddajnosti vyvolaných změnou autonomní aktivity a přímou žilní stimulací. Souhra mezi přímou a nepřímou aktivitou řídí celkovou oběhovou odezvu, která není u všech subjektů stejná. V přítomnosti určitých supraventrikulárních arytmií je neurogenně zprostředkované zpomalení AV vedení prvořadé.

Intravenózní podání úvodní dávky vyvolává znatelný farmakologický účinek během 5 až 30 minut, při perorálním podání nastává nástup účinku za 0,5 až 2 hodiny.

Farmakodynamické účinky

Studie PROVED byla navržena tak, aby stanovila účinnost digoxinu u 88 pacientů s chronickým, stabilním mírným nebo středně těžkým srdečním selháním. Vysazení digoxinu nebo pokračování v jeho podávání bylo studováno v prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii u pacientů s chronickým, stabilním mírným až středně těžkým srdečním selháním sekundárním k systolické dysfunkci levé komory, kteří měli normální síňový rytmus a byli dlouhodobě léčeni diuretiky a digoxinem. Pacienti, kteří vysadili léčbu digoxinem, vykazovali zhoršení maximální zátěžové kapacity ($p = 0,003$), zvýšenou frekvenci selhání léčby ($p = 0,039$) a zkrácení doby do selhání léčby ($p = 0,037$). Pacienti, kteří nadále dostávali digoxin, měli nižší tělesnou hmotnost ($p = 0,044$) a srdeční frekvenci ($p = 0,003$) a vyšší ejekční frakci levé komory ($p = 0,016$). Celkové procento účastníků s jedním nebo více nežádoucími účinky bylo v obou skupinách podobné: 59 % ve skupině s placebem a 69 % ve skupině s digoxinem. Typy nežádoucích účinků nebyly specifikovány.

Studie RADIANCE zkoumala účinky vysazení digoxinu u stabilních pacientů třídy NYHA II a III užívajících diuretika a ACE inhibitory. 178 pacientů bylo zpočátku stabilizováno na kombinaci kaptoprilu nebo enalaprilu, diuretik a digoxinu, poté byli randomizováni k pokračování léčby digoxinem nebo k přechodu na placebo. Relativní riziko zhoršení onemocnění ve skupině s placebem bylo 5,9 ve srovnání se skupinou s digoxinem. Vysazení digoxinu bylo doprovázeno zhoršením symptomů, snížením zátěžové kapacity a zhoršením kvality života, což naznačuje, že pacienti s městnavým srdečním selháním byli ve významném riziku z vysazení léku navzdory pokračující léčbě diuretiky a ACE inhibitory. Přibližně 56 % pacientů ve skupině s placebem a 49 % ve skupině s digoxinem mělo blíže nespecifikované nežádoucí účinky.

Ve studii TRIAL bylo 6 800 pacientů se srdečním selháním randomizováno k podávání digoxinu nebo placeba. Mezi pacienty, kteří dostávali digoxin, a pacienty, kteří dostávali placebo, nebyl žádný rozdíl v úmrtnosti ze všech příčin. Ve skupině s digoxinem byl zaznamenán trend ke snížení rizika úmrtí v důsledku zhoršení srdečního selhání (poměr rizika 0,88: 95% interval spolehlivosti, 0,77 až 1,01, $p = 0,06$). Pacienti léčení digoxinem však byli významně ($p < 0,001$) méně často hospitalizováni, pokud byl lék podáván společně s diuretiky a ACE inhibitory. Léčba digoxinem byla nejprínosnější u pacientů s ejekční frakcí ≤ 25 %, u pacientů se zvětšeným srdcem (kardiorakální poměr $> 0,55$) a pacientů s funkční třídou NYHA III nebo IV. Ve studii DIG mělo 11,9 % pacientů ve skupině s digoxinem a 7,9 % pacientů ve skupině s placebem podezření na toxicitu digoxinu, přičemž nejčastějšími příznaky byly nové epizody ventrikulární fibrilace, supraventrikulární arytmie, tachykardie nebo pokročilá AV blokáda.

Studie AFFIRM zahrnovala celkem 4 060 pacientů v randomizovaném, multicentrickém srovnání dvou léčebných strategií u pacientů s fibrilací síní a vysokým rizikem cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Primárním cílovým ukazatelem byla mortalita ze všech příčin. Mezi pacienty léčenými pro kontrolu rytmu (amiodaron, disopyramid, flekainid, moricizin, prokainamid, propafenon, chinidin, sotalol a kombinace těchto léků) bylo 356 úmrtí a mezi pacienty léčenými pro kontrolu frekvence zemřelo 310 [léčba β -blokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem), digoxinem a kombinací těchto léků] (5letá mortalita 23,8 % a 21,3 %, v tomto pořadí; poměr rizika 1,15 [95% interval spolehlivosti: 0,99 až 1,34], $p = 0,08$). Hospitalizováno bylo více pacientů ve skupině s kontrolou rytmu než ve skupině s kontrolou frekvence a také ve skupině s kontrolou rytmu bylo více nežádoucích účinků.

Nepřímé změny srdeční kontraktility jsou také důsledkem změn žilní poddajnosti způsobených změnou autonomní aktivitou a přímou žilní stimulací. Souhra mezi přímou a nepřímou aktivitou řídí celkovou oběhovou odezvu, která není u všech jedinců stejná. V přítomnosti určitých supraventrikulárních arytmií má primární význam neurogeně zprostředkovaný výskyt AV vedení.

Stupeň neurohormonální aktivace, ke kterému dochází u pacientů se srdečním selháním, je spojen s klinickým zhoršením a zvýšeným rizikem úmrtí. Digoxin snižuje aktivaci jak sympatického nervového systému, tak renin-angiotensinového systému nezávisle na jeho inotropních účincích, a může proto příznivě ovlivnit přežití. Zůstává nejasné, zda je toho dosaženo přímými inhibičními účinky na sympatikus nebo resenzibilizací vazomotorických mechanismů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

$T_{\max}$ po intravenózním podání je přibližně 1 až 5 hodin, zatímco $T_{\max}$ pro perorální podání je 2 až 6 hodin. Při perorálním podání se digoxin vstřebává ze žaludku a horní části tenkého střeva. Pokud se digoxin užívá po jídle, rychlost absorpce se snižuje, ale celkové množství absorbovaného digoxinu se obvykle nezmění. Pokud se však digoxin užívá s jídlem s vysokým obsahem vlákniny, může se množství absorbované z perorálně podané dávky snížit.

Biologická dostupnost perorálně podávaného digoxinu je přibližně 63 % ve formě tablety a 75 % ve formě perorálního roztoku.

Distribuce

Počáteční distribuce digoxinu z centrálního do periferního kompartmentu trvá obvykle 6 až 8 hodin. Následuje pozvolnější pokles koncentrace digoxinu v séru, který je závislý na eliminaci digoxinu z těla. Distribuční objem je velký ($V_{d_{ss}} = 510$ litrů u zdravých dobrovolníků), což naznačuje, že digoxin je ve velké míře vázán na tělesné tkáně. Nejvyšší koncentrace digoxinu jsou pozorovány v srdci, játrech a ledvinách, přičemž v srdci jsou v průměru 30krát vyšší než v systémovém oběhu. Přestože je koncentrace v kosterním svalstvu mnohem nižší, nelze tuto zásobu opomíjet, protože kosterní svalstvo představuje 40 % celkové tělesné hmotnosti. Z malého podílu digoxinu cirkulujícího v plazmě se přibližně 25 % váže na bílkoviny.

Biotransformace

Většina digoxinu je vylučována ledvinami v nezměněné formě, avšak malá část dávky je metabolizována na farmakologicky aktivní a neaktivní metabolity. Hlavními metabolity digoxinu jsou dihydrodigoxin a digoxigenin.

Eliminace

Hlavní cestu eliminace představuje vylučování nezměněného léčiva ledvinami.

Digoxin je substrátem pro P-glykoprotein. Jako efluxní protein na apikální membráně enterocytů může P-glykoprotein omezovat absorpci digoxinu. P-glykoprotein v renálních proximálních tubulech se zdá být důležitým faktorem při renální eliminaci digoxinu (viz bod 4.5).

Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům se močí v nezměněné podobě vyloučí během 6denního sledování 60 až 75 % dávky digoxinu. Bylo prokázáno, že celková tělesná clearance digoxinu přímo souvisí s renální funkcí a procento denní ztráty je proto funkcí clearance kreatininu. Bylo zjištěno, že celková a renální clearance digoxinu u zdravé kontrolní populace je 193 ± 25 ml/min a 152 ± 24 ml/min.

U malého procenta jedinců je perorálně podávaný digoxin přeměněn na kardioinaktivní redukční produkty pomocí bakterií tlustého střeva v gastrointestinálním traktu. U těchto subjektů může být více než 40 % dávky vyloučeno jako DRP močí. Renální clearance dvou hlavních metabolitů, dihydrodigoxinu a digoxigeninu, byla zjištěna jako 79 ± 13 ml/min a 100 ± 26 ml/min.

Ve většině případů je však hlavní cestou eliminace digoxinu renální vylučování nezměněného léčiva.

Terminální eliminační poločas digoxinu u pacientů s normální funkcí ledvin je 30 až 40 hodin.

Vzhledem k tomu, že většina léku je vázána na tkáň, než aby cirkulovala v krvi, není digoxin účinně odstraňován z těla během kardiopulmonálního by-passu. Kromě toho se během pěti hodin hemodialýzy z těla odstraní přibližně pouze 3 % dávky digoxinu.

Zvláštní skupiny populace

Pediatrická populace

V novorozeneckém období je renální clearance digoxinu snížena a je třeba dodržovat vhodné úpravy dávkování. Tato skutečnost je zvláště významná u předčasně narozených dětí, protože renální clearance odráží zrání funkce ledvin. Bylo zjištěno, že clearance digoxinu je ve 3 měsících $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m², zatímco v 1. týdnu je pouze 32 ± 7 ml/min/1,73 m². Ve 12 měsících byla pozorována clearance digoxinu 88 ± 43 ml/min/1,73 m².

S výjimkou novorozeneckého období děti obecně vyžadují vyšší dávky než dospělí na základě tělesné hmotnosti a tělesného povrchu.

Pacienti s poruchou ledvin

Terminální eliminační poločas digoxinu u pacientů s poruchou funkce ledvin je prodloužen a u anurických pacientů může být řádově 100 hodin.

Pacienti s jaterní dysfunkcí

Jaterní dysfunkce má malý vliv na clearance digoxinu.

Starší pacienti

S věkem související pokles renálních funkcí u starších pacientů může mít za následek nižší clearance digoxinu než u mladších osob, přičemž hodnoty clearance digoxinu uváděné u starších pacientů jsou 53 ml/min/1,73 m².

Pohlaví

Clearance digoxinu je u žen o 12 – 14 % nižší než u mužů a může být nutné ji vzít v úvahu při výpočtech dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogeneze, mutogeneze

Digoxin nebyl genotoxický v testech in vitro (Amesův test a test na myším lymfomu).

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciální karcinogenitě digoxinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný

Propylenglykol

Monohydrát kyseliny citronové

Ethanol 96%

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Nepoužívejte léčivé přípravky s prošlou dobou použitelnosti.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek uchovávejte při teplotě $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tento léčivý přípravek uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každé balení obsahuje 6 barevných skleněných ampulek uložených v plastovém pouzdře.

Každá ampulka obsahuje 2 ml injekčního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo jeho zbytky musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ANFARM HELLAS S.A.

Achaias 4 & Trizinias
14564 Kifissia, Attika
Řecko
Tel: +30 210 6831632

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15/4/1999
Datum posledního prodloužení registrace

10. DATUM REVIZE TEXTU