

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti
Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti
Digoxin Orion 0,25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 0,0625 mg digoksiinia.
Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 0,125 mg digoksiinia.
Digoxin Orion 0,25 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 0,25 mg digoksiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 58,131 mg laktoosimonohydraattia.
Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 47,753 mg laktoosimonohydraattia.
Digoxin Orion 0,25 mg tabletti: yksi tabletti sisältää 95,525 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti

Sininen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”DO6” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti

Valkoinen, pyöreä, litteä tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”DO12” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletti^{*)}

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella jakouurre ja kaiverrus ”DO25” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

^{*)}Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sydämen vajaatoiminta

Digoksiini on tarkoitettu kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun vallitsevana piirteenä on systolinen toimintahäiriö. Digoksiinin terapeuttinen hyöty on suurin potilailla, joilla on sydämen laajentuma.

Digoksiini on tarkoitettu erityisesti potilaille, joilla sydämen vajaatoimintaan liittyy eteisvärinä.

Supraventrikulaariset rytmihäiriöt

Digoksiini on tarkoitettu tiettyjen supraventrikulaaristen rytmihäiriöiden hoitoon, etenkin kroonisen eteislepatuksen ja eteisvärinän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Digoksiinin annos on määriteltävä jokaiselle potilaalle yksilöllisesti iän, kehon arvioidun rasvattoman massan ja munuaisfunktion mukaan. Suositusannokset ovat vain ohjeellisia.

Laskimoon annettavan digoksiinin ja suun kautta otettavien valmisteiden biologisen hyötyosuuden ero on otettava huomioon vaihdettaessa lääke muodosta toiseen. Jos potilas siirtyy esimerkiksi suun kautta otettavasta valmisteesta laskimoon annettavaan valmisteeseen, annosta on pienennettävä noin 33 %.

Seuranta

Seerumin digoksiinipitoisuus ilmoitetaan tavanomaisina yksikköinä (ng/ml) tai SI-yksikköinä (nmol/l). Ng/ml-yksiköt muunnetaan nmol/l-yksiköiksi kertomalla ng/ml-yksiköt kertoimella 1,28.

Seerumin digoksiinipitoisuus voidaan määrittää radioimmunologisesti. Verinäyte on otettava aikaisintaan 6 tunnin kuluttua viimeisestä digoksiinin annoksesta.

Optimaalisista pitoisuuksista seerumissa ei ole ehdottomia suosituksia. Pienet seerumin digoksiinin pitoisuudet (0,5–0,9 ng/ml) ovat vähentäneet kuolleisuutta ja sairaalahoidon tarvetta. Sairastavuus ja kuolleisuus olivat suurempia potilailla, joilla digoksiinin pitoisuudet olivat suurempia (> 1 ng/ml), vaikkakin tällaiset digoksiinin pitoisuudet vähensivät sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalahoitoja. Tästä syystä ja *Digitalis Investigation Group* -ryhmän tutkimuksen useiden jälkianalyysien perusteella optimaalinen digoksiinipitoisuus seerumissa saattaa olla 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) – 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Digoksiinin toksisuus liittyy yleisemmin yli 2 ng/ml digoksiinipitoisuuksiin. Seerumin digoksiinipitoisuus on kuitenkin tulkittava kliinisen arvioinnin perusteella. Toksisuutta voi ilmetä myös pienempien seerumin digoksiinipitoisuuksien vallitessa. Kliininen tila, seerumin kaliumpitoisuus ja kilpirauhasen toiminta ovat tärkeitä tekijöitä, kun päätellään, johtuvatko potilaan oireet digoksiinista (ks. kohta 4.9).

Muut sydänglykosidit, mm. digoksiinin metaboliitit, voivat häiritä käytettävissä olevia määritysmenetelmiä. Epäilysten on aina herättävä, jos pitoisuus ei näytä vastaavan potilaan kliinistä tilaa.

Potilasryhmät

Aikuiset ja yli 10-vuotiaat pediatriiset potilaat

Ks. myös Digoxin 0,25 mg/ml injektioneste, liuos valmisteyhteenveto. Laskimoyhteyden kautta tapahtuva hoidon aloitus ja ylläpitohoito.

Nopea peroraalinen aloitus

Jos on kliinisesti tarpeen, nopea digitalisaatio voidaan saavuttaa usealla eri tavalla, esimerkiksi 750–1 500 mikrog (0,75–1,5 mg) kerta-annoksena.

Jos tilanne on vähemmän kiireellinen tai toksisuuden riski on suurentunut, kuten esimerkiksi iäkkäillä potilailla, aloitusannos annetaan suun kautta 6 tunnin välein osa-annoksina niin, että noin puolet kokonaisannoksesta annetaan ensimmäisenä annoksena.

Kliininen vaste on arvioitava ennen jokaista uutta osa-annosta (ks. kohta 4.4).

Hidas peroraalinen aloitus

Joillekin potilaille, esimerkiksi lievää sydämen vajaatoimintaa sairastaville, digitalisaatio voidaan toteuttaa hitaammin 250–750 mikrog/vrk (0,25–0,75 mg) annoksilla viikon aikana, minkä jälkeen käytetään asianmukaista ylläpitoannosta. Kliininen vaste pitäisi havaita viikon kuluessa.

Huom! Hitaan tai nopean peroraalisen aloituksen valinta riippuu potilaan kliinisestä tilasta ja hoidon kiireellisyydestä.

Ylläpitohoito

Ylläpitoannostus perustuu siihen suhteelliseen osuuteen, joka elimistön enimmäismäärästä poistuu eliminaation kautta vuorokaudessa. Seuraava kaava on ollut laajalti kliinisessä käytössä:

Ylläpitoannos = maksimimäärä elimistössä x $\frac{\text{prosentuaalinen poistuma vrk:ssa}}{100}$

jossa maksimimäärä elimistössä = aloitusannos
prosentuaalinen poistuma vrk:ssa = $14 + (\text{kreatiniinipuhdistuma} / 5)$

Kreatiniinipuhdistuma korjattuna vastaamaan kehon 70 kg painoa tai 1.73 m² pinta-alaa. Jos tiedetään ainoastaan seerumin kreatiniinipitoisuus s-krea, kreatiniinipuhdistuma (korjattuna vastaamaan kehon 70 kg painoa) miehille voidaan laskea kaavasta

Kreatiniinipuhdistuma = $\frac{140 - \text{ikä}}{\text{s-krea (mg/100 ml)}}$

Huom: Jos seerumin kreatiniinipitoisuus ilmaistaan mikromol/l-yksiköissä, se voidaan muuttaa mg/100 ml yksiköiksi (mg %) seuraavasti:

$$S\text{-krea (mg/100 ml)} = \frac{s\text{-krea (mikromol/l)} \times 113,12}{10\,000} = \frac{s\text{-krea (mikromol/l)}}{88,4}$$

jossa 113,12 on kreatiniinin molekyylimassa.

Naisille kreatiniinipuhdistuman lopputulos on kerrottava 0,85:llä.

Huom! Näitä kaavoja ei voida käyttää kreatiniinipuhdistuman laskemiseen pediatriisille potilaille.

Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että useimpien sydämen vajaatoimintapotilaiden tarvitsema ylläpitoannos on 125–250 mikrog (0,125–0,25 mg) digoksiinia vuorokaudessa. Jos potilaan herkkyys digoksiinin haittavaikutuksille on suurentunut, 62,5 mikrog/vrk (0,0625 mg) tai tätä pienempi annos voi olla riittävä. Jotkut potilaat saattavat tarvita suuremman annoksen.

Vastasyntyneet, vauvaikäiset ja enintään 10-vuotiaat pediatriiset potilaat (joille ei ole annettu sydänglykosidejä edeltävän 2 viikon kuluessa)

Jos sydänglykosidejä on annettu digoksiinihoidon aloittamista edeltävien kahden viikon aikana, optimaaliset digoksiinin aloitusannokset ovat todennäköisesti jäljempänä suositeltuja pienempiä. Digoksiinin munuaispuhdistuma on hidasta vastasyntyneillä (etenkin keskosilla) ja annos on pienennettävä sopivan suuruiseksi. Vastasyntyneitä vanhemmat lapset tarvitsevat yleensä suhteessa suurempia annoksia kuin aikuiset painon ja kehon pinta-alan perusteella, kuten alla olevassa annostustaulukossa on esitetty. Yli 10-vuotiaat lapset tarvitsevat aikuisten annoksia painoon suhteutettuna.

Ks. myös Digoxin 0,25 mg/ml injektioneite, liuos valmisteyhteenveto. Kaikkia pediatriasia suositusannoksia ei ole mahdollista toteuttaa käyttäen Digoxin Orion 0,25 mg, 0,125 mg tai 0,0625 mg tabletteja.

Peroraalinen aloitus

Seuraavanlaisia aloitusannoksia suositellaan:

- | | |
|--|-------------------|
| - Alle 1,5 kg painoiset keskoset | 25 mikrog/kg/24 h |
| - 1,5–2,5 kg painoiset keskoset | 30 mikrog/kg/24 h |
| - Täysiaikaiset vastasyntyneet ja enintään 2-vuotiaat lapset | 45 mikrog/kg/24 h |
| - 2–5-vuotiaat | 35 mikrog/kg/24 h |
| - 5–10-vuotiaat | 25 mikrog/kg/24 h |

Aloitusannos annetaan jaettuna useampaan osa-annokseen. Aluksi annetaan noin puolet kokonaisannoksesta ja loput kokonaisannoksesta 4–8 tunnin välein. Kliininen vaste on arvioitava ennen jokaista annosta.

Ylläpitohoito

Seuraavanlaisia ylläpitoannoksia suositellaan:

Keskoset: vuorokausiannos = 20 % aloitusannoksesta (laskimoon tai suun kautta).

Täysiaikaiset vastasyntyneet ja enintään 10-vuotiaat lapset: vuorokausiannos = 25 % aloitusannoksesta (laskimoon tai suun kautta).

Suositusannokset ovat ohjeellisia. Seerumin digoksiinipitoisuuksien määrittämiä ja huolellista kliinistä seuranta (ks. kohta 4.2 Seuranta) on käytettävä annosten muuttamisen perusteena pediatriisille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla taipumus munuaisten vajaatoimintaan ja kehon rasvattoman massan pieneneminen vaikuttavat digoksiinin farmakokinetiikkaan. Suuret seerumin digoksiinipitoisuudet ja niihin liittyvä toksisuus voivat ilmaantua melko nopeasti, elleivät käytetyt digoksiiniannokset ole pienempiä kuin muille kuin iäkkäille tarkoitettut annokset. Seerumin digoksiinipitoisuus on määritettävä säännöllisesti, ja hypokalemiaa on vältettävä.

Annossuosituksukset erityisryhmille

Ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Digoksiinin käytön vasta-aiheita ovat:

- intermittoiva, täydellinen sydänkatkos ja toisen asteen eteis-kammiokatkos, etenkin, jos anamneesissa on Adams–Stokesin kohtauksia.
- sydänglykosidimyrkytyksen aiheuttamat rytmihäiriöt.
- supraventrikulaariset rytmihäiriöt, joiden taustalla on ylimääräinen eteisten ja kammioiden välinen johtorata, kuten Wolff–Parkinson–Whiten oireyhtymässä, ellei ylimääräisen johtoradan elektrofysiologisia ominaisuuksia ja digoksiinin mahdollisia haitallisia vaikutuksia näihin ominaisuuksiin ole arvioitu. Myös jos ylimääräinen johtorata on todettu tai sitä epäillään eikä anamneesissa ole aiempia supraventrikulaarisia rytmihäiriöitä, digoksiini on vasta-aiheista.
- kammiotakykardia ja kammiovärinä.
- hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, ellei potilaalla ole samanaikaisesti eteisvärinä ja sydämen vajaatoiminta, mutta tällöinkin digoksiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta.
- yliherkkyys digoksiinille, muille digitaalisglykosideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rytmihäiriöt

Digoksiinin toksisuus saattaa aiheuttaa rytmihäiriöitä, jotka saattavat muistuttaa niitä rytmihäiriöitä, joiden hoitoon digoksiinia käytetään. Esimerkiksi eteistakykardia, johon liittyy vaihtelevan asteinen eteis-kammiokatkos, vaatii erityistä huolellisuutta, sillä kliinisesti rytmi muistuttaa eteisvärinää. Monet digoksiinin rytmihäiriöihin kohdistuvista suotuisista vaikutuksista johtuvat jonkinasteisesta eteis-kammiojohtumisen hidastamisesta. Jos potilaalla on entuudestaan epätäydellinen eteis-kammiokatkos, katkos pahenee todennäköisesti nopeasti. Täydellisessä sydänkatkokossa idioventrikulaarinen korvausrytmi voi hidastua.

Sinus-eteisjohtumishäiriöt

Joissain sinus-eteisjohtumishäiriöissä (sairas sinus -oireyhtymä) digoksiini saattaa aiheuttaa tai pahentaa sinusbradykardiaa tai aiheuttaa sinus-eteiskatkoksen. Digitalishoidolle ei ole ehdotonta vasta-aihetta potilailla, joilla on sairaus sinus -oireyhtymä. On kuitenkin selvää, että pienetkin digitalismäärät saattavat olla erittäin toksisia tietyille potilaille. Digitalisvalmisteita on käytettävä varoen, jos potilaalla on sairaus sinus -oireyhtymä. Kun näitä potilaita on hoidettava, huolellinen seuranta (jatkuva EKG-seuranta) on tarpeen täysien terapeuttisten lääkepitoisuuksien yhteydessä. Jos on vähänkin näyttöä siitä, että digitalis provosoi sairaus sinus -oireyhtymää, ja käytön jatkaminen on välttämätöntä, silloin on harkittava profylaktista, pysyvää tahdistinhoitoa.

Sydäninfarkti

Digoksiinin anto välittömästi sydäninfarktin jälkeen ei ole vasta-aiheista. Joillakin potilailla inotrooppisten lääkkeiden anto tässä tilanteessa voi kuitenkin johtaa epätoivottuun sydänlihaksen hapentarpeen suurenemiseen ja iskemiaan. Joissakin seurantatutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että digoksiinin käyttöön voi liittyä suurentunut kuoleman riski. Rytmihäiriöiden mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla saattaa olla hypokalemia sydäninfarktin jälkeen ja hemodynamiikka on todennäköisesti epävakaa. Myös sähköisen rytminsiirron rajoitukset tämän jälkeen on pidettävä mielessä.

Sydämen amyloidoosi

Digoksiinia on yleensä vältettävä, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen amyloidoosi. Jos muut hoitovaihtoehdot eivät kuitenkaan sovellu potilaalle, digoksiinia voidaan käyttää kammiorytmin hallintaan potilailla, joilla on sydämen amyloidoosi ja eteisvärinä.

Myokardiittipotilaat

Digoksiini voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vasokonstriktiota, minkä vuoksi sen käyttöä on vältettävä myokardiittipotilaille.

Beri-beri-sydänsairaus

Digoksiinilla ei välttämättä saavuteta riittävää hoitovastetta beri-beri-sydänsairautta sairastaville potilaille, jos taustalla olevaa tiamiinin puutosta ei hoideta samanaikaisesti.

Konstriktiivinen perikardiitti

Digoksiinia ei pidä käyttää konstriktiivisen perikardiitin hoitoon, ellei sitä käytetä kammiorytmin hallintaan eteisvärinässä tai systolisen toimintahäiriön parantamiseen.

Rasituksensieto

Digoksiini parantaa rasituksensietoa, jos potilaalla on vasemman kammion systolinen toimintahäiriö ja normaali sinusrytmi. Tähän saattaa liittyä tai olla liittymättä hemodynamiikan paraneminen. Digoksiinin hyödyt supraventrikulaaristen rytmihäiriöiden hoidossa ilmenevät selkeimmin levossa ja vähemmän rasituksessa.

Hoidon keskeyttäminen

Jos potilas käyttää diureetteja ja ACE:n estäjää tai pelkkiä diureetteja, digoksiinihoidon keskeyttämisen on osoitettu johtavan kliinisen tilan heikkenemiseen.

Elektrokardiografia

Terapeuttisten digoksiiniannosten käyttö voi pidentää PR-aikaa ja laskea ST-väliä EKG-tutkimuksessa.

Digoksiini voi aiheuttaa vääriä positiivisia ST-T-muutoksia EKG-tutkimuksessa rasituskokeen aikana. Nämä elektrofysiologiset vaikutukset ovat lääkkeen odotettuja vaikutuksia eivätkä viittaa toksisuuteen.

Muut sydänglykosidit

Jos potilas on käyttänyt sydänglykosideja edeltävien kahden viikon aikana, suositeltua aloitusannosta on harkittava tarkasti. Aloitusannoksen pienentäminen on suositeltavaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annossuosituksia on harkittava tarkasti, jos potilas on iäkäs tai jos digoksiinin munuaispuhdistuma on pienentynyt muusta syystä. Sekä aloitusannoksen että ylläpitoannoksen pienentämistä on harkittava.

Seuranta

Digoksiiniä käyttävien potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuuksia ja munuaisfunktiota (seerumin kreatiiniipitoisuutta) on seurattava säännöllisesti. Arviointitiheys riippuu potilaan kliinisestä tilasta. Seerumin digoksiinipitoisuuden määrittämisestä voi olla apua päätettäessä digoksiinihoidon jatkamisesta, mutta muut sydänglykosidit ja endogeeniset digoksiinin kaltaiset yhdisteet saattavat aiheuttaa ristireaktioita tutkimuksessa ja johtaa väärin positiivisiin tuloksiin. Digoksiinihoidon väliaikainen keskeyttäminen ja keskeytyksen aikana tehtävä seuranta saattaa olla tarkoituksenmukaisempaa.

Vaikea hengitystiesairaus

Sydänlihaksen herkkyys digitalisglykosideille voi olla suurentunut, jos potilaalla on vaikea hengitystiesairaus.

Hypokalemia

Hypokalemia herkistää sydänlihasta sydänglykosidien vaikutuksille.

Hypoksia, hypomagnesemia ja hyperkalsemia

Hypoksia, hypomagnesemia ja merkittävä hyperkalsemia lisäävät sydänlihaksen herkyyttä sydänglykosideille.

Kilpirauhassairaus

Digoksiinin anto kilpirauhassairautta sairastaville potilaille edellyttää huolellisuutta. Digoksiinin aloitus- ja ylläpitoannoksia on pienennettävä, jos kilpirauhasen toiminta on heikentynyt. Kilpirauhasen liikatoimintaan liittyy suhteellinen digoksiiniresistenssi, joten annosta on ehkä suurennettava. Tyreotoksikoosin hoidon aikana annostusta on pienennettävä samalla kun tyreotoksikoosi saadaan hallintaan.

Imeytymishäiriö

Jos potilaalla on imeytymishäiriö tai ruuansulatuskanavan rekonstruktio, digoksiiniannosta voidaan joutua suurentamaan.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sähköinen rytminsiirto

Sähköisen rytminsiirron aiheuttamien vaarallisten rytmihäiriöiden riski on voimakkaasti suurentunut digitalismyrkytyksessä ja on suhteessa rytminsiirrossa käytettyyn energiaan.

Jos digoksiinia käytävälle potilaalle tehdään elekttiivinen sähköinen rytminsiirto, digoksiinihoito on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi ennen rytminsiirtoa. Häätätilanteissa (esim. sydämenpysähdys) rytminsiirtoa on yritettävä pienimmällä tehokkaalla energiamäärällä.

Sähköinen rytminsiirto ei ole tarkoituksenmukaista rytmihäiriöiden hoidossa, jos niiden arvellaan johtuvan sydänglykosideista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset voivat johtua vaikutuksista, jotka kohdistuvat munuaisteitse tapahtuvaan eritykseen, kudoksiin sitoutumiseen, plasman proteiineihin sitoutumiseen, jakautumiseen elimistössä, imeytymiskapasiteettiin suolistossa, P-glykoproteiinin aktiivisuuteen ja potilaan herkkyYTEEN digoksiinille. Yhteisvaikutuksen mahdollisuuden huomioiminen samanaikaisen lääkehoidon yhteydessä on paras varoitoimenpide. Seerumin digoksiinipitoisuuden määrittäminen on suositeltavaa, jos epäilyksiä yhteisvaikutuksista on.

Digoksiini on P-glykoproteiinin substraatti. Näin ollen P-glykoproteiinin estäjät saattavat suurentaa veren digoksiinipitoisuutta lisäämällä digoksiinin imeytymistä ja/tai vähentämällä sen munuaispuhdistumaa (ks. kohta 5.2). P-glykoproteiinin induktio voi pienentää plasman digoksiinipitoisuutta.

Vältettävät yhdistelmät

Yhdistelmät, joiden käyttö saattaa voimistaa digoksiinin vaikutuksia:

Digoksiini saattaa pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa yhteiskäytössä beetasalpaajien kanssa.

Hypokaleemiaa tai intrasellulaarista kaliumin puutosta aiheuttavat lääkkeet voivat lisätä herkkyyttä digoksiinille. Tällaisia aineita ovat mm. eräät diureetit, litiumsuolat, kortikosteroidit ja karbenoksoloni. Jos diureetteja (kuten loop-diureetteja tai hydroklooritiatsidia) käytetään samanaikaisesti, munuaisfunktiota ja seerumin elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava tarkasti.

Kalsium voi aiheuttaa vakavia rytmihäiriöitä digitalisoiduille potilaille etenkin, jos kalsiumia annetaan nopeasti laskimoon.

Sympatomimeettisillä lääkkeillä on suoria positiivisia kronotrooppisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä ja myös johtaa hypokaleemiaan, joka voi puolestaan aiheuttaa tai pahentaa sydämen rytmihäiriöitä. Digoksiinin ja sympatomimeettisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä.

Yhdistelmät, joiden käyttö edellyttää varovaisuutta

Yhdistelmät, joiden käyttö saattaa voimistaa digoksiinin vaikutuksia: amiodaroni, daklatasviiri, dronedaroni, flekainidi, flibanseriini, pratsosiini, propafenoni, kinidiini, spironolaktoni, makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini ja klaritromysiini), tetrasykliinit (ja mahdollisesti muut antibiootit), gentamisiini, isavukonatsooli, itrakonatsoli, ivakaftori, kanagliflotsiini, kiniini, lapatinibi,

mirabegroni, trimetopriimi, alpratsolaami, indometasiini, propanteliini, nefatsodoni, atorvastatiini, siklosporiini, epoprostenoli (ohimenevästi), karvediloli, ranolatsiini, ritonaviiri/ritonaviriä sisältävät lääkitykset, simepreviiri, talepreviiri, telmisartaani, tikagrelori, vandetanibi, vasopressiinireseptorin salpaajat (tolvaptani ja konivaptani), velpatasviiri, venetoklaksi ja vemurafenibi.

Sydämen vajaatoimintapotilailla digoksiinin ja sennosidien samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä kohtalaisesti suurentunut digoksiinin toksisuuden riski.

Digoksiinia käyttävät potilaat ovat herkempiä suksametonin käytön vuoksi ilmenevän hyperkalemian vaikutuksille.

Lapatinibin ja suun kautta otetun digoksiinin samanaikainen käyttö suurensi digoksiinin AUC-arvoa. Digoksiinin ja lapatinibin samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta.

Afferenttien ja efferenttien pikkuvaltimoiden tonusta muuttavat lääkkeet saattavat vaikuttaa glomerulussuodatukseen. Angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE:n estäjät) ja angiotensiinireseptorin salpaajat (ATR-salpaajat) vähentävät angiotensiini II -välitteistä efferenttien pikkuvaltimoiden supistumista, kun taas steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja syklo-oksigenaasi-2-entsyymin (COX-2) estäjät vähentävät prostaglandiinivälitteistä afferenttien pikkuvaltimoiden laajenemista. ATR-salpaajat, ACE:n estäjät, NSAID-lääkkeet ja COX-2-estäjät eivät muuttaneet digoksiinin farmakokinetiikkaa merkittävästi tai eivät aiheuttaneet johdonmukaisia muutoksia sen farmakokineettisiin parametreihin. Nämä lääkkeet voivat kuitenkin vaikuttaa munuaisten toimintaan joillakin potilailla ja aiheuttaa siten sekundaarista digoksiinipitoisuuksien suurenemista.

Kalsiuminestäjät voivat suurentaa seerumin digoksiinipitoisuutta mutta eivät välttämättä aiheuta mitään muutosta. Verapamiili, felodipiini ja tiapamiili suurentavat seerumin digoksiinipitoisuutta. Nifedipiini ja diltiatseemi voivat suurentaa seerumin digoksiinipitoisuutta tai olla vaikuttamatta siihen. Isradipiini ei aiheuta muutoksia. Kalsiuminestäjien ja etenkin diltiatseemin ja verapamiilin tiedetään myös hidastavan impulssien johtumista sinussolmukkeen ja AV-solmukkeen läpi.

Protonipumpun estäjät (PPI) pystyvät suurentamaan plasman digoksiinipitoisuutta estämällä digoksiinin ulosvirtausta, jolloin plasman digoksiinipitoisuus suurenee. Omepratsoli estää digoksiinin metaboliaa ruoansulatuskanavassa, mikä suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta. Samankaltaisia vaikutuksia on raportoitu vähäisemmässä määrin pantopratsolilla ja rabepratsolilla.

Yhdistelmät, joiden käyttö saattaa heikentää digoksiinin vaikutuksia:

antasiidit, bupropioni, eräät bulkkilaksatiivit, kaoliini-pektiini, akarboosi, neomysiini, penisillamiini, rifampisiini, jotkin solunsalpaajat, metoklopramidi, sulfasalatsiini, adrenaliini, salbutamoli, kolestyramiini, fenytoiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) ja enteraalinen täydennysravitseminen.

Bupropioni ja sen tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti stimuloivat OATP4C1-välitteistä digoksiinin kuljetusta riippumatta siitä, annettiinkö samanaikaisesti digoksiinia vai ei. Digoksiinin on todettu olevan aOATP4C1-substraatti proksimaalisten munuaistubulusten basolateraaliosalla puolella. Bupropionin ja sen metaboliittien sitoutuminen OATP4C1:een saattaa lisätä digoksiinin kuljetusta ja siten myös digoksiinin erittymistä munuaisten kautta.

Muut yhteisvaikutukset

Milrinoni ei muuta vakaan tilan digoksiinipitoisuutta seerumissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Digoksiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Teratogeenisyys

Ei tiedetä, onko digoksiinilla teratogeenisiä vaikutuksia.

Raskaus

Digoksiinin käyttö raskausaikana ei ole vasta-aiheista, mutta annostusta saattaa olla vaikeampi ennakoita raskaana olevilla naisilla, sillä digoksiinin annostusta täytyy joskus suurentaa raskauden aikana. Kuten kaikkien lääkkeiden yhteydessä, digoksiinin käyttöä raskauden aikana on harkittava vain, jos hoidon odotettavissa oleva kliininen hyöty äidille on sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suurempi.

Voimakkaasta antenataalisesta digitalisaltistuksesta huolimatta sikiöillä ja vastasyntyneillä ei ole havaittu merkitseviä haittavaikutuksia, kun äidin seerumin digoksiinipitoisuus on pysynyt viitealueella. On spekuloitu, että digoksiinin suora vaikutus myometriumiin saattaa aiheuttaa suhteellista keskosuutta ja syntymäpainon pienuutta, mutta aiemmin todetun sydänsairauden vaikutusta ei voida sulkea pois. Äidille annetulla digoksiinilla on hoidettu onnistuneesti sikiön takykardiaa ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Sikiöhaittavaikutuksia on raportoitu äideiltä, joilla on ollut digitalis-intoksikaatio.

Imetys

Digoksiini erittyy rintamaitoon, mutta määrät ovat hyvin pieniä eikä imetys ole vasta-aiheista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Keskushermosto- ja näköhäiriöitä on ilmoitettu digoksiinia käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilaiden on pidättäydyttävä ajamisesta, koneiden käyttämisestä ja muista vaarallisista tehtävistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Digoksiinin haittavaikutukset ovat yleensä annosriippuvaisia ja niitä esiintyy käytettäessä suurempia annoksia kuin terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseen tarvitaan.

Haittavaikutukset ovat harvinaisempia, kun digoksiinia käytetään suositusannoksin ja seerumin suositellulla terapeuttisella pitoisuusalueella, ja kun muut samanaikaiset lääkitykset ja sairaudet otetaan tarkoin huomioon.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyyden määritelmät ovat seuraavat:

Hyvin yleiset $\geq 1/10$

Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$, mukaan lukien yksittäiset raportit.

Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on selvitetty yleensä kliinisten tutkimusten tiedoista. Ilmaantuvuus lumehoidossa on otettu huomioon. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut haittavaikutukset on luokiteltu harvinaisiksi tai hyvin harvinaisiksi (mukaan lukien yksittäiset raportit).

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	Ruokahalun heikentyminen
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinaiset	Masentuneisuus
	Hyvin harvinaiset	Psykoottiset häiriöt, apatia, sekavuus

Hermosto	Yleiset	Hermoston häiriöt, huimaus
	Hyvin harvinaiset	Päänsärky
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt (näön hämärtyminen tai keltaisena näkeminen)
Sydän	Yleiset	Rytmihäiriöt, johtumishäiriöt, bigemina, trigemina, PR-ajan piteneminen, sinusbradykardia
	Hyvin harvinaiset	Supraventrikulaarinen takyarytmia, eteistakykardia (johon voi liittyä SA- tai AV-katkos), supraventrikulaarinen takykardia (nodaalinen rytmihäiriö), kammioperäiset rytmihäiriöt, kammiolisälyönnit, EKG-tutkimuksessa ST-välin lasku
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	Hyvin harvinaiset	Suoli-iskemia, ruoansulatuskanavan nekroosi
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma*
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinaiset	Gynekomastia*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinaiset	Väsytys, huonovointisuus, heikotus

* Katso "Valittujen haittavaikutusten kuvaus"

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Iho ja ihonalainen kudος

Nokkosihottumaan tai tulirokkoihottumaan voi liittyä voimakas eosinofilia

Sukupuolielimet ja rinnat

Gynekomastiaa voi esiintyä pitkäaikaishoidon yhteydessä

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Toksisuuden oireet ja löydökset ovat yleensä samankaltaisia kuin kohdassa 4.8 kuvatut haittavaikutukset, mutta ne voivat olla yleisempiä ja vaikeampia. Digoksiinin toksisuuteen liittyvät oireet ja löydökset yleistyvät pitoisuuden ollessa yli 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l). Yksilöllinen vaihtelu on kuitenkin suurta. Kliininen tila, seerumin elektrolyyttipitoisuus ja kilpirauhasen toiminta ovat tärkeitä tekijöitä, kun päätellään, johtuvatko potilaan oireet digoksiinista (ks. kohta 4.2).

Hemodialyysipotilailla digoksiinin käyttöön liittyy suurentunut kuolleisuus. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla ennen dialyysiä mitattu seerumin kaliumpitoisuus on matala.

Aikuiset

Kliiniset havainnot viittaavat siihen, että 10–15 mg:n digoksiiniannos aiheutti kuoleman puolelle aikuispotilaista, joilla ei ollut sydänsairautta. Yli 25 mg digoksiiniannos aikuiselle, jolla ei ollut sydänsairautta, johti kuolemaan tai pahenevaan toksisuuteen, joka reagoi vain digoksiinia sitovaan Fab-vasta-ainefragmenttiin (antitoksiiniin).

Sydänoireet

Sydänoireet ovat akuutin ja kroonisen toksisuuden yleisimpiä ja vakavimpia merkkejä. Sydänvaikutukset ovat huipussaan yleensä 3–6 tunnin kuluttua yliannostuksesta ja ne voivat kestää 24 tuntia tai pidempään. Digoksiinimyrkytys voi aiheuttaa lähes kaikenlaisia rytmihäiriöitä. Useanlaiset rytmihäiriöt samalla potilaalla ovat yleisiä. Näitä ovat mm. paroksysmaalinen eteistakykardia, johon liittyy ajoittainen eteis-kammiokatkos, nopea junktionaalinen rytmi, hidas eteisvärinä (kammiorytmi vaihtelee hyvin vähän) ja bifaskikulaarinen kammiotakykardia. Kammiolisälyönnit ovat usein varhaisin ja yleisin rytmihäiriö. Myös bigemina ja trigemina ovat yleisiä. Sinusbradykardia ja muut bradyarytmiat ovat hyvin yleisiä. Myös ensimmäisen, toisen ja kolmannen asteen sydänkatkokset ja AV-dissosiaatio ovat yleisiä. Varhaisvaiheen toksisuus saattaa ilmetä vain PR-ajan pidentymisenä. Toksisuus saattaa ilmetä myös kammiotakykardiana. Asystolian aiheuttama sydämenpysähdys tai digoksiinitoksisuudesta johtuva kammiovärinä johtaa yleensä kuolemaan. Akuutti massiivinen digoksiiniliannostus voi johtaa lievään tai merkittävään hyperkalemiaan, joka johtuu natrium-kaliumpumpun ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) estosta. Hypokalemia voi edistää digoksiinin toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Muut kuin sydänoireet

Ruuan sulatuskanavan oireet ovat hyvin yleisiä sekä akuutissa että kroonisessa myrkytyksessä. Useimpien raporttien mukaan ruuan sulatuskanavan oireet edeltävät sydänoireita noin puolella potilaista. Ruokahaluttomuuden, pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuus on raportoinnin perusteella enintään 80 %. Näitä oireita esiintyy yleensä yliannostuksen varhaisvaiheessa. Neurologisia oireita ja näköoireita esiintyy sekä akuutissa että kroonisessa myrkytyksessä. Huimaus, erilaiset keskushermostohäiriöt, väsymys ja huonovointisuus ovat hyvin yleisiä. Yleisin näköhäiriö on värinäön poikkeavuus (keltavihreänä näkeminen). Neurologisia oireita ja näköoireita voi esiintyä senkin jälkeen kun muut myrkytyksen oireet ovat hävinneet. Kroonisessa myrkytyksessä sydämeen liittymättömät epäspesifiset oireet, kuten huonovointisuus ja heikotus saattavat vallita.

Pediatriset potilaat

Kliinisten havaintojen mukaan 6–10 mg:n digoksiiniannos aiheutti kuoleman puolelle 1–3-vuotiaista lapsipotilaista, joilla ei ollut sydänsairautta. Yli 10 mg digoksiiniannos 1–3-vuotiaalle lapselle, jolla ei ollut sydänsairautta, johti systemaattisesti kuolemaan, jos Fab-fragmenttihoitoa (antitoksiinia) ei annettu. Useimmat toksisuuden oireet ilmaantuvat lapsille digoksiinihoidon aloitusvaiheessa tai pian sen jälkeen.

Sydänoireet

Lapsilla voi esiintyä samoja rytmihäiriöitä tai rytmihäiriöyhdistelmiä kuin aikuisilla. Sinustakykardiaa, supraventrikulaarista takykardiaa ja nopeaa eteisvärinää esiintyy lapsilla harvemmin. Lapsilla esiintyy todennäköisemmin eteis-kammiojohtumishäiriöitä tai sinusbradykardiaa. Kammiolisälyöntisyys on harvinaisempaa, mutta suuren yliannostuksen yhteydessä on kuitenkin raportoitu ilmenneen kammiolisälyöntisyyttä, kammiotakykardiaa ja kammiovärinää.

Vastasyntyneillä sinusbradykardia tai sinuspysähdys ja/tai PR-ajan piteneminen ovat yleisiä toksisuuden merkkejä. Sinusbradykardia on yleistä vauvoilla ja pikkulapsilla. Vanhemmilla lapsilla eteis-kammiokatkokset ovat yleisimpiä johtumishäiriöitä.

Jos digoksiinia käyttävälle lapselle kehittyy rytmihäiriö tai sydämen johtumishäiriö, sen on oletettava johtuvan digoksiinista, kunnes jatkotutkimukset osoittavat toisin.

Muut kuin sydänoireet

Yleiset sydämeen liittymättömät oireet ovat samankaltaisia kuin aikuisilla eli ruuan sulatuskanava-, keskushermosto- ja näköoireita. Pahoinvointi ja oksentelu eivät kuitenkaan ole yleisiä vauvoilla ja pikkulapsilla. Suositusannosten yhteydessä havaittujen haittavaikutusten lisäksi yliannostuksen jälkeen on raportoitu painonlaskua vanhemmissa ikäryhmissä ja painonkehityksen hidastumista vauvoilla, suolilipeen valtimoiskemiasta johtuvaa vatsakipua, uneliaisuutta ja käytöshäiriöitä, myös psykoosia.

Hoito

Äskettäin tapahtuneen yliannostuksen (kuten itse aiheutetun tahattoman tai tarkoituksellisen myrkytyksen) jälkeen imeytyvää määrää voidaan vähentää mahahuuhtelulla. Mahahuuhtelu lisää vagaalista tonusta ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa rytmihäiriötä. Atropiiniesilääkitystä on harkittava, jos potilaalle tehdään mahahuuhtelu. Digitaalisen Fab-vasta-ainehoito (antitoksiini) tekee mahahuuhtelun yleensä tarpeettomaksi. Niissä harvoissa tilanteissa, joissa mahahuuhtelu on aiheellista, toimenpiteen saa suorittaa vain henkilö, jolla on asianmukainen koulutus ja asiantuntemus. Jos potilas on ottanut massiivisen digitaalisannoksen, hänelle on annettava lääkehiiltä toistuvasti imeytymisen estämiseksi ja digoksiinin sitomiseksi suolistossa enteroenteraalisen kierron aikana. Jos potilaalla on hypokalemia, se on korjattava joko suun kautta tai laskimoon annettavilla kaliumlisillä tilanteen kiireellisyydestä riippuen. Jos potilas on ottanut suuren määrän digoksiinia, luurankolihasista vapautuva kalium saattaa aiheuttaa hyperkalemian. Seerumin kaliumpitoisuus on mitattava ennen kaliumin antoa digoksiiniyliannostuksen yhteydessä. Bradyarytmiat voivat reagoida atropiiniin, mutta väliaikainen sydämen tahdistus voi olla tarpeen. Kammioperäiset rytmihäiriöt voivat reagoida lidokaiiniin tai fenytoiiniin. Dialyysi ei ole tehokas tapa poistaa digoksiinia elimistöstä, jos potilaalla on mahdollisesti henkeä uhkaava myrkytys.

Digoksiinispesifinen Fab-vasta-aine (antitoksiini) on tehokas digoksiinimyrkytyksen täsmähoito. Digoksiinispesifisten (lampaan) vasta-ainefragmenttien (Fab) anto laskimoon on johtanut digoksiinin, digitoksiinin ja niiden sukuisten sydänglykosidien aiheuttamien vakavien myrkytysoireiden nopeaan kumoutumiseen. Lisätietoja, ks. vasta-ainefragmenttien käyttöohjeet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, sydänglykosidit
ATC-koodi: C01AA05

Vaikutusmekanismi

Digoksiini lisää sydänlihaksen supistuvuutta suoran vaikutuksen kautta. Vaikutus on annosvasteinen pienillä annoksilla ja osa vaikutuksista saadaan jopa hyvin pienillä annoksilla. Nämä vaikutukset ilmenevät myös terveessä sydänlihaksessa, vaikka ne eivät johdakaan fysiologiseen hyötyyn. Digoksiinin ensisijainen vaikutus on estää spesifisesti adenosiinitrifosfataasia ja täten natrium-kalium-vaihtoa ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$). Solukalvon ionien muuttunut jakauma lisää kalsiumionien soluun ottoa ja siten kalsiumin saatavuutta sydänlihaksen supistuksen aikana. Digoksiinin vaikutusvoimakkuus voi näin ollen lisääntyä huomattavasti, jos solunulkoinen kaliumpitoisuus on pieni. Hyperkalemialla on päinvastainen vaikutus.

Digoksiinilla on sama $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -vaihtomekanismia estävä perusvaikutus autonomisen hermoston soluissa. Digoksiini stimuloi näitä hermosoluja vaikuttamaan epäsuorasti sydämen toimintaan. Efferenttien vagusimpulssien lisääntyminen vähentää sympaattista tonusta ja impulssien johtumisnopeutta eteisen ja AV-solmukkeen läpi. Täten digoksiinin merkittävä hyöty on kammiorytmien hidastaminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Epäsuorat sydämen supistuvuuden muutokset johtuvat myös laskimoiden myötäävyyden muutoksista, jotka ovat seurausta autonomisen aktiivisuuden muutoksista ja suorasta laskimostimulaatiosta. Suoran ja epäsuoran vaikutuksen vuorovaikutus ohjaa verenkierron kokonaisvastetta, joka ei ole sama kaikilla potilailla. Jos potilaalla on jokin supraventrikulaarinen rytmihäiriö, eteis-kammiojohtumisen neurogeenisesti tapahtuva hidastaminen on tärkeää.

Sydämen vajaatoimintapotilailla neurohormonaalisen aktivaation asteeseen liittyy kliinisen tilan heikentyminen ja suurentunut kuoleman riski. Digoksiini vähentää sekä sympaattisen hermoston että reniini-angiotensinijärjestelmän aktiivisuutta riippumatta inotrooppisista vaikutuksista ja voi täten vaikuttaa kuolleisuutta vähentävästi. On edelleen epäselvää, johtuuko tämä sympaattisen hermoston estovaikutuksista vai baroheijastemekanismeista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetulla aloitusannoksella saavutetaan merkittävä farmakologinen vaikutus 5–30 minuutissa. Huippuvaikutus saavutetaan 1–5 tunnissa. Suun kautta otettu digoksiini imeytyy mahasta ja ohutsuolen yläosasta. Jos digoksiini otetaan ruokailun jälkeen, imeytyminen hidastuu, mutta imeytyvän digoksiinin kokonaismäärä ei yleensä muutu. Jos digoksiini otetaan runsaskuituisen aterian yhteydessä, suun kautta otetusta annoksesta imeytyvä määrä saattaa kuitenkin pienentyä. Oraalisen annoksen jälkeen vaikutus alkaa 0,5–2 tunnin kuluessa ja huippu saavutetaan 2–6 tunnissa. Suun kautta otetun digoksiinin biologinen hyötyosuus on noin 63 % (tabletti) ja 75 % (oraaliliuos).

Jakautuminen

Digoksiinin alkuvaiheen jakautuminen sentraalisesta perifeeriseen tilaan kestää yleensä 6–8 tuntia. Tämän jälkeen seerumin digoksiinipitoisuus pienenee vähitellen riippuen digoksiinin eliminaatiosta. Jakautumistilavuus on suuri ($V_{d,ss} = 510$ litraa terveillä koehenkilöillä), mikä osoittaa, että digoksiini sitoutuu voimakkaasti elimistön kudoksiin. Digoksiinipitoisuudet ovat suurimpia sydämessä, maksassa ja munuaisissa. Pitoisuus sydämessä on keskimäärin 30-kertainen verrattuna systeemiseen verenkiertoon. Pitoisuus luurankolihasissa on paljon pienempi, mutta tätä varastoa ei voida jättää huomiotta, sillä luurankolihasia on 40 % kokonaispainosta. Plasman pienestä digoksiinipitoisuudesta noin 25 % sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio

Digoksiinin päämetaboliitit ovat dihydrodigoksiini ja digoksigeniini.

Eliminaatio

Tärkein eliminaatioreitti on muuttumattoman lääkkeen eliminaatio munuaisteitse.

Digoksiini on P-glykoproteiinin substraatti. Enterosyyttien apikaalisen kalvon kuljettajaproteiini P-glykoproteiini voi rajoittaa digoksiinin imeytymistä. Proksimaalisten munuaistubulusten P-glykoproteiini näyttää olevan tärkeä tekijä digoksiinin munuaisteitse tapahtuvassa eliminaatiossa (ks. kohta 4.5).

Terveillä tutkimushenkilöillä laskimoon annetusta digoksiiniannoksesta 60–75 % erittyi muuttumattomana virtsaan kuuden vuorokauden seurantajakson aikana. Digoksiinin kokonaispuhdistuman on osoitettu olevan suorassa suhteessa munuaisfunktion. Vuorokausipoistuma (%) on siis kreatiiniinipuhdistuman funktio, joka taas voidaan määrittää vakaasta seerumin kreatiiniinipitoisuudesta. Digoksiinin kokonaispuhdistuman on osoitettu olevan 193 ± 25 ml/min ja munuaispuhdistuman 152 ± 24 ml/min terveillä tutkimushenkilöillä.

Pienellä osalla potilaista paksusuolen bakteerit muuttavat suun kautta otetun digoksiinin sydämen kannalta inaktiiviksi pelkistymistuotteiksi ruuansulatuskanavassa. Näillä henkilöillä yli 40 % annoksesta saattaa erittyä digoksiinin pelkistymistuotteina virtsaan. Kahden päämetaboliitin munuaispuhdistuma on 79 ± 13 ml/min (dihydrodigoksiini) ja 100 ± 26 ml/min (digoksigeniini). Valtaosassa potilaista digoksiini erittyy kuitenkin muuttumattomana pääasiallisesti munuaisteitse. Digoksiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 30–40 tuntia potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali.

Suurin osa digoksiinista sitoutuu kudoksiin eikä ole verenkierrossa, joten se ei poistu elimistöstä tehokkaasti sydän-keuhkokonehoidon aikana. Vain noin 3 % digoksiiniannoksesta poistuu elimistöstä 5 tunnin hemodialyysin aikana.

Erityisryhmät

Vastasyntyneet, vauvaikäiset ja enintään 10-vuotiaat lapset

Vastasyntyneillä digoksiinin munuaispuhdistuma on hidastunut ja annostus on muutettava sopivaksi. Tämä on otettava huomioon etenkin keskusia hoidettaessa, sillä munuaispuhdistuma heijastaa munuaistoiminnan kypsymistä. Digoksiinin puhdistuma on 3 kk kohdalla $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m² ja vain 32 ± 7 ml/min/1,73 m² yhden viikon kohdalla. Vastasyntyneitä vanhemmat lapset tarvitsevat yleensä suhteessa suurempia annoksia kuin aikuiset painon ja kehon pinta-alan perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Digoksiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintapotilailla ja saattaa olla anuriapotilailla noin 100 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeneesi, mutageneesi

Digoksiinin ei havaittu olevan genotoksista *in vitro* -tutkimuksissa (Amesin testi ja hiiren lymfomatesti). Digoksiinin karsinogeenisuudesta ei ole tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Indigokarmiini (FD&C Blue No. 2)

Muunnettu maissitärkkelys

Riisitärkkelys

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Digoxin Orion 0,25 mg ja Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

muunnettu maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti

Riisitärkkelys

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletti

90 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

60 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

30 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletti

90 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

60 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

30 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletti

90 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

60 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

30 tablettia. Valkoinen, läpinäkymätön PVC/alumiinifolioläpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei oleellinen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletit: MTnr 32277 FI
Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletit: MTnr 32278 FI
Digoxin Orion 0,25 mg tabletit: MTnr 32279 FI

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06 marraskuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.09.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter: en tablett innehåller 0,0625 mg digoxin.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter: en tablett innehåller 0,125 mg digoxin.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter: en tablett innehåller 0,25 mg digoxin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter: en tablett innehåller 58,131 mg laktosmonohydrat.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter: en tablett innehåller 47,753 mg laktosmonohydrat.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter: en tablett innehåller 95,525 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter

Blå, rund, bikonvex tablett med märkningen ”DO6” på den ena sidan och inget på den andra.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter

Vit, rund, platt tablett med märkningen ”DO12” på den ena sidan och inget på den andra.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter^{*)}

Vit, rund, bikonvex tablett med brytskåra och märkningen ”DO25” på den ena sidan och inget på den andra.

^{*)}Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtsvikt

Digoxin är indicerat för behandling av kronisk hjärtsvikt med systolisk dysfunktion som det huvudsakliga symtomet. Den terapeutiska nyttan med digoxin är störst hos patienter med hjärtförstoring.

Digoxin är särskilt indicerat för patienter med hjärtsvikt i kombination med förmaksflimmer.

Supraventrikulära arytmier

Digoxin är indicerat för behandling av vissa supraventrikulära arytmier, särskilt kroniskt förmaksfladder och förmaksflimmer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Digoxindosen måste avpassas individuellt beroende på patientens ålder, uppskattad fettfri kroppsmassa och njurfunktion. Rekommenderade doser är endast avsedda som vägledning. Skillnaden i biotillgänglighet mellan intravenöst digoxin och orala läkemedel ska beaktas vid byte av läkemedelsform. Till exempel om patienten byter från ett oralt läkemedel till ett intravenöst läkemedel, ska dosen minskas med cirka 33 %.

Övervakning

Serumkoncentration av digoxin uttrycks i standardenheter (ng/ml) eller SI-enheter (nmol/l). Ng/ml-enheter omvandlas till nmol/l genom att multiplicera ng/ml med 1,28. Serumkoncentration av digoxin kan bestämmas genom radioimmunanalys. Blodprovstagning ska utföras tidigast 6 timmar efter den sista digoxindosen.

Det finns inga absoluta rekommendationer för optimala serumkoncentrationer. Låga serumkoncentrationer av digoxin (0,5–0,9 ng/ml) har minskat dödligheten och behovet av sjukhusvård. Morbiditeten och dödligheten ökade hos patienter med högre digoxinkoncentrationer (>1 ng/ml), även om sådana digoxinkoncentrationer minskade antalet sjukhusinläggningar orsakade av hjärtsvikt. Av denna anledning och på basis av flera efteranalyser i *Digitalis Investigation Group*-gruppens studie kan den optimala digoxinkoncentrationen i serum vara 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) – 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Digoxintoxicitet är oftast förknippat med digoxinkoncentrationer över 2 ng/ml. Serumkoncentrationen av digoxin ska dock tolkas på basen av klinisk bedömning. Toxicitet kan också uppstå vid lägre serumkoncentrationer av digoxin. Kliniskt tillstånd, kaliumkoncentration i serum och sköldkörtelfunktion är viktiga faktorer när man avgör om patientens symtom beror på digoxin (se avsnitt 4.9).

Andra hjärtglykosider, t.ex. metaboliter av digoxin kan störa tillgängliga analysmetoder. Det är alltid tveksamt om koncentrationen inte verkar återspegla patientens kliniska tillstånd.

Patientgrupper

Vuxna och barn över 10 år

Se även Digoxin 0,25 mg/ml injektionsvätska, lösning produktresumé. Intravenös initiering av behandling och underhållsbehandling.

Peroral snabbdigitalisering

Om det är kliniskt nödvändigt, kan snabbdigitalisering uppnås på olika sätt, till exempel genom en engångsdos på 750–1 500 mikrogram (0,75–1,5 mg).

I mindre akuta fall eller vid ökad risk för toxiska effekter, t.ex. hos äldre patienter, ska initial dos administreras peroralt i uppdelade doser med 6 timmars intervall och med cirka hälften av den totala dosen vid första administreringstillfället.

Det kliniska svaret ska utvärderas innan varje ny deldos administreras (se avsnitt 4.4).

Långsam peroral digitalisering

Hos vissa patienter, t.ex. patienter med lätt hjärtsvikt, kan digitaliseringen vara långsammare med doser på 250–750 mikrogram/dag (0,25–0,75 mg) under en vecka följt av en lämplig underhållsdos. Kliniskt svar bör ses inom en vecka.

Obs! Valet mellan snabb och långsam peroral digitalisering beror på patientens kliniska tillstånd och behov av akut behandling.

Underhållsbehandling

Underhållsdosen beror på hur stor andel av den maximala mängden i kroppen som elimineras per dag. Nedanstående formel har använts mycket allmänt i klinisk behandling:

$$\text{Underhållsdos} = \text{maximal mängd i kroppen} \times \frac{\text{procentuell elimination per dag}}{100}$$

där maximal mängd i kroppen = initialdos

procentuell elimination per dag = $14 + (\text{kreatininclearance} / 5)$

Kreatininclearance ändras till att motsvara 70 kg kroppsvikt eller 1,73 m² kroppsyta. Om endast kreatininkoncentrationen i serum (s-krea) är känd, kan kreatininclearance (ändrat till att motsvara 70 kg kroppsvikt) hos män beräknas enligt följande

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{140 - \text{ålder}}{\text{s-krea (mg/100 ml)}}$$

Obs: Om serumkreatinin uttrycks i mikromol/l, kan det omvandlas till mg/100 ml (mg%) enligt följande:

$$\text{S-krea (mg/100 ml)} = \frac{\text{s-krea (mikromol/l)} \times 113,12}{10\,000} = \frac{\text{s-krea (mikromol/l)}}{88,4}$$

där 113,12 är molekylvikt för kreatinin.

Hos kvinnor ska resultatet av kreatininclearance multipliceras med 0,85.

Obs! Dessa formler kan inte användas för att beräkna kreatininclearance hos pediatrika patienter.

I praktiken betyder detta att den underhållsdos som de flesta patienter med hjärtsvikt behöver är 125–250 mikrogram (0,125–0,25 mg) digoxin dagligen. Hos patienter med ökad känslighet för digoxinbiverkningar kan en dos på 62,5 mikrogram/dag (0,0625 mg) eller mindre vara tillräcklig.

Vissa patienter kan behöva en högre dos.

Nyfödda, spädbarn och pediatrika patienter upp till 10 års ålder (såvida hjärtglykosider inte administrerats under de två föregående veckorna)

Om hjärtglykosider har administrerats under de två veckorna innan behandling med digoxin påbörjas, är optimala initialdoser av digoxin sannolikt lägre än de som rekommenderas nedan.

Njurclearance av digoxin är långsam hos nyfödda (särskilt hos prematura) och dosen ska minskas till en lämplig nivå. Äldre än nyfödda barn behöver vanligen proportionellt högre doser än vuxna på basen av vikt och kroppsyta, såsom dostabellen nedan visar. Barn över 10 år behöver doser avsedda för vuxna i relation till kroppsvikten.

Se även Digoxin 0,25 mg/ml injektionsvätska, lösning produktresumé. Alla doser rekommenderade för pediatrika patienter kan inte administreras med Digoxin Orion 0,25 mg, 0,125 mg eller 0,0625 mg tabletter.

Initial peroral dos

Följande initialdoser rekommenderas:

- Prematura <1,5 kg	25 mikrog/kg/24 h
- Prematura 1,5 kg–2,5 kg	30 mikrog/kg/24 h
- Fullgångna nyfödda och barn upp till 2 år	45 mikrog/kg/24 h
- Barn 2–5 år	35 mikrog/kg/24 h
- Barn 5–10 år	25 mikrog/kg/24 h

Den initiala dosen delas upp på flera administreringstillfällen med cirka hälften av den totala dosen vid första administreringstillfället och resterande doser med 4–8 timmars intervall. Det kliniska svaret ska utvärderas före varje dos.

Underhållsbehandling

Följande underhållsdoser rekommenderas:

Prematura: daglig dos = 20 % av den initiala dosen (intravenös eller oral).

Fullgångna nyfödda och barn upp till 10 års ålder: daglig dos = 25 % av den initiala dosen (intravenös eller oral).

Rekommenderade doser kan användas som vägledning. Bestämning av digoxinkoncentrationen i serum och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.2 Övervakning) ska användas som basis för dosjustering hos pediatrika patienter.

Äldre patienter

Hos äldre patienter påverkas digoxins farmakokinetik av dessa patienters tendens till nedsatt njurfunktion och låg andel av fettfri massa. Höga serumkoncentrationer av digoxin och relaterad toxicitet kan inträffa ganska snabbt om digoxindoserna inte är lägre än doser avsedda för andra än äldre patienter. Digoxinkoncentrationen i serum ska mätas regelbundet och hypokalemi ska undvikas.

Doseringsrekommendationer för särskilda patientgrupper

Se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Digoxin är kontraindicerat vid:

- intermittent, fullständigt hjärtblock och AV-block grad 2, särskilt vid anamnes på Stokes-Adamsattacker
- arytmier orsakad av hjärtglykosidförgiftning

- supraventrikulära arytmier med underliggande accessorisk ledningsbana mellan förmak och kammare, t.ex. Wolff-Parkinson-Whites syndrom, såvida inte den accessoriska ledningsbanans elektrofysiologiska egenskaper och digoxins eventuella negativa effekter på dessa egenskaper har utvärderats. Kontraindikation föreligger även vid bekräftad eller misstänkt accessorisk ledningsbana utan anamnes på supraventrikulär arythmi.
- ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, såvida inte samtidigt förmaksflimmer och samtidig hjärtsvikt föreligger, men försiktighet ska även då iaktas
- överkänslighet mot digoxin, andra digitalisglykosider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Arytmier

Digoxintoxicitet kan orsaka arytmier, varav en del liknar dem som läkemedlet förskrivs mot.

Förmakstakykardi med varierande grad av AV-block kräver t.ex. särskild försiktighet eftersom hjärtrytmen kliniskt liknar förmaksflimmer.

Många av de kliniskt fördelaktiga effekterna av digoxin på arytmier kommer från en viss grad av AV-block. Ifall ofullständigt AV-block redan föreligger, kan en snabb ökning av graden av blockad förväntas. Vid fullständigt hjärtblock kan den idioventrikulära ersättningsrytmen bli långsammare.

Sinoatriella störningar

I vissa fall av sinoatriella störningar (sjuka sinus-syndrom) kan digoxin orsaka eller förvärra sinusbradykardi eller orsaka sinoatriellt block. Det finns ingen absolut kontraindikation för digitalisering hos patienter med sjuka sinus-syndrom. Det är dock tydligt att även små mängder digitalis kan vara extremt toxiska för vissa patienter. Digitalisberedningar ska användas med försiktighet hos patienter med sjuka sinus-syndrom. Behandling av dessa patienter kräver noggrann övervakning (kontinuerlig EKG-övervakning) vid användning av fullständiga terapeutiska läkemedelskoncentrationer. Om det finns minsta bevis på att digitalis provocerar sjuka sinus-syndrom och fortsatt användning är nödvändig, ska profylaktisk, permanent pacemakerbehandling övervägas.

Hjärtinfarkt

Administrering av digoxin omedelbart efter hjärtinfarkt är inte kontraindicerat. Hos vissa patienter kan administrering av inotropa läkemedel i denna situation emellertid leda till en önskad ökning av myokardiellt syrebehov och ischemi. Vissa uppföljningsstudier har antytt att användningen av digoxin kan vara förknippad med en ökad risk för dödsfall. Risken för arythmi ska övervägas hos patienter som kan ha hypokalemi efter hjärtinfarkt och troligen har instabil hemodynamik. Begränsningarna av hjärtdefibrillering efter detta måste också hållas i åtanke.

Hjärtamyloidos

Digoxin ska i allmänhet undvikas hos patienter med hjärtsvikt med hjärtamyloidos. Om andra behandlingsalternativ inte är lämpliga för patienten, kan digoxin användas för att kontrollera ventrikulär rytm hos patienter med hjärtamyloidos och förmaksflimmer.

Myokardit

Digoxin kan i sällsynta fall utlösa vasokonstriktion och ska därför undvikas hos patienter med myokardit.

Beriberi-hjärtsjukdom

Det kan hända att patienter med beriberi-hjärtsjukdom inte svarar adekvat på digoxinbehandling om inte den underliggande tiaminbristen behandlas samtidigt.

Konstriktiv perikardit

Digoxin ska inte användas vid konstriktiv perikardit såvida det inte används för att kontrollera kammarrytmen vid förmaksflimmer eller för att förbättra systolisk dysfunktion.

Belastningstolerans

Digoxin förbättrar belastningstoleransen hos patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion och normal sinusrytm. Detta kan eventuellt åtföljas av förbättrad hemodynamisk profil. Fördelarna med digoxin hos patienter med supraventrikulär arytmi är mest påtagliga vid vila och mindre påtagliga vid ansträngning.

Utsättning

Hos patienter som får diuretika med eller utan en ACE-hämmare, har utsättning av digoxin visats resultera i försämring av patientens kliniska tillstånd.

Elektrokardiografi

Terapeutiska doser av digoxin kan förlänga PR-intervallet och sänka ST-segmentet i EKG. Digoxin kan ge falskt positiva förändringar av ST-T vid belastnings-EKG. Dessa elektrofysiologiska effekter återspeglar förväntade effekter av läkemedlet och är inga tecken på toxicitet.

Andra hjärtglykosider

I de fall där hjärtglykosider har intagits under de två närmast föregående veckorna ska den rekommenderade initialdosen omprövas. En lägre initialdos rekommenderas.

Njursvikt

Dosrekommendationer ska noggrant övervägas om patienten är äldre eller om digoxins njurclearance av en annan anledning är reducerat. En minskning av både initialdosen och underhållsdosen ska övervägas.

Övervakning

Serumelektrolyter och njurfunktion (serumkreatinin) ska kontrolleras regelbundet hos patienter som får digoxin. Patientens kliniska tillstånd avgör hur ofta denna kontroll ska ske. Bestämning av digoxinkoncentrationen i serum kan vara till hjälp vid beslut om fortsatt behandling, men andra hjärtglykosider och endogena digoxinliknande substanser kan orsaka korsreaktioner i undersökningen och leda till falskt positiva resultat. Tillfälligt avbrott av digoxinbehandling och övervakning under avbrottet kan vara mer lämpligt.

Svår luftvägssjukdom

Myokardiets känslighet för digitalisglykosider kan öka hos patienter med svår luftvägssjukdom.

Hypokalemi

Hypokalemi ökar myokardiets känslighet för hjärtglykosider.

Hypoxi, hypomagnesemi och hyperkalcemi

Hypoxi, hypomagnesemi och signifikant hyperkalcemi ökar myokardiets känslighet för hjärtglykosider.

Sköldkörtelsjukdom

Försiktighet ska iaktas vid administrering av digoxin till patienter med sköldkörtelsjukdom. Initialdoser och underhållsdoser av digoxin ska minskas om sköldkörtelfunktionen är nedsatt. Hypertyreos är förknippad med relativ digoxinresistens och kan kräva dosökning. Allteftersom behandlingen av tyreotoxikosen ger effekt ska digoxindosen minskas.

Malabsorption

Patienter med malabsorptionssyndrom eller rekonstruerad mag-tarmkanal kan kräva högre doser av digoxin.

Laktos

Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans, laktasbrist som förekommer hos samer eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Hjärtdefibrillering

Risken för farliga arytmier vid hjärtdefibrillering är kraftigt förhöjd vid digitalisförgiftning och står i direkt proportion till den använda defibrilleringens energi.

Digoxin ska sättas ut i 24 timmar innan elektiv hjärtdefibrillering genomförs. Vid akuta situationer (t.ex. hjärtstillestånd) ska man använda den lägsta effektiva spänningsnivån.

Hjärtdefibrillering är olämpligt vid behandling av arytmier som misstänks vara orsakade av hjärtglykosider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner kan orsakas av effekter på njurutsöndring, vävnadsbindning, plasmaproteinbindning, distribution, tarmens absorptionsförmåga, aktivitet av P-glykoprotein och patientens känslighet för digoxin. Den bästa försiktighetsåtgärden är en bedömning av interaktionsrisken när man planerar att kombinera behandlingar. Vid tveksamheter rekommenderas kontroll av digoxinkoncentrationen i serum.

Digoxin är ett substrat till P-glykoprotein. P-glykoproteinhämmare kan därför höja digoxinkoncentrationerna i blodet genom att öka absorptionen och/eller minska njurclearance (se avsnitt 5.2). Induktion av P-glykoprotein kan medföra lägre plasmakoncentrationer av digoxin.

Kombinationer som ska undvikas

Kombinationer som kan öka effekten av digoxin:

Digoxin kan öka den atrioventrikulära överledningstiden vid samtidig behandling med betablockerare.

Läkemedel som orsakar hypokalemi eller intracellulär kaliumbrist kan medföra ökad känslighet för digoxin. Dessa innefattar vissa diuretika, litiumsalter, kortikosteroider och karbenoxolon. Vid samtidig administrering av diuretika (såsom loop-diuretika eller hydroklortiazid) ska njurfunktion och serumelektrolyter noga övervakas.

Särskilt vid snabb intravenös administrering kan kalcium leda till allvarliga arytmier hos patienter som står på digoxin (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetiska läkemedel har direkta positiva kronotropiska effekter som kan leda till hjärtarytmier och också till hypokalemi som i sin tur kan orsaka eller förvärra hjärtarytmier. Samtidig användning av digoxin och sympatomimetiska läkemedel kan öka risken för hjärtarytmier.

Kombinationer som kräver försiktighet

Kombinationer som kan öka effekten av digoxin: amiodaron, daklazavir, dronedaron, flekainid, flibanserin, prazosin, propafenon, kinidin, spironolakton, makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin och klaritromycin), tetracykliner (och eventuellt andra antibiotika), gentamicin, isavukonazol, itrakonazol, ivakaftor, kanagliflozin, kinin, lapatinib, mirabegron, trimetoprim, alprazolam, indometacin, propantelin, nefazodon, atorvastatin, ciklosporin, epoprostenol (övergående), karvedilol, ranolazin, ritonavir/läkemedel som innehåller ritonavir, simeprevir, taleprevir, telmisartan, tikagrelor, vandetanib, vasopressinreceptorblockerare (tolvaptan och konivaptan), velpatasvir, venetoklax och vemurafenib.

Samtidig användning av digoxin och sennosider kan förknippas med en måttligt förhöjd risk för digoxintoxicitet hos patienter med hjärtsvikt.

Patienter som står på digoxin är mer mottagliga för effekterna av suxametoninducerad hyperkalemi.

Samtidig administrering av lapatinib med oralt administrerat digoxin ökade AUC för digoxin. Försiktighet ska iaktas när lapatinib ges samtidigt med digoxin.

Läkemedel som förändrar trycket i afferenta och efferenta små artärer kan påverka den glomerulära filtrationen. Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensinreceptorblockerare (ATR-blockerare) minskar angiotensin II-förmedlad kärlsammandragning av efferenta små artärer, medan icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare minskar prostaglandinförmedlad kärlutvidgning av afferenta små artärer. ATR-blockerare, ACE-hämmare, NSAID och COX-2-hämmare förändrade inte signifikant farmakokinetiken för digoxin eller orsakade inte konsekventa förändringar i de farmakokinetiska parametrarna. Dessa läkemedel kan emellertid påverka njurfunktionen hos vissa patienter och därmed orsaka sekundära ökningarna i digoxinkoncentrationen.

Kalciumblockerare kan öka serumkoncentrationen av digoxin men orsakar inte nödvändigtvis någon förändring. Verapamil, felodipin och tiapamil ökar serumkoncentrationen av digoxin. Nifedipin och diltiazem kan öka serumkoncentrationen eller inte påverka den. Isradipin orsakar inga förändringar. Kalciumblockerare, särskilt diltiazem och verapamil, är också kända för att fördröja impulsledning genom sinusknutan och AV-knutan.

Protonpumpshämmare (PPI) kan höja plasmakoncentrationer av digoxin genom att hämma dess utflöde. Metabolismen av digoxin i mag-tarmkanalen hämmas av omeprazol, vilket resulterar i högre plasmakoncentrationer av digoxin. Liknande effekter har rapporterats för pantoprazol och rabeprazol, men i mindre omfattning.

Kombinationer som kan minska effekten av digoxin:

antacida, bupropion, vissa bulkaxeringsmedel, kaolin-pektin, akarbos, neomycin, penicillamin, rifampicin, vissa cytostatika, metoklopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol, kolestyramin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*) och enterala näringstillskott.

Bupropion och dess huvudsakliga cirkulerande metabolit stimulerar OATP4C1-förmedlad digoxintransport, oavsett om digoxin administreras samtidigt. Det har visat sig att digoxin är ett OATP4C1-substrat på den basolaterala sidan av proximala njurkanaler. Bindningen av bupropion och dess metaboliter till OATP4C1 kan öka digoxintransporten och därmed även njurutsöndringen av digoxin.

Övriga interaktioner

Milrinon förändrar inte digoxinkoncentrationen i serum vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av digoxin på fertiliteten hos människa.

Teratogena effekter

Det finns inga data om eventuella teratogena effekter av digoxin.

Graviditet

Användning av digoxin är inte kontraindicerat under graviditet, men det kan vara svårare att dosera till gravida kvinnor, eftersom vissa kvinnor kan behöva en högre digoxindos under graviditeten. Som med alla läkemedel ska användning under graviditet endast övervägas då de förväntade kliniska fördelarna för modern överväger eventuella risker för fostret.

Trots omfattande prenatal exponering för digitalispreparat har inga signifikanta biverkningar observerats hos foster eller nyfödda då moderns digoxinkoncentration legat inom referensvärden. Dock har det spekulerats i att en direkt effekt av digoxinpåverkan på myometrium kan ge relativ prematuritet och låg födelsevikt, men en underliggande hjärtsjukdoms bidragande roll kan inte uteslutas. Digoxin administrerat via modern har använts för framgångsrik behandling av takykardi och kronisk hjärtsvikt hos fostret.

Fosterbiverkningar har rapporterats hos mödrar som har haft digitalisintoxikation.

Amning

Digoxin passerar över i modersmjölk men i mycket små mängder och amning är inte kontraindicerat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Störningar i centrala nervsystemet och synen har rapporterats hos patienter som får digoxin (se avsnitt 4.8). Om dessa biverkningar förekommer ska patienterna inte köra bil, använda maskiner eller delta i andra farliga aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar av digoxin är i allmänhet dosberoende och uppträder vid doser som är högre än de som krävs för att uppnå den terapeutiska effekten.

Biverkningar är mindre vanliga när digoxin administreras i rekommenderade doser och i rekommenderade terapeutiska serumkoncentrationer och när andra samtidiga läkemedel och sjukdomar beaktas noggrant.

Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningarna nedan är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$, inklusive enstaka rapporter.

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga händelser har i regel rapporterats från kliniska prövningsdata. Incidens vid placebobehandling har beaktats. Biverkningar som observerats under övervakningen efter marknadsföring klassificeras som sällsynta eller mycket sällsynta (inklusive enstaka rapporter).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Minskad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression
	Mycket sällsynta	Psykotiska störningar, apati, konfusion
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Störningar i nervsystemet, yrsel
	Mycket sällsynta	Huvudvärk
Ögon	Vanliga	Synstörningar (dimesyn, gulseende)
Hjärtat	Vanliga	Arytmi, ledningsrubbningar, bigemini, trigemini, PR-förlängning, sinusbradykardi
	Mycket sällsynta	Supraventrikulär takyarytmi, förmakstakykardi (med eller utan SA- eller AV-block), supraventrikulär takykardi (nodal arytm), ventrikulära arytmier, ventrikulär extrasystole, ST-sänkning i EKG
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, diarré
	Mycket sällsynta	Intestinal ischemi, gastrointestinal nekros
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag*
Reproduktionsorgan och	Mycket	Gynekomasti*

bröstkörtel	sällsynta	
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Trötthet, sjukdomskänsla, svaghet

* Se "Beskrivning av utvalda biverkningar"

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hud och subkutan vävnad

Hudutslag av urtikaria- eller scharlakansfeberkaraktär kan åtföljas av uttalad eosinofili.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Gynekomasti kan förekomma vid långtidsbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Symtom och tecken på toxicitet är vanligtvis liknande som de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.8 men de kan vara vanligare och svårare. Symtom och tecken relaterade till digoxintoxicitet ökar vid koncentrationer över 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l). Det förekommer dock stor individuell variation. Kliniskt tillstånd, elektrolytkoncentration i serum och sköldkörtelfunktion är viktiga faktorer när man avgör om patientens symtom beror på digoxin (se avsnitt 4.2). Hos hemodialyspatienter är användningen av digoxin förknippad med ökad dödlighet. Detta gäller särskilt hos patienter med lågt serumkalium före dialys.

Vuxna

Kliniska observationer tyder på att en dos på 10–15 mg digoxin resulterade i döden hos hälften av vuxna patienter utan hjärtsjukdom. En dos på mer än 25 mg digoxin hos en vuxen utan hjärtsjukdom resulterade i dödsfall eller förvärrad toxicitet som endast reagerade på digoxinbindande Fab-antikroppsfragment (antitoxin).

Hjärtsymtom

Hjärtsymtom är de vanligaste och allvarligaste tecknen på akut och kronisk toxicitet. Hjärteffekter är som störst vanligtvis 3–6 timmar efter en överdos och kan pågå i 24 timmar eller mer.

Digoxinförgiftning kan orsaka nästan alla typer av arytmier. Flera typer av arytmier hos samma patient är vanliga. Dessa inkluderar t.ex. paroxysmal förmakstakykardi med intermittent atrioventrikulärt block, snabb junktional rytm, långsamt förmaksflimmer (den ventrikulära rytmen varierar väldigt lite) och bifaskikulär ventrikulär takykardi.

Hjärtkammarrrematurslag är ofta den tidigaste och vanligaste arytmien. Även bigemini och trigemini är vanliga. Sinusbradykardi och övriga bradyarytmier är mycket vanliga. Även AV-block av första, andra och tredje grad samt AV-dissociation är mycket vanliga. Tidig toxicitet yttrar sig eventuellt endast som en ökning av PR-tiden. Toxicitet kan också yttra sig som ventrikulär takykardi.

Hjärtstopp orsakat av asystoli eller ventrikelflimmer på grund av digoxintoxicitet resulterar vanligtvis i dödsfall. Akut massiv överdosering av digoxin kan leda till mild eller signifikant hyperkalemi på grund av hämning av natrium-kalium-pumpen (Na^+/K^+). Hypokalemi kan bidra till digoxintoxicitet (se avsnitt 4.4).

Extrakardiella symtom

Gastrointestinala symtom är mycket vanliga vid både akut och kronisk förgiftning. Enligt de flesta rapporterna föregås hjärtbesvär av gastrointestinala symtom hos ungefär hälften av patienterna. Förekomsten av aptitlöshet, illamående och kräkningar rapporteras vara upp till 80 %. Dessa symtom förekommer vanligtvis tidigt vid överdosering.

Neurologiska symtom och synstörningar förekommer vid både akut och kronisk förgiftning. Yrsel, olika CNS-störningar, trötthet och illamående är mycket vanliga. Den vanligaste synstörningen är defekt färgseende (gul-grön-seende). Neurologiska symtom och synstörningar kan uppstå även efter att andra symtom på förgiftning har försvunnit.

Vid kronisk förgiftning kan ekstrakardiella icke-specifika symtom såsom illamående och svaghet uppstå.

Pediatrika patienter

Kliniska observationer tyder på att en dos på 6–10 mg digoxin resulterade i döden hos hälften av 1–3 år gamla pediatrika patienter utan hjärtsjukdom. En dos på mer än 10 mg digoxin hos ett 1–3 år gammalt barn utan hjärtsjukdom resulterade systematiskt i döden utan Fab-fragmentterapi (antitoxin). Hos barn förekommer de flesta symtomen på toxicitet under eller strax efter inledningen av digoxinbehandling.

Hjärtssymtom

Barn kan ha samma arytmier eller arytmikombinationer som vuxna. Sinustakykardi, supraventrikulär takykardi och snabbt förmaksflimmer är mindre vanliga hos barn. Barn är mer benägna att ha störningar i atrioventrikulär ledning eller sinusbradykardi. Hjärtkammарprematurslag är mindre vanliga men i fall av hög överdos har hjärtkammарprematurslag, ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer rapporterats.

Hos nyfödda är sinusbradykardi eller sinusstopp och/eller förlängning av PR-tiden vanliga tecken på toxicitet. Sinusbradykardi är vanlig hos spädbarn och små barn. Hos äldre barn är AV-block de vanligaste ledningsrubbningarna.

Om ett barn som tar digoxin utvecklar arytmier eller ledningsrubbningar ska detta antas bero på digoxin tills vidare undersökningar indikerar något annat.

Extrakardiella symtom

Vanliga ekstrakardiella symtom liknar dem som ses hos vuxna, dvs. gastrointestinala symtom, CNS-symtom och synstörningar. Illamående och kräkningar är dock inte vanliga hos spädbarn och små barn. Utöver biverkningarna som observerats vid rekommenderade doser har viktminskning i äldre åldersgrupper och avtagande av viktökning hos spädbarn, buksmärta på grund av tarmkåxischemi, somnolens och beteendestörningar, inklusive psykos, rapporterats.

Behandling

Efter en nyligen inträffad överdos (t.ex. en självförvållad oavsiktlig eller avsiktlig förgiftning) kan den absorberade mängden minskas genom magsköljning. Magsköljning ökar vagal tonus och kan orsaka eller förvärra arytmier. Premedicinering med atropin ska övervägas om patienten ska genomgå magsköljning. Digitalisspecifik Fab-antikroppsbehandling (antitoxin) gör i allmänhet magsköljningen onödig. I sällsynta fall där magsköljning är befogat, ska ingreppet endast utföras av personer med lämplig utbildning och expertis.

Om en patient har tagit en enorm dos av digitalis, ska han/hon administreras medicinskt kol upprepade gånger för att förhindra absorption och binda digoxin i tarmkanalen under den enteroenterala cirkulationen.

Hypokalemi ska korrigeras med antingen oralt eller intravenöst kaliumtillskott, beroende på hur akut situationen är. Om en patient har tagit en stor mängd digoxin kan kalium som frisätts från skelettmuskulatur orsaka hyperkalemi. Kaliumkoncentration i serum ska mätas innan kalium administreras vid överdosering av digoxin.

Bradyarytmier kan reagera på atropin, men tillfällig hjärtstimulering kan behövas. Ventrikulära arytmier kan reagera på lidokain eller fenytoin.

Dialys är inte ett effektivt sätt att avlägsna digoxin från kroppen om patienten har potentiellt livshotande förgiftning.

Digoxinspecifik Fab-antikropp (antitoxin) är en effektiv målinriktad behandling för digoxinförgiftning. Intravenös administrering av digoxinspecifika (får) antikroppsfragment (Fab) har lett till att de allvarliga symtomen på förgiftning orsakade av digoxin, digitoxin och relaterade hjärtglykosider snabbt försvinner. För mer information, se bruksanvisning för antikroppsfragment.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hjärtglykosider, digitalisglykosider
ATC-kod: C01AA05

Verkningsmekanism

Digoxin ökar myokardiell sammandragning genom direkt effekt. Effekten är dos-responsrelaterad vid låga doser och vissa effekter erhålls även vid mycket låga doser. Dessa effekter förekommer också i frisk hjärtmuskel även om de inte leder till fysiologiska fördelar. Den primära effekten av digoxin är att specifikt hämma adenosintrifosfas och därmed utbytet av natrium/kalium (Na^+/K^+). Den förändrade fördelningen av cellmembranjoner ökar upptaget av kalciumjoner i cellerna och därmed tillgängligheten av kalcium under myokardiell sammandragning. Digoxins effekt kan således öka avsevärt om den extracellulära kaliumnivån är låg. Hyperkalemi har en motsatt effekt. Digoxin har samma hämmande effekt på mekanismen för Na^+/K^+ -utbyte i celler i det autonoma nervsystemet. Digoxin stimulerar dessa nervceller så att de indirekt påverkar hjärtfunktionen. Ökning av efferenta vagusnervimpulser minskar sympatisk tonus och impulsledningshastigheten genom förmak och AV-knuta. Den betydande fördelen med digoxin är att den bromsar kammarrytmen.

Farmakodynamiska egenskaper

Indirekta förändringar i myokardiell kontraktilitet beror också på förändringar i venös tänjbärhet följt av förändringar i autonom aktivitet och direkt venös stimulering. Interaktionen mellan direkta och indirekta effekter styr det totala cirkulationssvaret som inte är detsamma hos alla patienter. Hos patienter med supraventrikulär arytm är det viktigt att neurogent bromsa atrioventrikulär ledning. Hos patienter med hjärtsvikt är graden av neurohormonell aktivering förknippad med försämring av kliniskt tillstånd och ökad risk för dödsfall. Digoxin minskar aktiveringen av både det sympatiska nervsystemet och renin-angiotensinsystemet, oavsett inotropa effekter, och kan således minska dödligheten. Det är fortfarande oklart om detta beror på de hämmande effekterna på det sympatiska nervsystemet eller baroreflexmekanismerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den initiala intravenösa dosen åstadkommer en betydande farmakologisk effekt inom 5–30 minuter. Toppeffekten uppnås inom 1–5 timmar. Efter oral administrering absorberas digoxin från magen och den övre delen av tunntarmen. Om digoxin tas efter en måltid fördröjs absorptionen, men den totala mängden digoxin som absorberas är i allmänhet oförändrad. Om digoxin tas med en fiberrik måltid kan mängden som absorberas från den orala dosen minska.

Efter oral administrering inträder effekten inom 0,5–2 timmar och når en topp inom 2–6 timmar. Vid oral administrering av digoxin är biotillgängligheten ungefär 63 % (tablett) och 75 % (oral lösning).

Distribution

Den initiala distributionen av digoxin från det centrala till det perifera kompartimentet tar vanligtvis 6–8 timmar. Därefter minskar serumkoncentrationen av digoxin gradvis beroende på elimination av digoxin. Distributionsvolymen är hög ($V_{d_{ss}} = 510$ liter hos friska försökspersoner), vilket indikerar att digoxin är starkt bundet till kroppsvävnader. Digoxinkoncentrationerna är störst i hjärta, lever och njurar. I genomsnitt är koncentrationen i hjärtat 30-faldig jämfört med systemisk cirkulation. Koncentrationen i skelettmuskulaturen är mycket lägre, men detta lager kan inte ignoreras eftersom skelettmuskulaturen står för 40 % av den totala vikten. Cirka 25 % av den låga plasmakoncentrationen av digoxin är bunden till proteiner.

Metabolism

De huvudsakliga metaboliterna av digoxin är dihydrodigoxin och digoxigenin.

Eliminering

Den viktigaste elimineringsvägen är utsöndring av oförändrat läkemedel via njurarna. Digoxin är ett substrat till P-glykoprotein. P-glykoprotein fungerar som transportprotein i enterocyternas apikala membran och kan begränsa digoxinabsorptionen. P-glykoproteinet i proximala njurtubuli verkar spela en viktig roll i njurutsöndringen av digoxin (se avsnitt 4.5).

Hos friska försökspersoner utsöndrades 60–75 % av en intravenös dos digoxin oförändrad i urinen under en sex dagars övervakningsperiod. Total digoxin clearance har visats vara direkt relaterad till njurfunktionen. Daglig utsöndring (%) är alltså en funktion av kreatininclearance, som i sin tur kan bestämmas utifrån stabilt serumkreatinin. Totalt digoxin clearance har visats vara 193 ± 25 ml/min och njurclearance 152 ± 24 ml/min hos friska försökspersoner.

Hos en liten andel av patienter omvandlar kolonbakterier oralt administrerat digoxin i magtarmkanalen till reduktionsprodukter som inte har någon effekt på hjärtat. Hos dessa personer kan mer än 40 % av dosen utsöndras i urinen som digoxinreduktionsprodukter. Njurclearance för de två huvudmetaboliterna är 79 ± 13 ml/min (dihydrodigoxin) ja 100 ± 26 ml/min (digoxigenin). Hos de flesta patienterna utsöndras digoxin oförändrat huvudsakligen via njurarna.

Den terminala halveringstiden för elimination av digoxin är 30–40 timmar hos patienter med normal njurfunktion.

Största delen av digoxin är bundet till vävnader och cirkulerar inte, vilket innebär att det inte elimineras effektivt under hjärt-lungmaskinbehandling. Endast cirka 3 % av digoxindosen elimineras under 5 timmars hemodialys.

Särskilda patientgrupper

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år

Hos nyfödda är njurclearance av digoxin långsammare och doseringen ska justeras i enlighet därmed. Detta ska beaktas särskilt när man behandlar prematura eftersom njurclearance återspeglar utveckling av njurfunktionen. Digoxin clearance vid 3 månader är $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m² och endast 32 ± 7 ml/min/1,73 m² vid en vecka. Barn äldre än nyfödda kräver vanligen proportionellt högre doser än vuxna på basen av vikt och kroppsyta.

Njursvikt

Den terminala halveringstiden för elimination av digoxin förlängs hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan vara cirka 100 timmar hos anuripatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes, mutagenes

Digoxin visade sig inte vara genotoxiskt i *in vitro*-studier (Ames-test och lymfomtest på mus). Det finns inga data om digoxins karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Indigokarmin (FD&C Blue No. 2)

Modifierad majsstärkelse

Risstärkelse

Povidon

Magnesiumstearat

Digoxin Orion 0,25 mg och Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Modifierad majsstärkelse
Magnesiumstearat
Risstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter

90 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

60 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

30 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter

90 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

60 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

30 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter

90 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

60 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

30 tabletter. Vit, ogenomskinlig blister av PVC/aluminiumfolie.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej relevant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Digoxin Orion mite 0,0625 mg tabletter: MTnr 32277 FI

Digoxin Orion semi 0,125 mg tabletter: MTnr 32278 FI

Digoxin Orion 0,25 mg tabletter: MTnr 32279 FI

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 6 november 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.09.2019