

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Digoxin 0,25 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 0,25 mg digoksiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Etanoli (96 %) 83,0 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos.

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.

Jos potilaalle on annettu sydänglykosideja digoksiinihoidon aloittamista edeltävien kahden viikon aikana, suositellaan aloitusannoksen pienentämistä.

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 sairaalahoidoja. 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 määrittämenetelmiä. Epäilysten on aina herättävä, jos pitoisuus ei näytä vastaavan potilaan kliinistä tilaa.

Potilasryhmät

Aikuiset ja yli 10-vuotiaat pediatriiset potilaat

Ks. myös Digoxin Orion -tablettien valmisteyhteenveto. Suun kautta tapahtuva hoidon aloitus ja ylläpitohoito.

Parenteraalinen latausannos

Huom! Potilaille, joille ei ole annettu sydänglykosideja kahden edeltävän viikon aikana.

Parenteraalisen digoksiinin latausannos on 500–1000 mikrog (0,5–1,0 mg) iästä, kehon arvioidusta rasvattomasta massasta ja munuaisfunktiosta riippuen.

Latausannos 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

Ylläpitoannostus perustuu eliminaation kautta tapahtuvaan prosentuaaliseen poistumaan vuorokaudessa. Seuraava kaava on ollut laajalti kliinisessä käytössä:

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

jossa maksimimäärä elimistössä = latausannos
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

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

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

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

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 sydänglykosideja 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 Orion -tablettien valmisteyhteenveto. |
|--|

Parenteraalinen aloitus

Seuraavanlaisia latausannoksia suositellaan:

- | | |
|--|-------------------|
| - Alle 1,5 kg painoiset keskoset | 20 mikrog/kg/24 h |
| - 1,5–2,5 kg painoiset keskoset | 30 mikrog/kg/24 h |
| - Enintään 2-vuotiaat täysiaikaiset vastasyntyneet | 35 mikrog/kg/24 h |
| - 2–5-vuotiaat | 35 mikrog/kg/24 h |
| - 5–10-vuotiaat | 25 mikrog/kg/24 h |

Latausannos 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:

Keskokset: vuorokausiannos = 20 % latausannoksesta (laskimoon tai suun kautta).

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

Suositusannokset ovat ohjeellisia. Seerumin digoksiinipitoisuuksien määrityksiä 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 tarkoitetut annokset. Seerumin digoksiinipitoisuus on määritettävä säännöllisesti, ja hypokalemiaa on vältettävä.

Annossuosituks eritysryhmille

Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Digoxin-injektioneste annostellaan hitaasti laskimonsisäisesti 10-20 minuutin (vähintään 5 minuutin) aikana. Nopea laskimonsisäinen annostelu voi aiheuttaa vasokonstriktiota ja sitä kautta verenpaineen nousua ja/tai vähentynyttä sepelvaltimovirtausta. Hidas annostelu on tämän vuoksi tärkeää hypertensiivisessä sydämen vajaatoiminnassa ja akuutissa sydäninfarktissa.

Lihaksensisäinen annostelu on kivuliasta ja voi aiheuttaa lihasnekroosia. Tämä antoreitti ei ole suositeltava.

Digoxin-injektionestettä voidaan antaa laimentamattomana tai laimentaa kohdassa 6.6 olevien ohjeiden mukaisesti. Jos laskettuun annokseen tarvittava volyyymi alittaa 0,5 ml, injektio laimennetaan fysiologiseen keittosuolaliuokseen.

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 digitalisglykosideille 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 sydänkatkokessa 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 hemodynaamikka 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 beriberi-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 hemodynaamikan 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

Digoksiinia käyttävien potilaiden seerumin elektrolyyttipitoisuuksia ja munuaisfunktiota (seerumin kreatiinipitoisuutta) 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 vääriin positiivisiin tuloksiin. Digoksiinihoidon väliaikainen keskeyttäminen ja sen aikana tehtävä seuranta saattaa olla tarkoituksenmukaisempaa.

Vaikea hengitystiesairaus

Sydänlihaksen herkkyys digoksiglykosideille 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 herkkyyttä 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 ruansulatuskanavan rekonstruktio, digoksiiniannosta voidaan joutua suurentamaan.

Etanoli ja natrium

Valmiste sisältää etanolia (96 %) 83,0 mg/ml ja natriumia 0,46 mikrog/ml (= alle 1 mmol/annos).

Sähköinen rytminsiirto

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

Jos digoksiinia käyttävälle potilaalle tehdään elektiivinen sähköinen rytminsiirto, digoksiinihoito on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi ennen rytminsiirtoa. Hätätilanteissa (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 varoimenpide. 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.

Hypokalemiaa 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 elektroytytipitoisuuksia 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 hypokalemiaan, 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, isavukonatsoli, itrakonatsoli, ivakaftori, kanagliflotsiini, kiniini, lapatinibi, mirabegroni, trimetopriimi, alpratsolaami, indometasiini, propanteliini, nefatsodoni, atorvastatiini, siklosporiini, epoprostenoli (ohimenevästi), karvediloli, ranolatsiini, ritonaviiri/ritonaviiriä sisältävät lääkitykset, simepreviiri, talepreviiri, telmisartaani, tikagrelori, vandetanibi, vasopressiini-reseptorin salpaajat (tolvaptani ja konivaptani) ja velpatasviiri.

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.

Dronedaroni voi suurentaa merkittävästi digoksiinia litistusta ja bradykardiariskiä.

Yhdistelmät, joiden käyttö saattaa heikentää digoksiinin vaikutuksia:

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

Bupropioni ja sen tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti stimuloivat OATP4C1-välitteistä digoksiinin kuljetusta riippumatta siitä, annettiinko 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 | | Haittavaikutukset |
|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Veri ja imukudos | Hyvin harvinaiset | Trombosytopenia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin harvinaiset | Ruokahaluttomuus |
| Psykykkiset häiriöt | Melko harvinaiset | Masentuneisuus |
| | Hyvin harvinaiset | Psykoosi, apatia, sekavuus |
| Hermosto | Yleiset | Keskushermostohäiriöt, huimaus |

| | | |
|---|-------------------|---|
| | Hyvin harvinaiset | Päänsärky |
| Silmät | Yleiset | Näköhäiriöt (näön hämärtyminen tai keltavihreänä näkeminen) |
| Sydän | Yleiset | Rytmihäiriöt, johtumishäiriöt, bigemina, trigemina, PR-ajan piteneminen, sinusbradykardia |
| | Hyvin harvinaiset | Supraventrikulaarinen takyarytmia, eteistakykardia (johon voi liittyä SA- tai AV-katkos), junktionaalinen (nodaalinen) takykardia, kammioperäiset rytmihäiriöt, kammiolisälyönnit, ST-välin lasku |
| Ruoansulatuselimistö | Yleiset | Pahoinvointi, oksentelu, ripuli |
| | Hyvin harvinaiset | Suoli-iskemia, suolinekroosi |
| Iho ja ihonalainen kudος | Yleiset | Nokkosihottumaan tai tulo-rokkoihottumaan voi liittyä voimakas eosinofilia |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Hyvin harvinaiset | Gynekomastiaa voi esiintyä pitkäaikaishoidon yhteydessä |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin harvinaiset | Väsymys, huonovointisuus, heikotus |

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:n 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.

Kammioisälyönnit 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 digoksiiniyliannostus voi johtaa lievään tai merkittävään hyperkalemiaan, joka johtuu natrium-kaliumpumpun (Na^+/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:n 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. Kammioisälyöntisyys on harvinaisempaa, mutta suuren yliannostuksen yhteydessä on kuitenkin raportoitu ilmenneen kammioisälyöntisyyttä, kammiotakykardiaa ja kammiovärinää.

Vastasyntyneillä sinusbradykardia tai sinuslysähdys 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 ruuansulatuskanava-, 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, suoliliepeen 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 rytmihäiriöitä. 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 digoksisannoksen, 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: Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, sydänlääkkeet, sydänglykosidit, digitaalisglykosidit, 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 adenosiinitrifosfaasia 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. Hyperkalemiolla 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 kammioyrtmin 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-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuutta riippumatta inotrooppisista vaikutuksista ja voi täten vaikuttaa kuolleisuutta vähentävästi. On edelleen epäselvää, johtuuko tämä sympaattisen hermoston estovaikutuksista vai baroheijastemekanismeista.

5.2 Farmakokineetiikka

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 luurankolihaksissa on paljon pienempi, mutta tätä varastoa ei voida jättää huomiotta, sillä luurankolihaksia on 40 % kokonaisuudesta. 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. Enterosyytien 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 munuaisfunktioon. Vuorokausipoistuma (%) on siis kreatiniinipuhdistuman funktio, joka taas voidaan määrittää vakaasta seerumin kreatiniinipitoisuudesta. 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 inaktiivisiksi 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 keskosia 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 lymfoomatesti). Digoksiinin karsinogeenisuudesta ei ole tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E 1520)

Etanoli 96 %

Natriumhydroksidi 0,1 M pH:n säätämiseksi välille pH 5,5–7,3

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiampulli (tyyppi I). Ampulleissa on kaksi värirenkasta; ylempi on punainen ja alempi tummansininen.

25 x 1 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Digoxin-injektionestettä voidaan antaa laimentamattomana tai laimentaa vähintään nelinkertaiseen määrään 0,9 % keittosuolaliuosta tai 5 % glukoosiliuosta. Nelinkertainen laimentimen määrä vastaa yhden 1 ml:n digoksiiniampullin lisäämistä 3 ml:aan injektioestettä. Jos laimenninta käytetään vähemmän kuin nelinkertainen määrä, digoksiini voi saostua.

Digoxin-injektionesteen tiedetään sopivan yhteen seuraavien infuusionesteiden kanssa laimennettuna suhteessa 1:250:

- keittosuolaliuos, laskimonsisäinen infuusio, 0,9 % w/v
- glukoosiliuos, laskimonsisäinen infuusio, 5 % w/v.

Suhde 1:250 saadaan esimerkiksi laimentamalla yksi 1 ml:n ampulli 250 ml:aan infuusionestettä.

Laimentaminen tulee suorittaa aseptisesti juuri ennen käyttöä. Mahdollinen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

374

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.1964
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Digoxin 0,25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller 0,25 mg digoxin.

Hjälpämnen med känd effekt: Etanol (96 %) 83,0 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtsvikt

Digoxin är avsett för behandling av kronisk hjärtsvikt med systolisk dysfunktion som främsta symtom. Den terapeutiska fördelen 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 ska avpassas individuellt för varje patient beroende på ålder, uppskattad fettfri kroppsmassa och njurfunktion. De rekommenderade doserna är endast avsedda som vägledning.

Om en patient har fått hjärtglykosider inom de två veckorna före påbörjad digoxinbehandling rekommenderas en minskning av initialdosen.

Skillnaden i biotillgänglighet mellan intravenöst digoxin och orala läkemedel ska beaktas vid byte av läkemedelsform. Om patienten till exempel 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. Blodprovet ska tas tidigast 6 timmar efter den sista digoxindosen.

Det finns inga absoluta rekommendationer för optimala serumkoncentrationer. Låga digoxinkoncentrationer i serum (0,5–0,9 ng/ml) har minskat dödligheten och behovet av sjukhusvård. Morbiditeten och dödligheten var högre hos patienter med högre digoxinkoncentrationer (> 1 ng/ml), även om sådana digoxinkoncentrationer minskade antalet sjukhusinläggningar orsakade av hjärtsvikt. Av denna anledning och baserat på flera efteranalyser från *Digitalis Investigation Group* 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. Digoxinkoncentrationen i serum ska dock tolkas utifrån klinisk bedömning. Toxicitet kan också uppträda vid lägre digoxinkoncentrationer i serum. Kliniskt tillstånd, kaliumkoncentration i serum och sköldkörtelfunktion är viktiga faktorer för att avgöra om patientens symtom beror på digoxin (se avsnitt 4.9).

Andra hjärtglykosider, bl.a. metaboliter av digoxin, kan störa tillgängliga analysmetoder. Misstankar ska alltid väckas om koncentrationen inte verkar motsvara patientens kliniska tillstånd.

Patientgrupper

Vuxna och pediatrika populationer över 10 år

Se även produktresumén för Digoxin Orion tabletter. Initiering av oral behandling och underhållsbehandling.

Parenteral laddningsdos

Obs! Patienter som inte har fått hjärtglykosider under de senaste två veckorna.

Laddningsdosen av parenteralt digoxin är 500–1 000 mikrogram (0,5–1,0 mg) beroende på ålder, uppskattad fettfri kroppsmassa och njurfunktion.

Laddningsdosen ges fördelat på flera doser. Ungefär hälften av den totala dosen administreras initialt och återstoden av den totala dosen med 4–8 timmars mellanrum. Det kliniska svaret ska utvärderas före varje dos.

Underhållsbehandling:

Underhållsdosen baseras på den procentuella elimineringen per dygn. Följande formel har haft stor klinisk användning:

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

där maximal mängd i kroppen = laddningsdos
procentuell eliminering per dygn = $14 + (\text{kreatininclearance} / 5)$

Kreatininclearance korrigerat till 70 kg kroppsvikt eller 1,73 m² kroppens ytarea. Om endast kreatininkoncentrationen i serum (s-krea) är känd, kan kreatininclearance (korrigerat till 70 kg kroppsvikt) hos män beräknas med formeln

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

Obs! Om kreatininkoncentrationen i serum uttrycks i mikromol/l kan den 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.

För kvinnor ska kreatininclearance multipliceras med 0,85.

Obs! Dessa formler kan inte användas för att beräkna kreatininclearance för pediatrik population.

I praktiken innebär detta att den underhållsdos som krävs för de flesta patienter med hjärtsvikt är 125–250 mikrogram (0,125–0,25 mg) digoxin per dygn. Hos patienter med ökad känslighet för digoxinbiverkningar kan en dos på 62,5 mikrogram/dygn (0,0625 mg) eller mindre vara tillräcklig. En del patienter kan behöva en större dos.

Nyfödda, spädbarn och pediatrik population upp till 10 år (som inte har fått hjärtglykosider under de föregående 2 veckorna)

Om hjärtglykosider administreras inom de två veckorna före initiering av digoxinbehandling, är de optimala startdoserna av digoxin sannolikt lägre än de som rekommenderas nedan.

Njurclearance av digoxin är långsamt hos nyfödda (särskilt hos prematurer) och dosen ska reduceras till en lämplig nivå. I allmänhet kräver äldre än nyfödda barn proportionellt högre doser än vuxna baserat på kroppsvikt och kroppsyta, såsom dostabellen visar. Barn över 10 år behöver doser för vuxna i proportion till vikten.

| |
|---|
| Se även produktresumén för Digoxin Orion tabletter. |
|---|

Parenteral initiering

Följande laddningsdoser rekommenderas:

- Prematurer som väger mindre än 1,5 kg 20 mikrogram/kg/24 h
- Prematurer som väger 1,5–2,5 kg 30 mikrogram/kg/24 h
- Fullgångna nyfödda högst 2 år 35 mikrogram/kg/24 h
- Barn 2–5 år 35 mikrogram/kg/24 h
- Barn 5–10 år 25 mikrogram/kg/24 h

Laddningsdosen ges fördelat på flera doser. Ungefär hälften av den totala dosen administreras initialt och återstoden av den totala dosen med 4–8 timmars mellanrum. Det kliniska svaret ska utvärderas före varje dos.

Underhållsbehandling:

Följande laddningsdoser rekommenderas:

Prematurer: dygnsdos = 20 % av laddningsdosen (intravenöst eller peroralt).

Fullgångna nyfödda och barn högst 10 år: dygnsdos = 25 % av laddningsdosen (intravenöst eller peroralt).

De rekommenderade doserna är vägledande. Bestämningar av digoxinkoncentrationer i serum och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.2 Övervakning) ska användas som grund för dosjustering hos pediatrik population.

Äldre patienter

Hos äldre patienter påverkas digoxins farmakokinetik av tendensen till njurinsufficiens och låg andel av fettfri kroppsmassa. Höga digoxinkoncentrationer i serum och relaterad toxicitet kan uppstå ganska snabbt om digoxindoserna inte är lägre än doser avsedda för andra än äldre patienter. Digoxinkoncentrationen i serum ska bestämmas regelbundet och hypokalemi ska undvikas.

Dosrekommendationer för särskilda populationer

Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Digoxin injektionsvätska, lösning administreras långsamt intravenöst under 10–20 minuter (minst 5 minuter). Snabb intravenös administrering kan orsaka vasokonstriktion och därigenom ökat blodtryck och/eller minskat koronarflöde. Långsam administrering är därför viktig vid hypertensiv hjärtsvikt och akut hjärtinfarkt.

Intramuskulär administrering är smärtsam och kan orsaka muskelnekros. Denna administrationsväg rekommenderas inte.

Digoxin injektionsvätska, lösning kan ges utspädd eller utspädd enligt beskrivningen i avsnitt 6.6. Om volymen som krävs för den beräknade dosen är mindre än 0,5 ml, späds injektionen i fysiologisk saltlösning.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer för användning av digoxin inkluderar:

- intermittent, fullständigt hjärtblock och AV-block grad II, särskilt vid anamnes med Stokes-Adamsattacker
- arytmier orsakade av hjärtglykosidförgiftning
- supraventrikulära arytmier med underliggande accessorisk atrioventrikulär ledningsbana, såsom vid Wolff-Parkinson-White-syndrom, såvida inte den accessoriska ledningsbanans elektrofysiologiska egenskaper och digoxins eventuella negativa effekter dessa egenskaper har utvärderats. Kontraindikation föreligger även vid bekräftad eller misstänkt accessorisk ledningsbana utan anamnes på supraventrikulär arytm.
- ventrikulär takykardi och ventrikelflimmer
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, såvida patienten inte samtidigt har förmaksflimmer och hjärtsvikt, men även då ska försiktighet iaktas vid användning av digoxin
- 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 som kan påminna om dem som läkemedlet förskrivs mot. Till exempel förmakstakykardi med varierande grad av AV-block kräver särskild försiktighet eftersom hjärtrytmen kliniskt liknar om förmaksflimmer.

Många av de kliniskt fördelaktiga effekterna av digoxin på arytmier kommer från en viss grad av AV-block. Om patienten redan har ofullständigt AV-block kommer blockaden sannolikt att snabbt öka. Vid fullständigt hjärtblock kan den idioventrikulära ersättningsrytmen bli långsammare.

Sinoatriella störningar

I vissa fall av sinoatriell störning (sick sinus-syndrom) kan digoxin orsaka eller förvärra sinusbradykardi eller orsaka sinoatriellt block. Det finns ingen absolut kontraindikation för

digitalisbehandling hos patienter med sick sinus-syndrom. Det är dock tydligt att även små mängder digitalis kan vara extremt giftiga för vissa patienter. Digitalispreparat ska användas med försiktighet hos patienter med sick sinus-syndrom. Behandling av dessa patienter kräver noggrann övervakning (kontinuerlig EKG-övervakning) vid fulla terapeutiska läkemedelskoncentrationer. Om det finns minsta bevis för att digitalis provocerar sick sinus-syndrom och fortsatt användning är nödvändig, ska profylaktisk, permanent pacemakerbehandling övervägas.

Hjärtinfarkt

Administrering av digoxin omedelbart efter hjärtinfarkt är inte kontraindicerad. Hos vissa patienter kan administrering av inotropa läkemedel i denna situation emellertid resultera i 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 arytmi 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 associerad med hjärtamyloidos. Om andra behandlingsalternativ inte är lämpliga för patienten kan digoxin användas för att kontrollera ventrikulär rytm hos patienter med hjärtamyloidos och förmaksflimmer.

Myokarditpatienter

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

Beriberi-hjärtsjukdom

Patienter med beriberi-hjärtsjukdom kanske 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 vänsterkammerfunktion och normal sinusrytm. Detta kan eventuellt åtföljas av förbättrad hemodynamisk profil. Fördelarna med digoxin vid behandling av 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 leda till en 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 är förväntade effekter av läkemedlet och är inget tecken på toxicitet.

Andra hjärtglykosider

Om patienten har använt hjärtglykosider under de två närmast föregående veckorna ska den rekommenderade initialdosen omprövas. En lägre initialdos rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Dosrekommendationerna ska noga övervägas om patienten är äldre eller om njurclearance för digoxin av en annan orsak är reducerat. En minskning av både initialdosen och underhållsdosen ska övervägas.

Övervakning

Serumelektrolyter och njurfunktion (serumkreatinin) ska kontrolleras regelbundet hos patienter som använder digoxin. Patientens kliniska tillstånd avgör hur ofta kontrollen ska ske.

Bestämning av digoxinkoncentrationen i serum kan vara till hjälp vid beslut om fortsatt digoxinbehandling, men andra glykosider och endogena digoxinliknande substanser kan orsaka korsreaktioner i undersökningen och leda till falskt positiva resultat. Ett tillfälligt avbrott i digoxinbehandlingen och övervakning under avbrottet kan vara mer lämpligt.

Svår luftvägssjukdom

Hjärtmuskeln känslighet för digitalisglykosider kan vara ökad hos patienter med svår luftvägssjukdom.

Hypokalemi

Hypokalemi ökar hjärtmuskeln känslighet för effekterna av hjärtglykosider.

Hypoxi, hypomagnesemi och hyperkalcemi

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

Sköldkörtelsjukdom

Försiktighet ska iaktas vid administrering av digoxin till patienter med sköldkörtelsjukdom. Initial- och underhållsdoser av digoxin ska minskas om sköldkörtelfunktionen är nedsatt. Hypertyreos är förknippad med relativ digoxinresistens och kan kräva dosökning. Under behandlingen av tyreotoxikos ska dosen minskas allteftersom tyreotoxikosen kontrolleras.

Malabsorption

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

Etanol och natrium

Läkemedlet innehåller (96 %) 83,0 mg/ml etanol och 0,46 mikrogram/ml natrium (= mindre än 1 mmol/dos).

Hjärtdefibrillering

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

Om elektiv hjärtdefibrillering genomförs på en patient som använder digoxin ska digoxinbehandlingen avbrytas 24 timmar före hjärtdefibrillering. Vid akuta situationer (t.ex. hjärtstillestånd) ska elkonvertering eftersträvas med den lägsta effektiva spänningsnivån.

Hjärtdefibrillering är olämplig 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 renal elimination, vävnadsbindningsgrad, plasmaproteinbindningsgrad, distributionsvolym, tarmens absorptionsförmåga, P-glykoproteinaktivitet och känslighet för digoxin. Den bästa försiktighetsåtgärden är en bedömning av interaktionsrisken vid samtidig läkemedelsbehandling. Vid tveksamheter gällande interaktioner rekommenderas bestämning av digoxinkoncentrationen i serum.

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

Kombinationer som ska undvikas

Kombinationer som kan öka effekten av digoxin:

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

Substanser som orsakar hypokalemi eller intracellulär kaliumbrist kan medföra ökad känslighet för digoxin. Dessa substanser är bl.a. vissa diuretika, litiumsalter, kortikosteroider och karbenoxolon. Om diuretika (såsom loopdiuretika eller hydroklortiazider) används samtidigt ska serumelektrolyter och njurfunktion noga övervakas.

Kalcium kan leda till allvarliga arytmier hos digitaliserade patienter, särskilt vid snabb intravenös administrering.

Sympatomimetiska läkemedel har direkta positiva kronotropiska effekter som kan orsaka hjärtarytmier och också leda till hypokalemi, vilket 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 vid samtidig administrering: amiodaron, daklatasvir, dronedaron, flekainid, flibanserin, prazosin, propafenon, kinidin, spironolakton, makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin och klaritromycin), tetracykliner (och eventuellt även andra antibiotika), gentamicin, isavukonazol, itrakonazol, ivakaftor, kanagliflozin, kinin, lapatinib, mirabegron, trimetoprim, alprazolam, indometacin, propantelin, nefazodon, atorvastatin, ciklosporin, epoprostenol (övergående), karvedilol, felodipin, ranolazin, ritonavir/ritonavirinnehållande regimer, simeprevir, taleprevir, telmisartan, tikagrelor, vandetanib, vasopressinreceptorhämmare (tolvaptan och konivaptan) och velpatasvir.

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

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

Samtidig administrering av lapatinib och peroralt digoxin ökade AUC-värdet för digoxin. Samtidig användning av digoxin och lapatinib kräver försiktighet.

Läkemedel som förändrar tonus på afferenta och efferenta små artärer kan påverka glomerulär filtrering. Angiotensinomvandlande enzymhämmare (ACE-hämmare) och angiotensinreceptorblockerare (ARB) reducerar den angiotensin II-medierade efferenta kontraktionen av små artärer, medan icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och cyklooxygenas-2-hämmande enzymer (COX-2) minskar prostaglandinmedierad dilatation av afferenta små artärer. ATR-blockerare, ACE-hämmare, NSAID och COX-2-hämmare förändrade inte signifikant farmakokinetiken för digoxin eller orsakade konsekventa förändringar i dess farmakokinetiska parametrar. Dessa läkemedel kan emellertid påverka njurfunktionen hos vissa patienter och därmed orsaka sekundära ökningarna i digoxinkoncentrationerna.

Kalciumblockerare kan öka digoxinkoncentrationen i serum men behöver inte orsaka någon förändring. Verapamil, felodipin och tiapamil ökar digoxinkoncentrationen i serum. Nifedipin och diltiazem kan öka digoxinkoncentrationen i serum men behöver inte påverka den. Isradipin orsakar inga förändringar. Kalciuminhibitorer, i synnerhet diltiazem och verapamil, är också kända för att fördröja pulsledning genom sinusnoden och AV-noden.

Dronedaron kan avsevärt öka exponeringen för digoxin och risken för bradykardi.

Kombinationer som kan minska effekten av digoxin:

antacida, bupropion, vissa bulkmedel, kaolinpektin, akarbos, neomycin, penicillamin, rifampicin, vissa cytostatika, metoklopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol, kolestyramin, fenytoin, johannesört

(*Hypericum perforatum*) och enteral kompletterande näring.

Bupropion och dess cirkulerande huvudmetabolit stimulerar OATP4C1-medierad digoxintransport, oavsett om digoxin administreras samtidigt eller inte. Det har visat sig att digoxin är ett substrat till aOATP4C1 på den basolaterala sidan av proximala njurtubuli. Bindningen av bupropion och dess metaboliter till OATP4C1 kan öka digoxintransporten och därmed renal utsöndring av digoxin.

Övriga interaktioner

Milrinon förändrar inte digoxinkoncentrationen i serum vid jämviktstillstånd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om digoxins effekter på fertiliteten hos människa.

Teratogenicitet

Det är inte känt om digoxin har teratogena effekter.

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 antenatal digitalisexponering har inga signifikanta biverkningar observerats hos foster eller nyfödda när moderns digoxinkoncentration i serum legat inom referensområdet. Det har spekulerats i att den direkta effekten av digoxin på myometrium kan orsaka relativ prematuritet och låg födelsevikt, men påverkan av tidigare diagnostiserad hjärtsjukdom kan inte uteslutas. Digoxin som administrerats till modern har framgångsrikt använts för behandling av takykardi och kongestiv hjärtsvikt hos fostret.

Biverkningar på fostret 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 använder digoxin (se avsnitt 4.8). Om dessa biverkningar uppträder ska patienterna avstå från att köra bil, använda maskiner eller delta i riskfyllda aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar av digoxin är i allmänhet dosberoende och uppträder vid högre doser än vad som behövs för att uppnå terapeutisk effekt.

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

Förteckning över biverkningar i tabellform

Biverkningarna 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 | | Biverkningar |
|------------------------------------|------------------|--|
| Blodet och lymfsystemet | Mycket sällsynta | Trombocytopeni |
| Metabolism och nutrition | Mycket sällsynta | Aptitlöshet |
| Psykiska störningar | Mindre vanliga | Nedstämdhet |
| | Mycket sällsynta | Psykos, apati, konfusion |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Störningar i nervsystemet, yrsel |
| | Mycket sällsynta | Huvudvärk |
| Ögon | Vanliga | Synrubbingar (dimsyn eller gulgrönseende) |
| Hjärtat | Vanliga | Arytmi, överledningsrubbing, bigemini, trigemini, PR-förlängning, sinusbradykardi |
| | Mycket sällsynta | Supraventrikulär takyarytmi, förmakstakykardi (med eller utan SA- eller AV-block), junktional (nodal) takykardi, ventrikulära arytmier, ventrikulära extrasystolier, sänkt ST-intervall. |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Illamående, kräkningar, diarré |
| | Mycket sällsynta | Intestinal ischemi, gastrointestinal nekros |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Nässelutslag eller scharlakansfeber kan åtföljas av uttalad eosinofili. |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Mycket sällsynta | Gynekomasti kan uppträda vid långtidsbehandling. |

| | | |
|---|------------------|-----------------------------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket sällsynta | Trötthet, sjukdomskänsla, svaghet |
|---|------------------|-----------------------------------|

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 de som beskrivs i avsnitt 4.8, men 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 för att avgöra 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 ledde till dödsfall hos hälften av vuxna patienter utan hjärtsjukdom. En dos på mer än 25 mg digoxin till vuxna utan hjärtsjukdom ledde till dödsfall eller förvärrad toxicitet som endast reagerade på det digoxinbindande Fab-antikroppsfragmentet (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 längre. Digoxinförgiftning kan orsaka nästan alla typer av arytmier. Flera arytmier hos samma patient är vanliga. Dessa inkluderar paroxysmal förmakstakykardi med intermittent atrioventrikulärt block, snabb junktional rytm, långsamt förmaksflimmer (den ventrikulära rytmen varierar mycket litet) och bifaskikulär ventrikulär takykardi.

Hjärtkammarprematurslag 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 graden samt AV-dissociation är 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 leder vanligen till 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 uppträder 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 extrakardiella icke-specifika symtom såsom illamående och svaghet uppstå.

Pediatrisk population

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

Hjärtsymtom

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 sinusarrest 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 ledningsrubbingarna.

Om ett barn som använder digoxin utvecklar arytmier eller ledningsrubbingar ska detta antas bero på digoxin tills fortsatta undersökningar visar något annat.

Extrakardiella symtom

Vanliga extrakardiella 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 tarmkäxischemi, 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 magsköljning 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 massiv dos av digitalis, ska han/hon ges 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 ur kroppen om patienten har en potentiellt livshotande förgiftning.

Digoxinspecifik Fab-antikropp (antitoxin) är en effektiv målinriktad behandling mot 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: Hjärta och kretslopp, medel vid hjärtsjukdomar, hjärtglykosider, digitalisglykosider, ATC-kod: C01AA05.

Verkningsmekanism

Digoxin ökar myokardiell sammandragning genom direkt effekt. Effekten är dos-responsrelaterad vid låga doser och vissa effekter nås 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 adenosintrifosfatas 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 det bromsar kammarrytmen.

Farmakodynamisk effekt

Indirekta förändringar i myokardiell kontraktilitet beror också på förändringar i venös tänjbarhet 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 arytmier 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. Maximal effekt uppnås inom 1–5 timmar. Efter oral administrering absorberas digoxin från magsäcken och tunntarmens övre del. 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 en oral dos 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 rummet 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 denna depå 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 absorptionen av digoxin. P-glykoprotein i proximala njurtubuli verkar spela en viktig roll i utsöndringen av digoxin via njurarna (se avsnitt 4.5).

Hos friska försökspersoner utsöndrades 60–75 % av en intravenös digoxindos 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. Total digoxin clearance har visats vara 193 ± 25 ml/min och njurclearance 152 ± 24 ml/min hos friska försökspersoner.

Hos en liten andel 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) och 100 ± 26 ml/min (digoxigenin). Hos de flesta patienter utsöndras digoxin oförändrat huvudsakligen via njurarna.

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

Största delen av digoxin är bundet till vävnader och cirkulerar inte och elimineras därmed inte effektivt under behandling i hjärt-lungmaskin. Endast cirka 3 % av digoxindosen elimineras under 5 timmars hemodialys.

Särskilda populationer

Nyfödda, spädbarn och barn upp till 10 år

Hos nyfödda är njurclearance för digoxin långsammare och doseringen ska justeras i enlighet därmed. Detta ska beaktas särskilt när man behandlar prematurer eftersom njurclearance återspeglar njurfunktionens mognad. 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 baserat på vikt och kroppsytta.

Nedsatt njurfunktion

Den terminala halveringstiden för eliminering av digoxin är förlängd 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

Propylenglykol (E 1520)

Etanol 96 %

Natriumhydroxid 0,1 M pH-justering till pH 5,5–7,3

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull (typ I). Ampullerna har två färgade ringar; den övre är röd och den nedre är mörkblå. 25 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Digoxin injektionsvätska kan administreras utspädd eller utspädd i en minst fyrfaldig volym av 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. En fyrfaldig volym motsvarar tillsats av en digoxinampull på 1 ml i 3 ml injektionsvätska. Om spädningsvätskans volym är mindre än fyrfaldig kan digoxin ge utfällning.

Digoxin injektionsvätska har känd kompatibilitet med följande infusionsvätskor utspädd i förhållandet 1:250:

natriumkloridlösning, intravenös infusion, 0,9 % w/v

glukoslösning, intravenös infusion, 5 % w/v.

Förhållandet 1:250 nås till exempel genom utspädning av en ampull på 1 ml i 250 ml infusionsvätska.

Utspädning ska ske aseptiskt strax före användning. Eventuellt överblivet innehåll ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

374

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.11.1964
Datum för den senaste förnyelsen: 4.5.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2020