

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

05 LIS. 2008

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIGOXIN TEVA, 100 µg, tabletki  
DIGOXIN TEVA, 250 µg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 100 µg lub 250 µg digoksyny (*Digoxinum*).  
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 52,30 mg lub 65,25 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

DIGOXIN TEVA, 100 µg, tabletki  
Tabletki koloru białego, okrągłe, o jednolitej powierzchni.

DIGOXIN TEVA, 250 µg, tabletki  
Tabletki koloru białego, wypukłe, o gładkiej powierzchni z jednostronną rysą dzielącą tabletkę na pół.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Migotanie przedsionków z szybką czynnością komór.
- Zaawansowana niewydolność serca w stopniu odpowiadającym II, III i IV klasie wg czynnościowego podziału NYHA.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie digoksyny należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta zależnie od wskazania, wieku, masy ciała, wydolności nerek i stężenia elektrolitów w surowicy krwi. W czasie leczenia dawkowanie należy modyfikować w zależności od reakcji organizmu na lek. W przypadku rozbieżności między spodziewanym, a uzyskanym efektem działania wskazane jest modyfikowanie dawkowania w zależności od objawów klinicznych i od wartości stężenia leku we krwi. Monitorowanie stężenia leku może być pomocne w prowadzeniu terapii i diagnostyce przedawkowania. Stężenia digoksyny w surowicy poniżej 0,8 ng/ml bardzo rzadko powodują wystąpienie objawów toksyczności. U około 2/3 pacjentów z objawami zatrucia digoksyną stwierdza się stężenie powyżej 2 ng/ml. Stężenia wyższe niż 3 ng/ml prawie zawsze powodują wystąpienie objawów zatrucia.

#### Dorośli

Leczenie digoksyną rozpoczyna się od dawki nasycającej.

W nasycaniu szybkim dawka początkowa wynosi od 500 µg do 750 µg.

Następnie podaje się od 125 µg do 375 µg co 6–8 godzin, do sumarycznej dawki nasycającej od 750 µg do 1500 µg podanej w czasie pierwszej doby.

Dawka nasycająca zależy od masy ciała i wynosi od 10 µg do 15 µg/kg mc./dobę podawane w 2–3 dawkach, co 6–8 godzin.

W nasycaniu powolnym podaje się od 250 µg do 750 µg na dobę, co u pacjentów z prawidłową

czynnością nerek doprowadza w czasie 6–7 dni do stężenia stacjonarnego leku.

Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 250 µg raz lub dwa razy na dobę. U chorych przed 60 rokiem życia, z prawidłową czynnością nerek, dawka podtrzymująca, zapewniająca terapeutyczne stężenie leku w surowicy wynosi zwykle 375 µg; od 60 do 80 roku życia – 250 µg digoksyny na dobę.

#### Dzieci

U dzieci dawkę dobową ustala się w zależności od wieku i masy ciała i podaje się w 3–4 dawkach podzielonych.

Niemowleta i dzieci w wieku do 2 lat

- dawka nasycająca od 20 do 35 µg/kg mc.
- dawka podtrzymująca od 5 do 9 µg/kg mc. (25% dawki nasycającej)

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- dawka nasycająca od 10 do 15 µg/kg mc.
- dawka podtrzymująca od 3 do 5 µg/kg mc.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkowanie należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny.

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Dawka podtrzymująca</b>
50 – 59	188 – 375 µg na dobę
20 – 49	125 – 250 µg na dobę
< 20	125 µg na dobę lub co 48 godzin

#### Sposób stosowania

Podanie doustne.

Najlepiej jest stosować lek przed posiłkami. Jeżeli jednak podawanie leku na czczo powoduje ból brzucha, to można go podać w trakcie posiłku. Należy wówczas unikać przyjmowania pokarmów bogatych w błonnik (otręby, chleb razowy), gdyż mogą one zmniejszyć wchłanianie leku do krwi.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na digoksynę, inne glikozydy nasercowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Arytmia spowodowana zatruciem glikozydami nasercowymi.
- Kardiomiopatia przerostowa.
- Idiopatyczne przerostowe zwężenie podzastawkowe aorty.
- Blok przedsionkowo–komorowy II° i okresowo pojawiający się blok III°.
- Wczesny okres zawału serca.
- Ostra faza zapalenia mięśnia sercowego.
- Zespół chorej zatoki.
- Zespół przedwczesnego pobudzenia komór (Zespół Wolffa–Parkinsona–White`a).
- Napady częstoskurczu komorowego i migotania komór.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Toksyczne działanie digoksyny może wywołać arytmie serca. Niektóre z nich mogą przypominać arytmie, przeciw którym produkt leczniczy został przepisany.

W niektórych przypadkach zaburzeń zatokowo–przedsionkowych (zespół chorej zatoki), digoksyna może wywołać lub nasilić bradykardię zatokową lub wywołać blok zatokowo–przedsionkowy.

Ustalenie wartości stężenia digoksyny w surowicy krwi, może być bardzo pomocne w podjęciu decyzji o dalszym stosowaniu digoksyny, jednak dawki toksyczne innych glikozydów mogą wejść w interakcje podczas analizy, co błędnie może sugerować prawidłowe pomiary.

Obserwacje prowadzone w trakcie okresu wstrzymania stosowania digoksyny mogą być bardziej

odpowiednie. W przypadkach, gdy glikozydy nasercowe były stosowane w ciągu 2 tygodniu przez zastosowaniem digoksyny, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dawki początkowej, a nawet zmniejszenie dawki.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów, których klirens nerkowy digoksyny z innych powodów jest obniżony, dawkowanie produktu leczniczego należy poddać ponownemu rozważeniu. Należy wziąć pod uwagę obniżenie zarówno dawki początkowej jak i podtrzymującej.

Hipokaliemia powoduje zwiększoną wrażliwość mięśniówki serca na działanie glikozydów nasercowych.

Hipoksja, hipomagnezemia oraz stwierdzona hiperkalcemia zwiększa wrażliwość mięśniówki serca na glikozydy nasercowe.

Pacjenci z chorobami tarczycy, którzy rozpoczęli stosowanie produktu leczniczego Digoxin Teva wymagają zachowania ostrożności. W przypadku, gdy czynność tarczycy jest poniżej normy, dawka początkowa oraz podtrzymująca produktu leczniczego Digoxin Teva powinny zostać zmniejszone. W nadczynności tarczycy występuje względna odporność na digoksynę, dlatego może wystąpić konieczność zwiększenia dawki. Podczas leczenia nadczynności tarczycy dawkowanie powinno być zmniejszone, gdy tyreotoksykoza zostanie opanowana.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania lub rekonstrukcją ciągłości przewodu pokarmowego mogą wymagać większych dawek digoksyny.

Ryzyko wywołania niebezpiecznych arytmii z bezpośrednią kardiowersją jest zwiększone w przypadku występowania toksyczności digoksyny i proporcjonalne do energii użytej podczas kardiowersji.

Na 24 godziny przed wykonaniem kardiowersji pacjent przyjmujący digoksynę, powinien zaprzestać jej przyjmowania. W nagłej sytuacji, takiej jak atak serca, w czasie przeprowadzenia kardiowersji powinna zostać zastosowana mniejsza dawka energii. Kardiowersja elektryczna prądem stałym nie jest zalecana w leczeniu arytmii, uważanych za wywołane przez glikozydy nasercowe.

Wiele korzystnych efektów działania digoksyny w leczeniu arytmii, wynika z blokowania przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Jednakże w przypadku, gdy niepełny blok przedsionkowo-komorowy już występuje, należy wziąć pod uwagę nagłe zwiększenie stopnia bloku.

Nie ma bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania digoksyny w okresie bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. Jednakże, u niektórych pacjentów podawanie leków działających inotropowo może wywołać niepożądany wzrost zapotrzebowania na tlen w mięśniu sercowym. Należy pamiętać, iż istnieje ryzyko wystąpienia arytmii, u pacjentów którzy przeżyli atak serca i występuje u nich skłonność do braku stabilności kardiologicznej.

Nie powinno się stosować digoksyny w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca powiazaną z amyloidozą serca. Jednakże, jeżeli nie można zastosować innego leczenia, digoksyna może być stosowana z ostrożnością.

Nie zaleca się stosowania digoksyny u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego.

U pacjentów z chorobą beri-beri może wystąpić zaburzenie w działaniu digoksyny, szczególnie gdy występujący w tym samym czasie niedobór tiaminy nie jest odpowiednio leczony.

Digoksyna nie powinna być stosowana w zaciskającym zapaleniu osierdzia.

W czasie leczenia digoksyną należy okresowo kontrolować u pacjentów stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu oraz wapnia i magnezu). Należy również monitorować czynność serca (EKG), a także wykonywać badania czynnościowe wątroby i nerek. Szczególną ostrożność należy zachować

u pacjentów z niewydolnością nerek. U tych pacjentów należy odpowiednio (w zależności od klirensu kreatyniny) dostosować dawkę leku (patrz punkt 4.2). U pacjentów poddawanych hemodializie może dochodzić do obniżenia stężenia potasu i magnezu we krwi, co zwiększa niebezpieczeństwo wywoływania arytmii przez digoksyne. Hipokaliemia i azotemia mogą powodować fałszywe objawy przedawkowania digoksyne.

#### Substancje pomocnicze biologicznie czynne

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien z tego powodu być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy.

### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje z digoksyne mogą wynikać z wpływu innych leków na jej wydalanie, wiązanie z białkami osocza, dystrybucję w organizmie itp. Dlatego zawsze, gdy jednocześnie z digoksyne konieczne jest stosowanie innych leków, należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji. W razie jakichkolwiek wątpliwości zaleca się oznaczenie stężenia digoksyne w surowicy krwi (patrz punkt 4.2).

- Leki moczopędne – hydrochlorotiazyd, spironolakton, amilorid i furosemid mogą, stosowane jednocześnie z digoksyne, powodować znaczny spadek ciśnienia tętniczego, zmniejszenie pojemności minutowej serca, wzrost całkowitego obwodowego oporu naczyniowego, nasilenie arytmii. Spironolakton może powodować znaczne zwiększenie stężenia digoksyne.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (np. kaptopryl) zwiększają frakcję wyrzutową lewej komory i zmniejszają liczbę dodatkowych skurczów komorowych. Kaptopryl zwiększa stężenie digoksyne w surowicy krwi.
- Leki rozszerzające tętniczki (losartan, prazosyna, dihydralazyna) zmniejszają stężenie digoksyne.
- Wapń, szczególnie jeśli jest podawany szybko dożylnie, może spowodować ciężkie zaburzenia rytmu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy. Hiperkalcemia, niezależnie od przyczyny, predysponuje do wystąpienia zatrucia digoksyne. Hipokalcemia zmniejsza efekty działania glikozydów naparstnicy.
- W niewydolności tarczycy zapotrzebowanie na glikozydy naparstnicy jest zmniejszone.
- Leki przeciwarytmiczne: chinidyna i chinina powodują zmniejszenie klirensu kreatyniny oraz objętości dystrybucji digoksyne; prokainamid usuwa komorowe zaburzenia rytmu wywołane przez glikozydy nasercowe; amiodaron, diltiazem i werapamil zwiększają stężenie digoksyne oraz hamują przewodnictwo przedsionkowo–komorowe.
- Sympatykomimetyki stosowane wraz z digoksyne mogą powodować wzrost ryzyka arytmii.
- Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy z lekami blokującymi kanały wapniowe (np. werapamilem, diltiazemem, nifedypiną) może prowadzić do zwiększenia jej stężenia.
- Diuretyki lub leki powodujące hipokaliemię nasilają toksyczne działanie digoksyne.
- Erytromycyna, tetracykliny, indometacyna, propafenon mogą nasilać wchłanianie digoksyne.
- Sole potasowe stosowane razem z digoksyne mogą prowadzić do hiperkaliemii.
- Cholestyramina, kolestypol oraz środki zobojętniające sok żołądkowy hamują wchłanianie digoksyne i skracają jej okres półtrwania w surowicy o około 50%.
- Stężenie digoksyne w osoczu może być zmniejszone w czasie równoczesnego przyjmowania niektórych cytostatyków, fenytoiny, metoklopramidu, penicylaminy oraz leku ziołowego otrzymywanego z dziurawca lekarskiego (*Hypericum perforatum*).
- Klarytromycyna indukuje efekty toksyczne digoksyne.

### 4.6 Ciąża i laktacja

Produkt leczniczy Digoxin Teva może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Badania u ludzi nie były wykonane. Z badań na zwierzętach wynika, że glikozydy naparstnicy przenikają przez łożysko. Digoksyne przenika do krwi płodu i w surowicy noworodka jej stężenie wynosi około 11% stężenia we krwi matki. Brak danych o teratogennym lub embriotoksycznym działaniu leku.

Digoksyna przenika do mleka matki w małych stężeniach. Podczas stosowania leku u kobiet karmiących piersią konieczne jest zachowanie ostrożności.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Digoxin Teva nie upośledza sprawności psychofizycznej, chyba że wystąpią takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy lub zaburzenia widzenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano, począwszy od najczęściej występujących, według następującej konwencji:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )
- bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja
	Bardzo rzadko	Psychoza, apatia, dezorientacja, zmieszanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Bóle głowy
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia (widzenie nieostre lub w żółtym kolorze)
Zaburzenia serca	Często	Arytmia, zaburzenia przewodzenia, rytm bliźniaczy serca–bigeminia (podwójne tętno), potrójne tętno, trigeminia wydłużenie odcinka PR, bradykardia zatokowa
	Bardzo rzadko	Tachyarytmia nadkomorowa, tachykardia przedsionkowa, częstoskurcz węzłowy, tachykardia przedsionkowo–komorowa, arytmia komorowa, przedwczesne pobudzenie komorowe, obniżenie odcinka ST
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często	Nudności, wymioty, biegunka
	Bardzo rzadko	Niedokrwienie jelitowe, martwica jelitowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka skórna z pokrzywką o płonicowatym charakterze (może być również związana z eozynofilią)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia może wystąpić jedynie podczas długiego stosowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, osłabienie

#### 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie, a także groźne zatrucie digoksyną zdarza się stosunkowo często, jednak nie zawsze

przekroczenie stężenia 3 ng/ml wywołuje objawy toksycznego działania.

Czynnikami sprzyjającymi zatruciu digoksyną są:

- hipokaliemia,
- hipomagnezemia,
- hiperkalcemia,
- alkaloza,
- niedotlenienie,
- niewydolność naczyń wieńcowych,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- serce płucne,
- podeszły wiek,
- zmniejszenie masy mięśni szkieletowych,
- niedoczynność tarczycy,
- niewydolność nerek.

Objawy kliniczne zatrucia digoksyną to:

- osłabienie,
- brak łaknienia,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- widzenie w żółtych barwach,
- podwójne widzenie,
- zawroty i bóle głowy,
- pobudzenie psychiczne i ruchowe,
- splątanie, dezorientacja,
- lęk,
- omamy wzrokowe,
- niedociśnienie tętnicze,
- arytmia komorowa,
- bradykardia,
- nadkomorowe szybkie rytmy.

W ostrym zatruciu występuje hiperkaliemia, natomiast w przewlekłym hipokaliemia. Ostre zatrucia częściej zdarzają się u dzieci niż u dorosłych.

#### Postępowanie

W leczeniu zatrucia digoksyną wykonuje się w ostrych przypadkach płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego, podaje się cholestyraminę, atropinę lub bromek ipratropium, lidokainę lub fenytoinę, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, preparaty potasu, a niekiedy stosuje czasową kardiostymulację elektryczną.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, glikozydy naparstnicy.  
Kod ATC: C01A A05

Digoksyna jest glikozydem wyizolowanym z naparstnicy wełnistej. Działa nie tylko na mięsień serca, ale także na mięśnie gładkie i szkieletowe, kanaliki nerkowe i ośrodki nerwu błędnego. Zwiększa siłę i szybkość skracania się włókien kurczliwych. Dzięki dodatniemu działaniu inotropowemu i tonotropowemu zwiększa siłę skurczów mięśnia sercowego u chorych ze skurczową niewydolnością

serca, a w wyniku ujemnego działania dromotropowego zmniejsza liczbę skurczów komór serca w migotaniu lub trzepotaniu przedsionków.

Dodatnie działanie inotropowe jest związane z hamowaniem o około 20–40% aktywności adenosynotrifosfatazy aktywowanej przez jony  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza) w sarkolemie miocytów. Enzym  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza przenosi na zewnątrz komórek trzy jony  $\text{Na}^+$ , wymieniając je na dwa jony  $\text{K}^+$ , które wnikają do komórek. Wytwarza to różnicę potencjałów, wewnątrz komórki uzyskuje ujemny ładunek elektryczny, a powierzchnie błony komórkowej ulegają polaryzacji. Zahamowanie aktywności  $\text{Na}$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-azy powoduje kolejno zatrzymanie jonów sodowych w komórkach, zmniejszenie potencjału błonowego, zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej, a następnie wymianę  $\text{Na}^+$  na zewnątrzkomórkowe jony  $\text{Ca}^{2+}$ , których stężenie wewnątrz komórek znacznie wzrasta. Napływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  wyzwala jony  $\text{Ca}^{2+}$  zmagazynowane w siateczce śródbłonkowej. Jony  $\text{Ca}^{2+}$  w wyniku połączenia z troponiną odsłaniają miozynowe miejsca wiążące na aktynie, co zapoczątkowuje skurcz mięśnia. Ze względu na to, że  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-aza znajduje się we wszystkich tkankach, digoksyna ma wpływ kurczący na wiele narządów, w tym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, macicy oraz przewodu pokarmowego. Działanie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-azy dotyczy również współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego.

Pobudzenie ośrodka nerwu błędnego, zwiększenie wrażliwości węzła zatokowo-przedsionkowego na acetylocholinę, zmniejszenie szybkości przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym (AV) są głównymi efektami leczniczymi w migotaniu przedsionków. Wydłużenie okresu refrakcji węzła AV ogranicza liczbę przewodzonych przez niego pobudzeń, zmniejsza liczbę skurczów komór serca i zwiększa pojemność wyrzutową i minutową. Digoksyna jest skutecznym lekiem w trzepotaniu przedsionków. Pobudzenie nerwu błędnego powoduje skrócenie okresu refrakcji przedsionków i zmianę trzepotania w migotanie. Jest to pożądane, gdyż łatwiej osiąga się zwolnienie czynności komór serca w czasie migotania niż trzepotania przedsionków. Napadowy częstoskurcz przedsionkowy ustępuje pod wpływem digoksyny w następstwie wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego i odruchowego pobudzenia nerwu błędnego.

Działanie moczopędne digoksyny jest wynikiem zwiększenia pojemności minutowej serca i przepływu nerkowego, co powoduje zmniejszenie aktywności reninowej osocza, stężenia angiotensyny II. W następstwie obserwuje się zahamowanie uwalniania aldosteronu, a zwiększone wydalanie elektrolitów i wody. Zmniejsza się objętość osocza, całkowity obwodowy opór naczyniowy i obciążenie wstępne serca. Wielkość serca normalizuje się.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wyniku obserwacji chorych leczonych z powodu przewlekłej niewydolności krążenia ustalono, że najlepiej skorelowane ze stanem klinicznym są stężenia digoksyny we krwi pobranej w 6–8 godzin, a szczególnie 24 godziny po ostatnim podaniu leku. Stan stacjonarny występuje po 5–8 dniach doustnego podawania, w okresie równowagi dystrybucyjnej 6–8 godzin po ostatniej dawce digoksyny. Stosowanie leku we wzrastających dawkach 0,25–0,88 mg/24 h powoduje proporcjonalny, liniowy wzrost stężenia digoksyny w surowicy krwi i mięśniach szkieletowych. Zwiększanie dawki nie zmienia nerkowego klirensu digoksyny i kreatyniny. Stężenia lecznicze mieszczą się w granicach od 0,8 do 2,0 ng/ml. Uwzględnianie w dawkowaniu digoksyny masy ciała i klirensu kreatyniny sprzyja optymalizacji leczenia.

Badania właściwości farmakokinetycznych digoksyny przeprowadzono u chorych z przewlekłą zastoinową niewydolnością krążenia II, III i IV klasy wg NYHA oraz u zdrowych ochotników. Oznaczone czasy wystąpienia maksymalnego stężenia ( $t_{\max}$ ) i stężenia maksymalne ( $C_{\max}$ ) w surowicy krwi w stanie stacjonarnym po wielokrotnym podaniu digoksyny w czasie 7–10 dni zestawiono poniżej.

Badani	Dawka dobowa	$t_{\max}$ [h]	$C_{\max}$ [ng/ml]
Zdrowi – n=12	0,5 mg	1,33 ± 0,65	1,40 ± 3,84
Chorzy – n=15	0,25 mg	1,60 ± 0,40	2,06 ± 0,90
Chorzy – n=15	0,25 mg		1,37
Chorzy – n=15	0,5 mg	1,45 ± 1,01	2,43 ± 0,72

Pole pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) wynosiło 68,4±21,3 ng/ml×h.

Wskaźnik dostępności biologicznej (EBA), obliczony ze stosunku pól pod krzywymi stężeń po

doustnym zastosowaniu digoksyny równał się  $67,45 \pm 9,12\%$ . Dostępność biologiczna digoksyny jest większa po podaniu leku na czczo. Maleje w zawale serca i ciężkiej niewydolności krążenia, w biegunkach, po resekcji jelit, po radioterapii brzucha i przy diecie bogatej we włókna. Względna objętość dystrybucji w fazie eliminacji, w której obliczeniu uwzględniono masę ciała badanych, wynosiła  $3,6 \pm 1,1$  l/kg.

Pozorna objętość dystrybucji digoksyny wynosi 400–500 l i maleje w przewlekłej niewydolności nerek, co może zwiększać stężenie leku we krwi. Duża objętość dystrybucji digoksyny świadczy o tym, że lek silnie wiąże się i kumuluje w tkankach.

Z białkami surowicy wiąże się 20–30% dawki leku. Odsetek ten maleje w czasie hemodializy do 15,4%.

Digoksyna przenika przez barierę krew–mózg i kumuluje się w ośrodkowym układzie nerwowym człowieka w stężeniach większych lub zbliżonych do tych, jakie stwierdzono w mięśniach szkieletowych, średnio około 32 ng/g mokrej tkanki kresomózgowia.

U osób z prawidłową czynnością nerek około 72–82% digoksyny w postaci nie zmienionej wydalone jest z moczem. Główny mechanizm przemiany (średnio około 12% dawki leku) polega na redukcji pierścienia laktonowego i stopniowym hydrolytycznym rozkładzie glikozydu. Stosunkowo silne działanie ma dihydrodigoksyna i metabolit pozbawiony jednej reszty cukrowej bisdigitoksozyd digoksygeniny, jeszcze słabiej sama digoksygenina i dihydrodigoksygenina. Metabolity sprzęgane są z kwasem glukuronowym i siarkowym, i w większym stopniu wydalone z kałem niż z moczem. Ich powstawanie jest zależne od wieku, czynności nerek, płci i stężenia digoksyny w surowicy krwi. Wydalane z moczem dihydrometabolity mogą powstawać z digoksyny, która nie została wchłonięta w początkowym odcinku jelita cienkiego.

Wydalanie digoksyny jest zależne od przesączenia kłębuszkowego. Stwierdzono dodatnią korelację między klirensiem kreatyniny, a klirensiem digoksyny i wydalaniem jej z moczem. U osób z wydolnymi nerkami biologiczny okres półtrwania digoksyny wynosi 24–48 h, klirens całkowity  $188 \pm 44$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, klirens nerkowy  $144 \pm 41$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U chorych z prawidłową czynnością nerek frakcja eliminowana drogą pozanerkową stanowi 18–28% dawki digoksyny. U osób z niewydolnością nerek maleje klirens nerkowy, a wzrasta pozanerkowy, wydalanie digoksyny innymi drogami zwiększa się do 54–97%. Jednak okres półtrwania u tych chorych istotnie wydłuża się, nawet do średnio 111,1 h.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego digoksyny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (Vitacel A–300)  
Celuloza mikrokrystaliczna (Vitacel F–120)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Talk  
Magnezu stearynian

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.  
30 tabletek (1 blister 30 szt.).

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

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

DIGOXIN TEVA, 100 µg, tabletki  
5484  
R/0121

DIGOXIN TEVA, 250 µg, tabletki  
1830  
R/2215

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

DIGOXIN TEVA, 100 µg, tabletki  
14.09.1993 r.; 02.03.1999 r.; 30.04.2004 r.; 29.04.2005 r.

DIGOXIN TEVA, 250 µg, tabletki  
30.05.1989 r.; 16.12.1992 r.; 10.05.1999 r.; 29.07.2004 r.; 20.05.2005 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 03