

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIGOXIN WZF; 250 µg, tabletki

2000-10-13

## 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 250 mikrogramów digoksyny (*Digoxinum*).

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki Digoxin WZF są barwy białej (dopuszczalny odcień szarawy), okrągłe, płaskie ze ściętym obrzeżem, z jednostronnie umieszczoną kreską dzielącą tabletkę na połowę.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

## 4.1. Wskazania do stosowania

Migotanie przedsionków z szybką czynnością komór, w przebiegu niewydolności mięśnia sercowego.

Zaawansowana niewydolność mięśnia sercowego w skojarzeniu z innymi lekami.

## 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawki produktu należy ustalać indywidualnie, w zależności od wieku, masy ciała oraz czynności nerek. Podane poniżej dawki mają charakter orientacyjny.

Z uwagi na różnice w biodostępności postaci doustnej i dożyłnej digoksyny, podczas zmiany postaci z tabletek na roztwór do wstrzykiwań, dawkowanie powinno być zmniejszone o 33%.

*Dorośli:*

Pierwsza dawka: 500 µg do 750 µg, następnie co 6 do 8 godz. od 125 µg do 375 µg do uzyskania klinicznych objawów poprawy.

Łączna dawka nasycająca dla pacjenta o masie ciała 70 kg wynosi zwykle od 750 µg do 1-250 µg.

Dawka podtrzymująca: zwykle od 250 µg do 500 µg na dobę.

*Dzieci:*

Dzieci w wieku od 2 do 5 lat:

dawka nasycająca (łączna): od 30 do 40 µg/kg mc.

dawka podtrzymująca: od 25% do 35% dawki nasycającej.

Dzieci w wieku od 5 do 10 lat:

dawka nasycająca (łączna): od 20 do 35 µg/kg mc.

dawka podtrzymująca: od 25% do 35% dawki nasycającej.

Dzieci w wieku powyżej 10 lat:  
dawka nasycająca (łącznie): od 10 do 15 µg/kg mc.  
dawka podtrzymująca: od 25% do 35% dawki nasycającej.

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Pogarszająca się na ogół czynność nerek oraz mała masa ciała pacjentów w podeszłym wieku wpływają na farmakokinetykę digoksyny, powodując większe prawdopodobieństwo zwiększenia stężenia digoksyny we krwi i związanej z nim toksyczności. Dlatego też zaleca się okresowe oznaczanie stężenia digoksyny we krwi i unikanie hipokaliemii.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na digoksynę, inne glikozydy nasercowe lub którykolwiek składnik leku.
- Okresowo występujący całkowity blok serca lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, zwłaszcza z napadami Stokesa - Adamsa w wywiadzie.
- Niemiarowości wywołane zatruciem glikozydami nasercowymi.
- Niemiarowości nadkomorowe z dodatkową drogą przewodzenia przedsionkowo-komorowego, takie jak zespół Wolffa - Parkinsona - White'a.
- Kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu komory lewej.
- Częstoskurcz komorowy, migotanie komór.

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

Toksyczne działania digoksyny mogą wywołać zaburzenia rytmu, z których niektóre mogą także przypominać niemiarowości będące wskazaniem do zastosowania tego leku. Przykładowo, częstoskurcz przedsionkowy ze zmiennym blokiem przedsionkowo-komorowym wymaga zachowania szczególnej ostrożności, gdyż klinicznie rytm ten przypomina migotanie przedsionków.

Pacjentom przyjmującym digoksynę nie wolno wstrzykiwać dożylnie soli wapnia.

W niektórych przypadkach zatokowo-predsionkowych zaburzeń przewodnictwa (tj. zespół chorego węzła) digoksyna może wywoływać lub nasilać bradykardię zatokową bądź powodować blok zatokowo-predsionkowy.

W podjęciu decyzji o dalszym leczeniu digoksyną może być pomocne oznaczenie stężenia digoksyny w osoczu, lecz dawki toksyczne innych glikozydów mogą wywoływać reakcję krzyżową i wpływać na wyniki badań. Bardziej odpowiednie może być czasowe odstawienie digoksyny i obserwacja pacjenta.

Jeżeli pacjent stosował glikozydy nasercowe w okresie ostatnich dwóch tygodni, należy ponownie rozważyć zalecenia dotyczące dawek nasycających i zastosować mniejszą dawkę.

U pacjentów w podeszłym wieku lub ze zmniejszonym klirensiem nerkowym należy rozważyć zmniejszenie dawek, zarówno nasycających, jak i podtrzymujących.

Hipoksja, hipokaliemia, hipomagnezemia i znacznego stopnia hiperkalcemia zwiększają wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy nasercowe.

Podawanie digoksyny pacjentom z chorobami tarczycy wymaga zachowania ostrożności. W niedoczynności tarczycy dawki nasycające i podtrzymujące digoksyny powinny być zmniejszone.

W nadczynności tarczycy powstaje względna oporność na digoksynę i należy wtedy zwiększyć dawkę; w miarę uzyskiwania kontroli nadczynności tarczycy, dawkowanie digoksyny należy zmniejszać.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania lub po zabiegach rekonstrukcyjnych na przewodzie pokarmowym mogą wymagać większych dawek digoksyny.

W przypadku toksycznego działania digoksyny znacznie zwiększa się ryzyko wywołania niebezpiecznych zaburzeń rytmu podczas wykonywania kardiowersji prądem stałym i jest ono proporcjonalne do zastosowanej w kardiowersji energii.

Jeśli u pacjenta stosującego digoksynę planowana jest kardiowersja elektryczna, produkt należy odstawić minimum 24 godziny przed zabiegiem. W stanach nagłych, takich jak zatrzymanie krążenia, gdy ma być zastosowana kardiowersja, należy użyć najmniejszej skutecznej energii. Nie należy stosować kardiowersji elektrycznej u pacjentów z niemiarowościami, które pojawiły się po zastosowaniu glikozydów nasercowych. Digoksyna działa korzystnie w niemiarowościach prawdopodobnie dlatego, że w pewnym stopniu wywołuje blok przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Jednak przy obecności niecałkowitego bloku przedsionkowo-komorowego należy spodziewać się szybkiego pogłębienia się bloku. W całkowitym bloku, zastępczy rytm komorowy może ulec sflumieniu.

Podawanie digoksyny w okresie bezpośrednio po zawale serca nie jest przeciwwskazane. Zastosowanie leków inotropowych u takich pacjentów może jednak skutkować niepożądanym zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz niedokrwieniem, a wyniki niektórych retrospektywnych badań sugerują, że podanie digoksyny może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Stwierdzono, że u pacjentów z hipokaliemią po zawale mięśnia sercowego i niestabilnych kardiologicznie istnieje ryzyko wystąpienia niemiarowości.

Należy unikać leczenia digoksyną pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą skrobiawicą serca. Jeżeli jednak zastosowanie innego alternatywnego leczenia nie jest możliwe, digoksynę należy stosować ostrożnie, kontrolując rytm komorowy u pacjentów ze skrobiawicą serca oraz migotaniem przedsionków.

Digoksyna może wywołać zwężenie naczyń i dlatego należy unikać jej stosowania u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego.

Pacjenci z beri-beri serca mogą nie wykazywać właściwej odpowiedzi na digoksynę, dopóki niedobór tiaminy nie zostanie jednocześnie leczony. Publikowane informacje wskazują, że digoksyna może hamować wychwyt tiaminy w miocytach w przypadku choroby beri-beri serca.

Digoksyny nie należy stosować w przypadku zaciskającego zapalenia osierdzia, dopóki nie uzyska się kontroli rytmu komorowego w przypadku migotania komór lub poprawy zaburzeń skurczowych serca.

Digoksyna poprawia tolerancję wysiłkową u pacjentów z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory i z rytmem zatokowym. Może to być związane, ale nie musi, z poprawą profilu hemodynamicznego. Stwierdzono, że korzyści dla pacjentów z niemiarowościami nadkomorowymi są bardziej znaczące w spoczynku niż po wysiłku.

U pacjentów stosujących leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny lub tylko leki moczopędne, odstawienie digoksyny powoduje pogorszenie stanu klinicznego.

Zastosowanie dawek terapeutycznych digoksyny może powodować wydłużenie odstępu PR i obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie.

Digoksyna może powodować fałszywie dodatnie zmiany w zespołach ST-T na obrazie EKG podczas przeprowadzania testów. Zmiany te odzwierciedlają spodziewane działanie produktu i nie wskazują na jego toksyczność.

U pacjentów otrzymujących digoksynę należy okresowo badać stężenia elektrolitów we krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu); częstość badania zależna jest od stanu klinicznego pacjenta.

Pomimo, że u wielu pacjentów z przewlekłą zastoinową niewydolnością serca doraźne zastosowanie digoksyny przynosi korzyści, u wielu z tych pacjentów nie obserwuje się stałej, znamiennej lub trwałej poprawy hemodynamicznej. Dlatego też istotna jest ocena indywidualnej reakcji każdego pacjenta przy długookresowej terapii digoksyną.

Pacjenci z ciężką niewydolnością oddechową mogą wykazywać zwiększoną wrażliwość mięśnia sercowego na glikozydy naparstnicy.

Ze względu na zawartość laktozy, produkt nie powinien 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

Wystąpienie interakcji zależy od stopnia wydalania leku przez nerki, wiązania przez tkanki, wiązania z białkami osocza, dystrybucji w organizmie, stopnia wchłaniania digoksyny i wrażliwości na tę substancję. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji podczas stosowania terapii złożonych, a w przypadkach jakichkolwiek wątpliwości należy określić stężenie digoksyny.

Digoksyna w skojarzeniu z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może powodować wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Leki powodujące hipokaliemię lub wewnątrzkomórkowy niedobór potasu mogą powodować zwiększoną wrażliwość na digoksynę; należą do nich leki moczopędne, sole litu, kortykosteroidy oraz karbenoksolon.

Pacjenci otrzymujący digoksynę są bardziej wrażliwi na działanie suksametonium, które nasila hiperkaliemię.

Wapń wstrzyknięty szybko dożylnie może wywołać ciężką niemiarowość u pacjentów stosujących digoksynę.

Stężenie digoksyny w osoczu **zwiększa się** podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: alprazolamu, amiodaronu, difenoksylationu z atropiną, flekainidu, gentamycyny, indometacyny, itrakonazolu, prazosyny, propafenonu, chinidyny, chininy, spironolaktonu, antybiotyków makrolidowych, tetracykliny (i prawdopodobnie innych antybiotyków), trimetoprimu, propantelinu.

Stężenie digoksyny w osoczu **zmniejsza się** podczas jednoczesnego stosowania następujących leków: adrenaliny, leków zobojętniających, środków przeczyszczających, kaolin-pektyny, kolestyraminy, akarbozy, salbutamolu, sulfasalazyny, neomycyny, ryfampicyny, niektórych cytostatyków, fenytoiny, metoklopramidu, penicylaminy, preparatów zawierających wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Antagoniści kanału wapniowego mogą zwiększać lub nie zmieniać stężenia digoksyny w osoczu. Werapamil, felodypina i tiapamil zwiększają stężenie digoksyny w osoczu. Nifedypina i diltiazem mogą zwiększać lub nie wpływać na stężenie digoksyny w osoczu. Isradypina nie zmienia stężenia digoksyny w osoczu. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) mogą także powodować zwiększenie lub nie zmieniać stężenia digoksyny w osoczu.

Milrinon nie wpływa na stężenie digoksyny w osoczu.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność lub działania teratogennego digoksyny.

Stosowanie digoksyny w ciąży nie jest przeciwwskazane, jednak dawkowanie i kontrola mogą być mniej przewidywalne u kobiet w ciąży niż u kobiet nie będących w ciąży, przy czym niektóre pacjentki mogą wymagać stosowania większych dawek w okresie ciąży. Stosowanie digoksyny u kobiet w ciąży jest dopuszczalne tylko w przypadku, jeśli w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Pomimo dużego narażenia na preparaty naparstnicy przed urodzeniem, nie zaobserwowano znamiennych działań niepożądanych u płodu lub noworodka, gdy stężenia digoksyny w osoczu utrzymywane są w zakresie normy. Przypuszcza się, że digoksyna poprzez bezpośredni wpływ na błonę mięśniową macicy, może być przyczyną wcześniactwa i małej masy urodzeniowej dzieci. Digoksyna podawana matce może być stosowana do leczenia częstoskurczu u płodu oraz zastoinowej niewydolności serca.

Odnotowano działania niepożądane u płodów, w przypadkach gdy u ich matek stwierdzano zatrucie digoksyną.

Digoksyna przenika do mleka kobiecego w minimalnych ilościach, dlatego karmienie piersią nie jest przeciwwskazane.

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

Obserwowano zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego i zaburzenia widzenia u pacjentów przyjmujących digoksynę, dlatego powinni oni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Poniżej wymienione działania niepożądane pogrupowano biorąc pod uwagę podział na układy oraz częstość występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki).

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*  
Bardzo rzadko: małopłytkowość.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*  
Bardzo rzadko: anoreksja.

*Zaburzenia psychiczne:*  
Niezbędnie często: depresja.  
Bardzo rzadko: psychoza, apatia, splątanie.

*Zaburzenia układu nerwowego:*  
Często: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zawroty głowy.  
Bardzo rzadko: ból głowy.

*Zaburzenia oka:*  
zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie lub widzenie w żółtym kolorze).

*Zaburzenia serca*  
Często: arytmia, zaburzenia przewodzenia, bigeminia, trigeminia, wydłużenie odstępu PR, bradykardia zatokowa.  
Bardzo rzadko: nadkomorowa tachyarytmia, częstoskurcze przedsionkowe (z blokiem lub bez bloku serca), węzłowa tachykardia, arytmia komorowa, przedwczesne skurcze komorowe, obniżenie odcinka ST.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*  
Często: nudności i wymioty, biegunka.  
Bardzo rzadko: niedokrwienie jelit, martwica jelit.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*  
Często: wysypki skórne w postaci pokrzywki lub przypominające płonice; może im towarzyszyć znacznego stopnia eozynofilia.

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:*  
Bardzo rzadko: ginekomastia (po długotrwałym stosowaniu).

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*  
Bardzo rzadko: osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Objawy zostały wymienione w punkcie 4.8 – Działania niepożądane, ale mogą występować częściej i o większym nasileniu.

Objawy toksyczności digoksyny występują częściej w przypadku stężenia powyżej 2,0 nanogramów/ml (2,56 nanomol/l), aczkolwiek mogą wstąpić indywidualne różnice. Jednak w przypadku podjęcia decyzji, czy objawy występujące u pacjenta wywołane zostały przez digoksynę, należy ocenić ważne czynniki, takie jak stan kliniczny, stężenie elektrolitów w osoczu oraz czynność tarczycy.

Dorośli

Według klinicznych obserwacji, przedawkowanie digoksyny w ilości 10 do 15 mg u dorosłych bez współistniejącej choroby serca było śmiertelne dla połowy pacjentów.

*Objawy ze strony serca*

Występują częściej i mają cięższy przebieg zarówno po zatruciu ostrym, jak i przewlekłym. Objawy ze strony serca występują zwykle po 3 do 6 godzinach po przedawkowaniu i mogą utrzymywać się przez 24 godziny lub dłużej. Toksyczne działanie digoksyny może powodować wystąpienie różnego rodzaju niemierności. U niektórych pacjentów często występują jednocześnie różnego rodzaju zaburzenia rytmu serca. Mogą wystąpić napadowe częstoskurcze komorowe z blokiem przedsionkowo-komorowym, przyspieszenie rytmu węzłowego, spowolnione migotanie przedsionków (z niewielkimi zmianami rytmu komór) oraz dwukierunkowa komorowa tachykardia.

Przedwczesne skurcze komorowe są zazwyczaj najwcześniej i najczęściej występującymi zaburzeniami rytmu serca. Bigeminia i trigeminia również występują często.

Bradykardia zatokowa i inne bradyarytmie występują często. Bloki serca stopnia I, II i III i rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe również występuje często.

Wczesne objawy toksyczności przejawiają się tylko wydłużeniem odstępu PR.

Tachykardia komorowa może być również objawem toksyczności.

Zatrzymanie serca w wyniku asystolii lub migotania przedsionków po zastosowaniu digoksyny ma zazwyczaj złe rokowanie.

Hipokaliemia może przyczynić się do wystąpienia toksyczności.

*Inne działania niepożądane*

Po ostrym masywnym przedawkowaniu digoksyny może wystąpić hiperkaliemia w wyniku hamowania pompy sodowo-potasowej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują często, zarówno po przedawkowaniu ostrym, jak i przewlekłym. Według danych literaturowych objawy ze strony serca dotyczą około połowy pacjentów. Anoreksja, nudności i wymioty odnotowano u prawie 80%. Objawy te występują najczęściej we wczesnym okresie po przedawkowaniu.

Objawy neurologiczne i zaburzenia widzenia występują zarówno po zatruciu ostrym, jak i przewlekłym. Zawroty głowy, różnego rodzaju zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, zmęczenie, złe samopoczucie występują bardzo często. Najczęstszym zaburzeniem widzenia jest zaburzenie widzenia barw (dominuje widzenie w żółtym kolorze). Objawy neurologiczne i zaburzenia widzenia mogą utrzymywać się nawet po ustąpieniu innych objawów zatrucia.

Po zatruciu przewlekłym mogą dominować objawy niespecyficzne, inne niż ze strony serca, takie jak złe samopoczucie i osłabienie.

### Dzieci

W przypadku dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez współistniejącej choroby serca po przedawkowaniu digoksyny w ilości od 6 do 10 mg odnotowano zgon u połowy pacjentów. Większość objawów toksyczności po podaniu digoksyny u dzieci występuje krótko po fazie nasycającej.

### *Zaburzenia serca*

Niemiarowości lub mieszane rodzaje niemiary, które występują u dorosłych, mogą wystąpić u dzieci. Zatokowa tachykardia, nadkomorowa tachykardia oraz szybkie migotanie przedsionków występuje rzadziej u dzieci w porównaniu z dorosłymi.

U dzieci bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub zatokowej bradykardii.

Ektopia komorowa występuje rzadziej, jednak w przypadku masywnego przedawkowania, odnotowywano przyspieszenie czynności komór i migotanie przedsionków.

Każda arytmia lub zmiany przewodzenia w sercu, które rozwijają się u dziecka przyjmującego digoksynę należy przypisywać digoksynie do momentu wyjaśnienia przyczyn.

### Inne działania niepożądane

Częstość innych działań niepożądanych niż ze strony serca jest podobna do obserwowanych u dorosłych: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia widzenia. Nudności i wymioty nie występują często u niemowląt i małych dzieci.

Działania niepożądane obserwowane po stosowaniu zalecanych dawek – zmniejszenie masy ciała u starszych dzieci i brak prawidłowego rozwoju i wzrostu u niemowląt i małych dzieci, bóle brzucha związane z niedokrwieniem żyły kręzkowej, senność i zaburzenia zachowania, w tym zaburzenia psychiatryczne odnotowywano po przedawkowaniu.

### **Leczenie**

Po połknięciu, przypadkowym lub samobójczym digoksyny należy przeprowadzić płukanie żołądka, aby zapobiec dalszemu wchłanianiu.

Pacjenci po połknięciu dużej ilości digoksyny powinni otrzymać dużą dawkę węgla aktywowanego, aby zapobiec wiązaniu się i wchłanianiu digoksyny.

W przypadku zastosowania ponad 25 mg digoksyny przez osobę dorosłą, bez choroby serca, obserwuje się zgon lub postępujące objawy toksyczne reagujące tylko na leczenie przeciwciałami Fab skierowanymi przeciw digoksynie.

W przypadku przyjęcia digoksyny w dawce powyżej 10 mg u dzieci w wieku od 1 do 3 lat bez stwierdzonej choroby serca, zaniechanie podania przeciwciał Fab może zakończyć się zgonem dziecka.

Hipokaliemię należy wyrównać. W przypadkach połknięcia znacznych ilości digoksyny może pojawić się hiperkaliemia w wyniku uwalniania potasu z mięśni szkieletowych. Dlatego też przed podaniem potasu w przypadku przedawkowania digoksyny, należy określić stężenie potasu w osoczu.

W przypadku wystąpienia bradyarytmii można podać atropinę, ale konieczne może okazać się przeprowadzenie stymulacji serca. Niemiarowości komorowe mogą reagować na podawanie lidokainy lub fenytoiny.

Dializa nie jest skuteczną metodą usuwania digoksyny z organizmu.

W przypadkach poważnego zatrucia digoksyną, digitoksyną lub innymi glikozydami, jeśli inne metody nie są skuteczne, należy podać dożylnie przeciwciała Fab skierowane przeciw digoksynie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca. Glikozydy nasercowe.  
Kod ATC: C01AA05

Digoksyna zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego. Działanie to jest proporcjonalne do dawki w dolnym jej zakresie, dlatego już przy stosowaniu małych dawek osiągany jest pewien efekt; obserwowany jest on nawet w zdrowym mięśniu sercowym, chociaż nie przynosi wtedy żadnych korzyści fizjologicznych. Główne działanie digoksyny polega na swoistym blokowaniu trifosfatazy adenozynowej, a przez to wymiany jonów sodowych i potasowych ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), w wyniku czego zmieniona dystrybucja jonów po obu stronach błony komórkowej powoduje zwiększenie napływu jonów wapnia i zwiększenie stężenia wapnia w czasie sprężenia pobudzenie-skurcz.

Siła działania digoksyny zwiększa się przy małym stężeniu jonów potasu zewnątrzkomórkowego, natomiast hiperkaliemia wywiera przeciwne działanie.

Digoksyna hamuje mechanizm wymiany jonów  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  w komórkach autonomicznego układu nerwowego, co prowadzi do pośredniego wpływu na czynność serca. W wyniku nasilenia bodźców eferentnych z nerwu błędnego zmniejsza się napięcie układu współczulnego i zwalnia się przewodzenie bodźców w przedsionkach i węzle przedsionkowo-komorowym. Stąd główne korzystne działanie digoksyny polega na zwolnieniu pracy komór.

Pośrednie zmiany kurczliwości mięśnia sercowego wynikają także z modyfikacji podatności żył spowodowanej przez zmienioną aktywność układu wegetatywnego oraz bezpośrednią stymulację układu żylnego. Pełna odpowiedź układu krążenia na digoksynę jest wypadkową między wymienionymi działaniami bezpośrednimi i pośrednimi i może różnić się u indywidualnych pacjentów. W obecności niektórych niemiarowości nadkomorowych, największe znaczenie ma neurogenne zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Stopień aktywacji neurohormonalnej występującej u pacjentów z niewydolnością serca związany jest z pogorszeniem klinicznym i zwiększonym ryzykiem zgonu. Digoksyna zmniejsza aktywację zarówno układu współczulnego, jak i układu renina-angiotensyna, niezależnie od działania inotropowego i w ten sposób może zwiększać szansę przeżycia pacjenta. Nie jest jasne, czy działanie takie jest związane z bezpośrednim hamującym wpływem na układ współczulny, czy też ze zwiększeniem wrażliwości odruchu z baroreceptorów.

01

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym digoksyna ulega wchłanianiu w żołądku i w górnej części jelita cienkiego. Wchłanianie opóźnia obecność pokarmu, lecz całkowita ilość wchłoniętego leku pozostaje niezmienną. Po przyjęciu doustnym preparatu, działanie rozpoczyna się w ciągu 0,5 do 2 godzin i osiąga maksimum w ciągu 2 do 6 godzin. Dostępność biologiczna digoksyny w postaci tabletek wynosi około 63%.

Początkowa dystrybucja digoksyny z kompartmentu centralnego do obwodowego trwa zazwyczaj 6 do 8 godzin. Mogą wystąpić wahania stężenia digoksyny w osoczu, zależnie od stopnia eliminacji digoksyny z organizmu. Objętość dystrybucji jest duża ( $V_d = 510$  litrów u zdrowych ochotników), co wskazuje na silne wiązanie digoksyny przez tkanki. Największe stężenia digoksyny występują w sercu, wątrobie i nerkach, przy czym stężenie w sercu osiąga wartości 30-krotnie większe od stężenia w krwi obwodowej. Pomimo, że stężenie digoksyny w mięśniach szkieletowych jest znacznie niższe, są one ważnym rezerwuarem produktu, gdyż stanowią 40% całkowitej masy ciała. Z niewielkiej części digoksyny krążącej w osoczu, około 25% jest związane z białkami.

Digoksyna jest wydalana głównie w moczu w postaci niezmienną.

Wykazano, że całkowity klirens digoksyny jest wprost proporcjonalnie związany z czynnością nerek, a procentowa utrata dobową odzwierciedla klirens kreatyniny.

Całkowity i nerkowy klirens digoksyny wynosi odpowiednio  $193 \pm 25$  ml/min i  $152 \pm 24$  ml/min w zdrowej populacji kontrolnej.

U niewielkiego odsetka osób digoksyna podana doustnie ulega przemianie przez florę bakteryjną jelita grubego do produktów redukcji digoksyny, które nie wykazują działania nasercowego. U tych osób do 40% podanej dawki może ulegać wydalaniu w postaci produktów redukcji digoksyny w moczu.

Klirens nerkowy dwóch głównych metabolitów, dihydrodigoksyny i digoksygeniny wynosi:  $79 \pm 13$  ml/min i  $100 \pm 26$  ml/min.

Okres półtrwania digoksyny w fazie końcowej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 30 do 40 godzin i przedłuża się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, natomiast u osób z bezmoczem może wynosić 100 godzin.

W okresie noworodkowym klirens nerkowy digoksyny jest mniejszy, szczególnie dotyczy to wcześniaków, gdyż klirens nerkowy odzwierciedla stopień dojrzałości czynności nerek.

Klirens digoksyny wynosi  $65,6 \pm 30$  ml/min/ $1,73m^2$  powierzchni ciała w wieku 3 miesięcy w porównaniu do zaledwie  $32 \pm 7$  ml/min/ $1,73m^2$  powierzchni ciała w wieku 1 tygodnia.

Poza okresem bezpośrednio po urodzeniu, dzieci zasadniczo wymagają podawania dawek proporcjonalnie większych niż dorośli w przeliczeniu na masę i powierzchnię ciała.

Tylko 3% dawki digoksyny jest usuwane z organizmu podczas pięciu godzin hemodializy.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych dotyczących działania mutagennego lub rakotwórczego digoksyny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia ziemniaczana

Powidon K-25

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. Chronić od światła i wilgoci.

**6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek w 2 blistrach Al/PVC po 15 tabletek, w tekturowym pudełku.

**6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

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

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

932

R/0377

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

09.08.1969 r.

06.05.2005 r.

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

2008-11-05