

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Digoxin 0,250 Léčiva  
0,250 mg  
tablety

### 2. KVALITATIVNE A KVANTITATIVNE ZLOŽENIE

Digoxín 0,250 mg v 1 tablete.  
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

tableta  
Biele až takmer biele ploché tablety s deliacou ryhou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Srdcové zlyhanie pri hypertrofovaných a dilatovaných srdciach pri chronickom tlakovom a objemovom preťažení (artériová hypertenzia, aortálna alebo mitrálna regurgitácia, chronická ischemická srdcová choroba), najmä, ak je prítomná fibrilácia predsiení s rýchlou odpoveďou komôr.
- Dlhodobé podávanie digoxínu je indikované pri chronickom zlyhaní myokardu (pri dobrej kompenzácií trvajúcej niekoľko mesiacov, najmä pri nejasnej pôvodnej indikácii digoxínu, je možné opatrné vysadenie digoxínu za starostlivej klinickej a laboratórnej kontroly najmä u chorých, u ktorých je vyššie riziko intoxikácie).
- Fibrilácia predsiení s rýchlou odpoveďou komôr, najmä pri súčasnom srdcovom zlyhaní (pokiaľ sa nedá priamo prednosť kardioverzii).

Liek je určený na liečbu dospelých a detí od 3 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Vzhľadom na úzke terapeutické rozmedzie a veľké riziko toxicity má byť dávkovanie prísne individualizované na základe veku pacienta, jeho telesnej hmotnosti a funkcie obličiek. Okrem toho je potrebné pri dávkovaní prihliadať na iné ochorenia pacienta a ďalšie faktory ovplyvňujúce citlivosť myokardu na srdcové glykozidy (liekové interakcie), v prípade potreby je vhodné monitorovať sérové koncentrácie digoxínu.

*Dospelí*  
Postupná digitalizácia

Obvykle sa robí postupná digitalizácia: Dávka sa pohybuje v rozmedzí 0,125 - 0,250 mg, zriedkavejšie 0,500 mg denne, u starších pacientov sa podáva od začiatku nižšia dávka 0,125 mg denne.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa ustálený stav dosiahne po 6 - 7 dňoch podávania digoxínu.

#### Rýchla digitalizácia

Veľmi výnimočne, ak je potrebné dosiahnuť rýchly klinický účinok, je možné uskutočniť rýchlu digitalizáciu: prvý deň sa podáva nárazová dávka 0,500 mg 1-krát – 2-krát denne, od druhého do štvrtého dňa sa podáva 0,250 mg po 6 – 8 hodinách.

#### Udržiavacia dávka

Zvyčajná udržiavacia denná dávka je 0,125 - 0,250 mg p.o. 1-krát denne.

#### Deti od 3 rokov

Deťom sa podávajú relatívne vyššie dávky ako dospelým. Nárazová začiatková dávka sa pohybuje v rozsahu 10 - 50 µg/kg telesnej hmotnosti. Nárazová dávka sa podáva väčšinou v 3 - 4 čiastkových dávkach v intervaloch 6 - 8 hodín so starostlivou kontrolou klinického stavu prvý, prípadne i druhý deň liečby.

Udržiavacia denná dávka sa pohybuje v rozsahu 10 - 25 µg/kg telesnej hmotnosti 1-krát denne v závislosti od veku a funkcie obličiek.

#### Starší ľudia

Pri liečbe starších pacientov je potrebné vziať do úvahy možnosť zníženej funkcie obličiek a nižšej telesnej hmotnosti. V prípade potreby sa má dávka znížiť a upraviť podľa zmenenej farmakokinetiky, aby sa predišlo zvýšeným hladinám digoxínu v sére a riziku toxicity. Príznaky toxicity digoxínu sa majú starostlivo vyhodnotiť a v prípade potreby sa majú monitorovať hladiny digoxínu v sére.

#### Pacienti s renálnou insuficienciou

Pri renálnej insuficiencii je potrebné udržiavacu dennú dávku upraviť úmerne poklesu klírensu endogénneho kreatinínu ( $Cl_{cr}$ ), prípadne zvýšeniu koncentrácie sérového kreatinínu ( $C_{cr}$ ). Pri  $Cl_{cr}$  pod 0,83 ml/s, t.j. pod 50 ml/min, prípadne pri  $C_{cr}$  nad 150 µmol/l sa udržiavacia denná dávka znižuje asi na 1/2 - 1/3. Pri  $Cl_{cr}$  pod 0,42 ml/s, t.j. pod 25 ml/min, resp. pri  $C_{cr}$  vyššej ako 300 µmol/l, sa udržiavacia denná dávka znižuje na 1/3 i menej, najlepšie pri súčasnom monitorovaní sérových koncentrácií digoxínu (absolútna požiadavka pri anúrii alebo hemodialýze).

#### Spôsob podávania

Liek sa užíva pred jedlom. Len v prípade žalúdočnej nevoľnosti (dyskomfortu) je možné ho užiť po jedle. Zapije sa malým množstvom tekutiny. Odporúča sa podávať pravidelne v rovnakom dennom čase.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Kardiotoxicita až intoxikácia.
- Komorové tachykardie pri čerstvom infarkte myokardu.
- Hypertrofická kardiomyopatia s obštrukciou.
- Myokardiálne zlyhávajúce s pomalým sínusovým alebo predsieňovým rytmom a AV blokádou II. a III. stupňa (intraventrikulárne blokády nie sú kontraindikáciou).
- Syndróm preexcitácie (WPW syndróm) kvôli možnosti zrýchlenia vedenia aberantnými anterográdnymi spojkami.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer rizika a prínosu liečby je potrebné dôkladne zvážiť pri:

- srdcovej nedostatočnosti s hromadením tekutín zavinenej mechanickou prekážkou bez súčasnej fibrilácie predsiení (tesnou mitrálnou stenózou so sínusovou tachykardiou, stenózou aortálnych chlopní, aneuryzmou, opakovanými embolizáciami do pľúc, *cor pulmonale* pri respiračnej insuficiencii, perikarditídou),
- akútnej hypoxémii,
- akútnom infarkte myokardu,
- akútnej reumatickej karditíde,
- vyššom veku chorých,
- poruchách elektrolytovej a acidobázickej rovnováhy (hypokaliémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, hyperkalcémia, acidóza),
- dysfunkcia sínusového uzla,
- plánovanej kardioverzii,
- u pacientov s myxedémom,
- u pacientov s komorovou tachykardiou a komorovými extrasystolami.

Monitorovanie

Pacienti užívajúci digoxín majú byť pravidelne testovaní na faktory, ktoré zvyšujú riziko toxicity, vrátane renálnych funkcií (hladiny kreatinínu alebo močoviny v sére) a nerovnováhy elektrolytov (najmä hladiny draslíka). U pacientov so stabilným srdcovým zlyhaním sa vo všeobecnosti odporúča testovanie raz za šesť mesiacov, zatiaľ čo u pacientov s fibriláciou predsiení môže byť dostatočné ročné monitorovanie. Frekvencia hodnotení by sa však mala upraviť na základe klinického kontextu. Hladiny digoxínu sa majú kontrolovať, ak sa objavia príznaky toxicity alebo ak je podozrenie na subterapeutické hladiny. Okrem toho môže byť prospešné monitorovať hladiny digoxínu po začatí liečby (po dosiahnutí rovnovážneho stavu) alebo po zmene dávky (u pacientov s normálnou funkciou obličiek), aby sa zabezpečilo, že dávka je v terapeutickom rozmedzí. Krv sa má odobrať najmenej šesť hodín po poslednej dávke digoxínu. Odporúča sa opatrnosť pri hodnotách koncentrácie, ktoré sa nezhodujú s klinickým stavom pacienta, pretože endogénne látky podobné digoxínu alebo iné exogénne zlúčeniny môžu interferovať s testom a ohroziť výsledky.

Cieľová plazmatická koncentrácia digoxínu je <1,2 ng/ml. Existuje však významné prekryvanie plazmatických koncentrácií medzi pacientmi bez príznakov toxicity a pacientmi s toxickými príznakmi. Väčšina pacientov vykazujúcich príznaky toxicity má vo všeobecnosti hladiny presahujúce 2 ng/ml (2,56 nmol/l). Napriek tomu by sa koncentrácia digoxínu v sére mala interpretovať v klinickom kontexte s prihliadnutím na faktory, ako je celkový a kardiálny zdravotný stav pacienta, súbežná liečba, nedávne recidivujúce ochorenia, funkcia obličiek a hladiny elektrolytov v sére (keďže hypokaliémia, hyperkalcémia a hypomagneziémia môžu zhoršiť účinky digoxínu).

Arytmie

Bolo hlásené, že digoxín spôsobuje takmer každú poruchu rytmu. Rytmus, ktoré by sa mali považovať za digoxín-toxické rytmy, sú novovzniknutá átrioventrikulárna blokáda Mobitzovho typu I (Wenckebachova periodicita), zrýchlený junkčný rytmus s vysokým stupňom átrioventrikulárnej blokády alebo bez nej, neparoxysmálna predsieňová tachykardia s átrioventrikulárnou blokádou a obojsmerná ventrikulárna tachykardia. U pacientov s preukázanou fibriláciou predsiení predstavuje regularizačný ventrikulárny rytmus úplnú srdcovú blokádu so zrýchleným junkčným únikom v dôsledku toxicity digoxínu. U pacientov s preukázanou fibriláciou predsiení predstavuje regularizačný komorový rytmus úplnú srdcovú blokádu so zrýchleným junkčným únikom v dôsledku toxicity digoxínu.

Dysfunkcia sínusového uzla

Je známe, že digoxín spôsobuje dysfunkciu sínusového uzla (predtým nazývanú syndróm chorého sínusu), ktorá sa prejavuje ako sínusová bradykardia, sínusové pauzy alebo zástava, sinoatriálny výstupný blok, chronotropná nekompetentnosť alebo striedavá bradykardia a tachykardia (t. j. syndróm bradykardia-tachykardia). Klinické príznaky sú dôsledkom hypoperfúzie koncových orgánov.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou treba upraviť dávkovanie podľa hodnoty klírens kreatinínu (pozri časť 4.2).

### Zlyhanie ľavej/pravej srdcovej komory

Pri akútnom zlyhaní ľavej srdcovej komory podanie diuretík a vazodilatancií zvyčajne predchádza aplikácii digoxínu.

Pri akútnom zlyhaní pravej srdcovej komory nie je väčšinou digoxín dobre účinný.

### Infarkt myokardu

Podávanie digoxínu bezprostredne po infarkte myokardu nie je kontraindikované. Pri predpisovaní digoxínu pacientom s fibriláciou predsiení po infarkte myokardu sa však odporúča opatrnosť, najmä v prípade neprítomnosti srdcového zlyhania. Niektoré retrospektívne sledovacie štúdie spájajú užívanie digoxínu po infarkte myokardu so zvýšenou mortalitou u takýchto pacientov, najmä u tých, ktorí nemajú východiskové srdcové zlyhanie. Môže to byť spôsobené inotropnými účinkami digoxínu, ktoré zvyšujú potrebu kyslíka v myokarde a môžu viesť k ischémii.

### Kardiálna amyloidóza

Digoxín sa môže opatrne používať u vybraných pacientov so srdcovou amyloidózou v nižších dávkach s dôkladným monitorovaním hladín liečiva, funkcie obličiek a elektrolytov. Na základe klinického posúdenia a posúdenia pomeru rizika a prínosu sa digoxín môže zvážiť v prípadoch fibrilácie predsiení s nekontrolovanou frekvenciou komôr alebo pri srdcovom zlyhávaní s nízkym výkonom, ak neexistujú iné rozumné možnosti.

### Myokarditída

Vzhľadom na nedostatok údajov u ľudí je potrebné vyhnúť sa používaniu digoxínu u pacientov s myokarditídou. V štúdiách na zvieratách bol digoxín spojený so zvýšenou mortalitou u myši s vírusovou myokarditídou.

### Konstriktívna perikarditída

U pacientov s konstriktívnou perikarditídou môže byť digoxín užitočný, ak je prítomná fibrilácia predsiení a rýchla komorová odpoveď.

### Vysadenie

U pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibítor alebo samotné diuretiká sa ukázalo, že vysadenie digoxínu viedlo ku klinickému zhoršeniu.

### Tolerancia cvičenia

Digoxín zlepšuje toleranciu záťaže u pacientov so srdcovým zlyhaním so zníženou ejekčnou frakciou a normálnym sínusovým rytmom. U pacientov s fibriláciou predsiení sa účinok digoxínu prejavuje v pokoji. Počas cvičenia je srdcová frekvencia nedostatočne kontrolovaná.

### Elektrokardiografia

Elektrokardiografické zmeny, dokonca aj bez toxicity digoxínu alebo s miernou toxicitou, zahŕňajú arytmiu, sploštenie alebo inverziu T vlny, depresiu ST segmentu a zvýšenú amplitúdu U vlny. Mierna toxicita môže spôsobiť predĺženie PR intervalu (srdcová blokáda prvého stupňa) alebo sínusovú bradykardiu. Závažná toxicita môže viesť k srdcovej blokáde druhého alebo tretieho stupňa, zástave sínusu alebo výstupnej blokáde.

Digoxín môže spôsobiť falošne pozitívnu depresiu ST počas ambulantného elektrokardiografického monitorovania a záťažového testovania.

### Ochorenie štítnej žľazy

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Digoxinu 0,250 Léčiva pacientom s ochorením štítnej žľazy. Pokiaľ je funkcia štítnej žľazy znížená, má byť znížená počiatočná a udržiavacia dávka. Pri hypertyreóze môže byť potrebné zvýšiť dávky z dôvodu relatívnej digoxínovej rezistencie.

#### Závažné respiračné ochorenie, respiračná acidóza

U pacientov so závažným respiračným poškodením môže byť zvýšená citlivosť myokardu voči kardioglykozidom.

#### Hypochlóremická metabolická alkalóza

Tento stav, bežne vyvolaný diuretickou liečbou, zhoršuje toxicitu digoxínu a zvyšuje riziko arytmií.

#### Hypokaliémia, hyperkalcémia a hypomagneziémia

Hypokaliémia podporuje viazanie digoxínu na myokard, zvyšuje citlivosť myokardu na liek, a znižuje renálny klírens, čím predurčuje pacientov k toxicite digoxínu.

Hyperkalcémia zosilňuje účinky digoxínu na kontraktilitu a excitabilitu myokardu. V dôsledku toho sa môžu prejavy a príznaky toxicity digoxínu prejaviť aj pri normálnych hladinách digoxínu, ak je prítomná hyperkalcémia.

Hypomagneziémia zhoršuje funkciu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy, čo má za následok menej negatívny pokojový membránový potenciál a zvýšenú citlivosť myokardu na digoxín.

#### Malabsorpcia

Pacienti s defektmi črevnej sliznice, ako je malabsorpčný syndróm, alebo tí, ktorí podstúpili gastrointestinálne operácie (hlavne resekcie hornej časti tenkého čreva, kde sa primárne vstrebáva digoxín), môžu vyžadovať vyššie dávky digoxínu.

#### Priama elektrická kardioverzia

Riziko vyvolania malígnych komorových tachyarytmií pri priamej elektrickej kardioverzii sa výrazne zvyšuje v prípade toxicity digitalisu. Hoci pacienti užívajúci digoxín, bez klinického dôkazu toxicity digitalisu, majú nízke riziko závažných komorových arytmií po kardioverzii, digoxín by sa mal vynechať 24 - 48 hodín pred plánovanou priamou elektrickou kardioverziou, pretože sa ukázalo, že tento liek je nezávislým rizikovým faktorom pre okamžité zlyhanie elektrickej kardioverzie a recidívu fibrilácie predsiení.

#### Interferencia s laboratórnym testom

Keď sa vzorky od pacientov užívajúcich enzalutamid analyzujú pomocou chemiluminiscenčného mikročasticového imunotestu (*chemiluminescent microparticle immunoassay*, CMIA), môžu sa vyskytnúť falošne zvýšené sérové hladiny digoxínu, nezávisle od liečby digoxínom. V prípade diskutabilných výsledkov sa odporúča potvrdiť sérové hladiny digoxínu pomocou alternatívneho testu bez známej interferencie, aby sa zabránilo zbytočnému prerušeniu liečby alebo zníženiu dávky digoxínu (pozri časť 4.5).

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinky digoxínu môžu ovplyvniť lieky, ktoré môžu zmeniť jeho farmakokinetiku alebo farmakodynamiku, prípadne oboje.

Absorpciu digoxínu predlžuje, ale kvantitatívne neovplyvňuje potrava.

#### Farmakodynamické interakcie liekov

Digoxín a nedihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (vrátane verapamilu alebo diltiazemu), ako aj  $\beta$ -blokátory spomaľujú AV vedenie a znižujú srdcovú frekvenciu, čím zvyšujú riziko bradykardie a srdcovej blokády. Preto sa odporúča opatrnosť pri používaní digoxínu v kombinácii s  $\beta$ -blokátormi alebo nedihydropyridínovými blokátormi kalciových kanálov.

Ďalšie farmakodynamické interakcie digoxínu s intravenóznym vápnikom, nervovosvalovým blokátorom sukcinylcholínom, sympatomimetikami a inými antiarytmikami (chinidín, propafenón alebo amiodarón) zvyšujú riziko arytmií. Preto je potrebné vyhnúť sa týmto kombináciám vždy, keď je to možné, alebo ich podávať s opatrnosťou a zabezpečiť dôkladné monitorovanie akýchkoľvek

nežiaducich účinkov. Draslík deplétujúce (tiazidové, slučkové) a draslík šetriace diuretiká a kortikosteroidy si vyžadujú monitorovanie hladín elektrolytov v sére.

#### Farmakokinetické interakcie liekov

Digoxín je substrátom P-glykoproteínu. Inhibítory P-glykoproteínu môžu zvýšiť koncentrácie digoxínu v krvi zvýšením jeho absorpcie a/alebo znížením jeho renálneho klírensu (pozri časť 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“). Pri súbežnom podávaní týchto liekov je preto potrebné postupovať opatrne. Je potrebné monitorovať sérové koncentrácie digoxínu a v prípade potreby znížiť dávku digoxínu.

*Medzi lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu digoxínu v tele (inhibítory P-glykoproteínu), patria:*

- Inhibítory multikinázy: lapatinib, vandetanib, vemurafenib
- Blokátory kalciových kanálov: verapamil, diltiazem
- Antiarytmiká: chinidín, amiodaron, propafenón
- $\beta$ -blokátory: karvedilol
- Blokátory receptorov angiotenzínu: telmisartan
- ACE inhibítory: kaptopril
- Inhibítory proteáz: ritonavir, saquinavir
- Antibiotiká: tetracyklín, erytromycín, klaritromycín, gentamicín
- Statíny: atorvastatín
- Inhibítory protónovej pumpy: omeprazol
- NSAID: indometacín

Ďalšie lieky zvyšujúce koncentráciu digoxínu zahŕňajú tolvaptan, spironolaktón, tikagrelor, ranolazin, cyklosporín alebo chinín.

#### *Lieky znižujúce koncentráciu digoxínu v tele*

Absorpciu digoxínu znižuje aktívne uhlie, aniónové iónomeniče (cholestyramín, cholestipol), vlákniny, antacidá, antidiarická, metoklopramid, neomycín, sulfasalazín, kyselina para - aminosalicyllová (PAS), gliadiny (gliadínové peptidy), rifampín, fenytoín alebo aktinoterapia.

Okrem toho, fytofarmaká obsahujúce ľubovník bodkovaný, alebo extrakt z neho, tiež znižujú plazmatické hladiny a účinok digoxínu.

Sérové koncentrácie digoxínu, stanovené chemiluminiscenčným mikročasticovým imunotestom (CMIA) môžu byť falošne zvýšené počas užívania enzalutamidu. Výsledky sa majú potvrdiť iným typom testu (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Digoxín voľne prechádza placentou, ale nie je teratogénny a vo všeobecnosti nemá pri podávaní vhodných dávok nežiaduce účinky na plod. Toxické hladiny digoxínu však boli spojené s potratom a úmrtím plodu. Preto je potrebné jeho použitie starostlivo zvážiť, aby sa zabezpečilo, že klinický prínos pre matku preváži potenciálne riziká pre vyvíjajúci sa plod. Okrem toho sa majú pozorne sledovať klinické príznaky toxicity digoxínu a jeho hladiny, pretože hladiny digoxínu počas gravidity môžu byť nespoľahlivé a ohrozené v dôsledku cirkulácie fragmentov podobných digoxínu.

Hoci sa predpokladá, že digoxín môže mať priamy účinok na myometrium, čo môže viesť k relatívnej nedonosenosti, nemožno vylúčiť vplyv základného kardiálneho stavu matky. Nepreukázalo sa, že by digoxín spôsoboval spomalenie rastu, a jedinomínútové Apgarovej skóre bolo podobné ako u dojčiat v kontrolnej skupine, ktoré neboli vystavené digoxínu.

Digoxín podávaný matke sa úspešne používa na liečbu fetálnej tachykardie a kongestívneho srdcového zlyhania.

### Dojčenie

Digoxín sa vylučuje do materského mlieka v podobných koncentráciách ako je v plazme. Tieto koncentrácie sú však veľmi nízke a u dojčených detí sa neočakávajú žiadne farmakologické ani nežiaduce účinky, najmä v porovnaní s terapeutickými dávkami predpisovanými deťom. Preto je podávanie digoxínu počas dojčenia možné, ale iba v jasne indikovaných prípadoch.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Keďže u pacientov užívajúcich digoxín boli hlásené poruchy centrálného nervového systému a poruchy zraku, pri vedení vozidiel a obsluhu strojov je potrebná opatrnosť.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov po podávaní digoxínu závisí od dávky, od stavu chorého a súbežnej farmakoterapie. Pokiaľ je digoxín užívaný v odporúčaných dávkach alebo terapeutických sérových koncentráciách a pokiaľ je braný zreteľ aj na súbežnú liečbu a iné riziká pacienta, je výskyt nežiaducich účinkov minimálny.

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté nežiaduce účinky digoxínu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov):

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Frekvencia výskytu</b> |                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitného systému                              | Časté                     | Alergická reakcia                                                                          |
| Poruchy metabolizmu a výživy                            | Veľmi zriedkavé           | Anorexia                                                                                   |
| Psychické poruchy                                       | Veľmi zriedkavé           | Dezorientácia                                                                              |
| Poruchy nervového systému                               | Veľmi zriedkavé           | Bolesti hlavy                                                                              |
| Poruchy oka                                             | Časté                     | Zdanlivo ostro biele obrysy tmavých predmetov, farebné videnie, najmä žlté a zelené        |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                       | Časté                     | Bradykardia, AV blok 1. stupňa, extrasystoly, bigemínie                                    |
|                                                         | Veľmi zriedkavé           | Supraventrikulárna tachyarytmia, tachykardia (s AV blokom alebo bez neho) a ďalšie arytmie |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                     | Časté                     | Nauzea, vracanie                                                                           |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania              | Veľmi zriedkavé           | Únava, malátnosť                                                                           |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                | Veľmi zriedkavé           | Gynekomastia                                                                               |

Vo vysokých až toxických dávkach digoxín znižuje srdcovú kontraktilitu a môže zhoršiť srdcovú insuficienciu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Hoci je otrava digoxínom pomerne častá, zriedkavo je smrteľná. Pri ťažkej intoxikácii digoxínom je úmrtnosť približne 20 %.

U zdravých dospelých pacientov môže byť dávka vyššia ako 10 mg smrteľná. V pediatrickej populácii predstavuje požitie dávky vyššej ako 4 mg alebo 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti závažnú toxicitu. Naopak, požitie dávky nižšej ako 0,05 mg/kg u dieťaťa pravdepodobne nevyvolá toxicitu, zatiaľ čo u dospelých by zvyčajne nedošlo k život ohrozujúcej toxicite pri dávke nižšej ako 5 mg.

### Príznaky a symptómy

Príznaky a symptómy toxicity digoxínu sú častejšie pri hladinách nad 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l), hoci existuje značná interindividuálna variabilita. Preto sa diagnóza zakladá predovšetkým na klinickom podozrení a klinických príznakoch (vrátane elektrokardiografických zmien) naznačujúcich intoxikáciu digoxínom a môže byť potvrdená stanovením hladiny digoxínu v sére.

#### Srdcové prejavy

Kardiálne prejavy toxicity digoxínu zahŕňajú bradykardiu, atrioventrikulárny blok, predčasné komorové kontrakcie, komorovú tachykardiu, hypotenziu a kardiogénny šok, často spojený s únavou. Smrteľné prípady sú zvyčajne spôsobené komorovou fibriláciou, rezistentnou na elektrickú kardioverziu, alebo asystolickým zastavením. Ďalšie podrobnosti o elektrokardiografických nálezocho súvisiacich s toxicitou digoxínu (pozri časť 4).

#### Nekardiálne prejavy

Mimokardiálne príznaky toxicity digoxínu sú nešpecifické a ťažko odlíšiteľné od iných ochorení, ktoré sú bežné u pacientov liečených digoxínom. Tieto príznaky môžu postihovať gastrointestinálny systém (anorexia, nauzea, vracanie, hnačka), centrálny nervový systém (bolesť hlavy, malátnosť, únava, zmätenosť) alebo zrak (ostré biele kontúry okolo tmavých predmetov, farebné plávajúce škvrny, typicky žlté alebo zeleno sfarbené videnie). Poruchy zraku boli hlásené u 10 - 25 % pacientov s inými príznakmi toxicity digoxínu.

#### Špeciálne populácie

Toxicita digoxínu postihuje prevažne starších ľudí v dôsledku zníženej funkcie obličiek, nerovnováhy elektrolytov a dehydratácie. Okrem toho interakcie medzi digoxínom a inými liekmi môžu zvýšiť riziko toxicity digoxínu u špecifických skupín pacientov. U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek podstupujúcich hemodialýzu sa užívanie digoxínu spája so zvýšenou úmrtnosťou, najmä u pacientov s nízkymi hladinami draslíka pred dialýzou.

Deti vo všeobecnosti tolerujú vyššie dávky digoxínu ako dospelí. Nekardiálne príznaky, ako sú anorexia, nevoľnosť, vracanie a únava, sú nešpecifické, preto je elektrokardiografia hlavnou metódou diagnostiky toxicity. Zatiaľ čo arytmie sú častejšie u dospelých, u detí prevládajú poruchy AV vedenia. AV blokáda je často prvým príznakom toxicity a môže predchádzať rozvinutej srdcovej blokáde.

### Liečba

Pri intoxikácii treba predovšetkým zastaviť podávanie digoxínu. Vykoná sa výplach žalúdka (výplach žalúdka sa však neodporúča pri výraznej bradykardii kvôli nebezpečenstvu vagového dráždenia) a podá sa aktívne uhlie na zabránenie resorpcie digoxínu. Antidotum digoxínu je antidigoxín (Digitalis-Antidot BM inj.). 80 mg antidota viaže 1 mg digoxínu. Ak je nedostupné, odporúča sa kalium chloratum 4 - 10 g denne p.o., keď arytmia nevyžaduje urgentnú intervenciu, alebo v pomalejši i.v. infúzi. Pri poruchách komorového rytmu sa po vyrovnaní kaliémie osvedčuje podanie fenytoínu, resp. prokaínamidu. Betalytiká sa môžu podať len tam, kde nehrozí bradykardia. Pri bradykardii a bloku je vhodný atropín. Ku kardioverzii sa môže pristúpiť až po zlyhaní predchádzajúcich opatrení. Pri masívnom predávkovaní keď môže dôjsť k intoxikácii, môže dôjsť k progresívnej hyperkaliémii. Podáva sa glukóza v infúzii, inzulín. Digoxín sa nedá odstrániť z tela dialýzou. Plazmaferéza sa využíva pri toxicite kombinovanej s obličkovým zlyhaním. Terapia sa uskutočňuje pri trvalej kontrole EKG a elektrolytov v sére.



## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kardiotonikum.

ATC kód: C01AA05

Digoxín je srdcový glykozid z digitálisovej skupiny. Svojím priamym (na myokard a hladkú svalovinu ciev) a nepriamym (vagamimetickým) účinkom pôsobí pozitívne inotropne (zvyšuje silu kontrakcie myokardu), negatívne chronotropne (spomaľuje srdcovú frekvenciu) a antiarytmicky (znižuje vodivosť AV uzlom). Mechanizmom účinku je väzba digoxínu na  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPázu v bunkovej membráne. Jej inhibíciou dochádza k zvýšeniu vnútrobunkového obsahu sodíka a výmenným mechanizmom druhotne k vzostupu vnútrobunkového obsahu vápnika a k jeho väzbe na kontraktilné proteíny myofibril.

Pri zlepšenom prekrvení obličiek sa zvyšuje tvorba moču, dochádza k ľahšiemu odstraňovaniu nadbytku vody (ktorá sa hromadí následkom zlyhávania srdca). Dochádza k zmenšeniu opuchov dolných končatín, dýchavice a k zvýšeniu fyzickej výkonnosti.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní digoxínu v tabletách sa z gastrointestinálneho traktu vstrebáva asi 70 % podanej dávky. Účinok digoxínu po perorálnom podaní nastupuje asi za 2 hodiny, vrcholí asi 6 hodín po podaní.

#### Distribúcia

Približne 25 % digoxínu sa viaže na sérový albumín. Distribučný objem digoxínu je veľký v dôsledku extenzívnej väzby digoxínu na svalové tkanivo, na tukové tkanivo sa prakticky neviaže. Digoxín preniká do cerebrospinálneho likvoru a cez placentárnu bariéru, dostáva sa do materského mlieka. Distribučná fáza sa skončí 6 - 8 hodín po podaní, koncentrácia digoxínu v krvi v ustálenom stave sa u väčšiny kompenzovaných pacientov pohybuje v terapeutickom rozmedzí 0,5 - 2 ng/ml, je tu však veľká interindividuálna variabilita.

#### Biotransformácia

Väčšina digoxínu sa vylučuje obličkami ako neporušené liečivo, hoci malá časť dávky sa metabolizuje na farmakologicky aktívne a neaktívne metabolity. Primárnymi metabolitmi sú digoxigenín (s dvoma cukrami, ktoré sa postupne štiepia) a u jedincov s extenzívnym metabolizmom dihydrodigoxín.

#### Eliminácia

Digoxín sa vylučuje zväčša nezmenený obličkami, 30 – 50 % dennej dávky za 24 hodín, enterohepatálny obeh je bezvýznamný. Biologický polčas eliminácie je 1,5 - 2 dni, u anurických pacientov sa predlžuje až na 4 - 6 dní.

Digoxín je substrát P-glykoproteínu. Ako efluxný proteín na apikálnej membráne enterocytov, P-glykoproteín môže limitovať absorpciu digoxínu. P-glykoproteín v renálnych proximálnych tubuloch je dôležitým faktorom pri renálnej eliminácii digoxínu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Digoxín nepreukázal žiadny genotoxický potenciál v štúdiách in vitro vrátane Amesovho testu a kométového testu. Údaje o karcinogenite, teratogenite a vplyve na fertilitu nie sú k dispozícii.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

#### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
želatína  
stearát vápenatý  
polysorbát 80  
sodná soľ kroskarmelózy

#### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

#### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Druh obalu: PVC/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.  
Veľkosť balenia: 30 tabliet.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, k. s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

41/0352/12-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1969  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2007

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026