

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Digoxin Léčiva 0,250 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,250 mg digoxinu.

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza a sodík.

Jedna tableta obsahuje 108,800 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta obsahuje maximálně 0,074 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: Bílé až téměř bílé ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně o průměru 7 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Srdeční selhávání u hypertrofických a dilatovaných srdcí při chronickém tlakovém a objemovém přetížení (arteriální hypertenze, aortální nebo mitrální insuficience, chronická ischemická choroba srdeční), zvláště je-li přítomna fibrilace síní s rychlou odpovědí komor.
- Dlouhodobé podávání digoxinu je indikováno u chronického srdečního selhání, (při dobré kompenzaci trvající několik měsíců, zejména při nejasné původní indikaci digoxinu, je možné opatrné vysazení digoxinu za pečlivé klinické a laboratorní kontroly, a to zejména u nemocných, u kterých je vyšší riziko intoxikace).
- Fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, zejména při současném srdečním selhání (pokud se nedá přímo přednost kardioverzi).

Přípravek je určen k léčbě dospělých a dětí od 3 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Vzhledem k úzkému terapeutickému rozmezí a velkému riziku intoxikace je třeba dávkování přísně individualizovat na základě věku pacienta, jeho tělesné hmotnosti a funkce ledvin. Navíc je třeba vzít v úvahu ostatní choroby pacienta a další faktory ovlivňující citlivost myokardu k srdečním glykosidům (lékové interakce), v případě potřeby je vhodné monitorovat sérové koncentrace digoxinu.

## Dospělí:

### Postupná digitalizace

Obvykle se provádí postupná digitalizace: Dávka se pohybuje v rozmezí 0,250–0,500 mg denně, u starších pacientů se podává zpočátku dávka nižší. U nemocných s normální funkcí ledvin je ustáleného stavu dosaženo po 6–7 dnech podávání digoxinu.

### Rychlá digitalizace

Zcela výjimečně, při nutnosti dosažení rychlého klinického účinku je možno provést rychlou digitalizaci: 1. den se podává nárazová dávka 0,500 mg 1–2x denně, od 2. do 4. dne se podává 0,250 mg po 6–8 hodinách.

### Udržovací dávka

Obvyklá udržovací denní dávka je 0,125–0,250 mg p.o. 1x denně.

### Děti od 3 let

Dětem se podávají relativně vyšší dávky než dospělým. Nárazová počáteční dávka se pohybuje v rozmezí 10–50 µg/kg tělesné hmotnosti. Nárazová dávka se podává většinou ve 3–4 dílčích dávkách po 6–8 hodinách s pečlivou kontrolou klinického stavu, první popř. i druhý den léčby. Udržovací denní dávka se pohybuje v rozsahu 10–25 µg/kg tělesné hmotnosti 1x denně v závislosti na věku a funkci ledvin.

### Starší pacienti

Při léčbě starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížené funkce ledvin a nižší tělesnou hmotnost. V případě potřeby má být dávkování sníženo a upraveno podle změněné farmakokinetiky, aby se zabránilo zvýšení sérových hladin digoxinu a riziku toxicity. Znamky toxicity digoxinu mají být pečlivě vyhodnocovány a v případě potřeby by měly být monitorovány sérové hladiny digoxinu.

### Porucha funkce ledvin

Při renální insuficienci je třeba udržovací denní dávku upravit úměrně poklesu clearance endogenního kreatininu (Clcr), popř. zvýšení koncentrace sérového kreatininu (Ccr). Při Clcr pod 0,83 ml/s tj. pod 50 ml/min., popř. při Ccr nad 150 µmol/l se udržovací denní dávka snižuje asi na 1/2–1/3. Při Clcr pod 0,42 ml/s tj. pod 25 ml/min., resp. při Ccr vyšší než 300 µmol/l, se udržovací denní dávka snižuje na 1/3 i méně, nejlépe při současném monitorování sérových koncentrací digoxinu (absolutní požadavek při anurii či hemodialýze).

### Způsob podání

Přípravek se užívá před jídlem. Pouze v případě výskytu žaludeční nevolnosti je možno užívat přípravek po jídle. Přípravek se zapíjí malým množstvím tekutiny. Doporučuje se podávat pravidelně ve stejnou denní dobu.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Digitálová intoxikace.
- Komorové tachykardie u čerstvého infarktu myokardu.
- Hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí.
- Myokardiální selhávání s pomalým sinusovým nebo síňovým rytmem a AV blokády II. a III. stupně (intraventrikulární blokády nejsou kontraindikací).
- Syndrom preexcitace (WPW syndrom) pro možnost zrychlení vedení aberantními anterográdními spoji.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba pečlivě zvážit u:

- městnavé nedostatečnosti srdce zaviněné mechanickou překážkou bez současné fibrilace síní (těsnou mitrální stenózou se sinusovou tachykardií, stenózou aortálních chlopní, aneurysmatem, opakovanými embolizacemi do plic, cor pulmonale při respirační insuficienci, perikarditidou),

- akutní hypoxémie,
- akutního infarktu myokardu,
- akutní myokarditidy,
- vyššího věku nemocných,
- poruch elektrolytové a acidobazické rovnováhy (hypokalémie, hyperkalémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hyperkalcémie, acidózy),
- dysfunkce sinusového uzlu,
- plánované kardioverze,
- pacientů s myxedémem,
- pacientů s komorovou tachykardií a komorovými extrasystolami.

### Monitorování

Pacienti, kteří dostávají digoxin, mají být pravidelně vyšetřováni na faktory, které zvyšují riziko toxicity, včetně renálních funkcí (sérový kreatinin nebo močovina) a nerovnováhy elektrolytů (zejména draslíku). U pacientů se stabilním srdečním selháním se obecně doporučuje testování jednou za šest měsíců, zatímco u pacientů s fibrilací síní může být dostačující roční sledování. Frekvence hodnocení by však měla být upravena na základě klinického kontextu.

Hladiny digoxinu mají být kontrolovány, pokud se objeví známky toxicity nebo pokud existuje podezření na subterapeutické hladiny. Kromě toho může být prospěšné monitorovat hladiny digoxinu po zahájení léčby (po dosažení ustáleného stavu) nebo po změně dávky (u pacientů s normální funkcí ledvin), aby se zajistilo, že dávka je v terapeutickém rozmezí. Krev má být odebrána nejméně šest hodin po poslední dávce digoxinu. Opatrnost se doporučuje u hodnot koncentrací, které neodpovídají klinickému stavu pacienta, protože endogenní látky podobné digoxinu nebo jiné exogenní sloučeniny mohou interferovat s testem a zhoršit výsledky.

Cílová plazmatická koncentrace digoxinu je  $<1,2$  ng/ml. Plazmatické koncentrace se však významně překrývají u pacientů bez známek toxicity a u pacientů s toxickými příznaky. Většina pacientů vykazujících známky toxicity má obecně hladiny vyšší než 2 ng/ml (2,56 nmol/l). Je však třeba interpretovat sérovou koncentraci digoxinu v klinickém kontextu a zvážit faktory, jako je celkový zdravotní stav pacienta, jeho kardiologický stav, souběžná léčba, nedávná opakovaná onemocnění, funkce ledvin a hladiny elektrolytů v séru (protože hypokalémie, hyperkalcémie a hypomagnezémie mohou účinky digoxinu zhoršovat).

### Arytmie

Bylo zjištěno, že digoxin způsobuje téměř všechny poruchy rytmu. Mezi ty, které mají být považovány za digoxin-toxické rytmy, patří nově vzniklá atrioventrikulární blokáda Mobitzova typu I (Wenckebachova periodicita), akcelerovaný junkční rytmus s atrioventrikulární blokádou vysokého stupně nebo bez ní, neparaxysmální síňová tachykardie s atrioventrikulární blokádou a obousměrná komorová tachykardie. U pacientů s prokázanou fibrilací síní představuje regularizace komorového rytmu úplnou srdeční blokádu s akcelerovaným junkčním únikem v důsledku toxicity digoxinu.

### Dysfunkce sinusového uzlu

Je známo, že digoxin způsobuje dysfunkci sinusového uzlu (dříve označovanou jako sick sinus syndrom), která se projevuje sinusovou bradykardií, sinusovými pauzami nebo zástavou, sinoatriální výstupní blokádou, chronotropní inkompetencí nebo střídáním bradykardie a tachykardie (tj. bradykardicko-tachykardický syndrom). Klinické příznaky jsou důsledkem hypoperfuze koncových orgánů.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí je třeba upravit dávkování podle hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2 Dávkování).

### Selhání levé/pravé komory srdeční

U akutního selhání levé komory srdeční podání diuretik a vazodilatancí obvykle předchází aplikaci digoxinu.

Při akutním selhání pravé komory není většinou digoxin dobře účinný.

### Inkarkt myokardu

Podání digoxinu bezprostředně po infarktu myokardu není kontraindikováno. Při předepisování digoxinu pacientům s fibrilací síní po infarktu myokardu se však doporučuje opatrnost, zejména v případech nepřítomnosti srdečního selhání. Některé retrospektivní sledovací studie spojují užívání digoxinu po infarktu myokardu se zvýšenou mortalitou u těchto pacientů, zejména u těch bez výchozího srdečního selhání. To lze přičítat inotropním účinkům digoxinu, které zvyšují potřebu kyslíku v myokardu a mohou vést k ischemii.

### Srdeční amyloidóza

Digoxin lze u vybraných pacientů se srdeční amyloidózou používat v nižších dávkách za pečlivého sledování hladin léku, renálních funkcí a elektrolytů. Na základě klinického úsudku a posouzení rizika versus přínosu lze digoxin zvážit v případech fibrilace síní s nekontrolovanou komorovou frekvencí nebo při nízkém srdečním selhání, pokud neexistují jiné rozumné možnosti.

### Myokarditida

Vzhledem k nedostatku údajů u lidí je třeba se vyhnout použití digoxinu u pacientů s myokarditidou. Ve studiích na zvířatech byl digoxin spojen se zvýšenou mortalitou u myši s virovou myokarditidou.

### Konstriktivní perikarditida

U pacientů s konstriktivní perikarditidou může být digoxin užitečný, pokud je přítomna fibrilace síní a rychlá komorová odpověď.

### Vysazení

U pacientů užívajících diuretika a inhibitor ACE nebo samotná diuretika bylo prokázáno, že vysazení digoxinu vede ke klinickému zhoršení.

### Tolerance při cvičení

Digoxin zlepšuje toleranci zátěže u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a normálním sinusovým rytmem. U pacientů s fibrilací síní je účinek digoxinu viditelný v klidovém stavu. Během cvičení je srdeční frekvence nedostatečně kontrolována.

### Elektrokardiografie

Elektrokardiografické změny bez toxicity digoxinu nebo při mírné toxicitě zahrnují arytmie, zploštění nebo inverzi vlny T, depresi segmentu ST a zvýšenou amplitudu vlny U. Mírná toxicita může způsobit prodloužení PR intervalu (srdeční blok prvního stupně) nebo sinusovou bradykardii. Těžká toxicita může vést k srdeční blokádě druhého nebo třetího stupně, sinusové zástavě nebo exitové blokádě. Digoxin může způsobit falešně pozitivní depresi ST při ambulantním elektrokardiografickém monitorování a zátěžovém testování.

### Onemocnění štítné žlázy

Opatrnost je nutná při podávání Digoxinu 0,250 Léčiva pacientům s onemocněním štítné žlázy. Počáteční a udržovací dávky by měly být sníženy, pokud je funkce štítné žlázy snížena. Při hypertyreóze může být nutné zvýšit dávky, a to z důvodu relativní digoxinové rezistence.

### Závažné respirační poškození, respirační acidóza

U pacientů se závažným respiračním poškozením může být zvýšena citlivost myokardu vůči digitalisovým glykosidům.

### Hypochloremická metabolická alkalóza

Tento stav, běžně vyvolaný diuretickou léčbou, zhoršuje toxicitu digoxinu a zvyšuje riziko arytmií.

### Hypokalémie, hyperkalcémie a hypomagnezémie

Hypokalémie podporuje vazbu digoxinu na myokard, čímž zvyšuje citlivost myokardu na lék, a snižuje renální clearance, čímž predisponuje pacienty k toxicitě digoxinu.

Hyperkalcémie zesiluje účinky digoxinu na kontraktilitu a excitabilitu myokardu. V důsledku toho se při hyperkalcemii mohou projevit známky a příznaky toxicity digoxinu i při normálních hladinách digoxinu.

Hypomagnezémie zhoršuje funkci Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy, což vede k méně negativnímu klidovému membránovému potenciálu a zvýšené citlivosti myokardu na digoxin.

#### Malabsorpce

Pacienti s defekty střevní sliznice, jako je malabsorpční syndrom, nebo ti, kteří podstoupili gastrointestinální operace (především resekce horní části tenkého střeva, kde se digoxin primárně vstřebává), mohou vyžadovat vyšší dávky digoxinu.

#### Kardioverze stejnosměrným proudem

Riziko vyvolání maligní komorové tachyarytmie při kardioverzi stejnosměrným proudem se výrazně zvyšuje v případech toxicity digitalisu. Ačkoli pacienti užívající digoxin bez klinických známek digitalisové toxicity mají nízké riziko závažných komorových arytmií po kardioverzi, digoxin by měl být 24-48 hodin před elektivní stejnosměrnou kardioverzí vysazen, protože bylo prokázáno, že tento lék je nezávislým rizikovým faktorem pro okamžité selhání elektrické kardioverze a recidivu fibrilace síní.

#### Vliv na výsledek laboratorního testu

Při analýze vzorků od pacientů, kterým je podáván enzalutamid, pomocí chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročásticích (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) se mohou vyskytnout falešně zvýšené hladiny digoxinu v séru, a to nezávisle na léčbě digoxinem. V případě sporných výsledků se doporučuje potvrdit hladiny digoxinu v séru alternativním testem bez známých interferencí, aby se předešlo zbytečnému přerušení léčby digoxinem nebo snížení jeho dávky (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Účinky digoxinu mohou ovlivnit léky, které mohou změnit jeho farmakokinetiku nebo farmakodynamiku, případně obojí.

Absorpci digoxinu prodlužuje potrava, ale nijak ji kvantitativně nepostihuje.

#### Farmakodynamické interakce léčiv

Digoxin a nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (včetně verapamilu nebo diltiazemu), stejně jako β-blokátory, zpomalují AV vedení a snižují srdeční frekvenci, což zvyšuje riziko bradykardie a srdečního bloku. Proto se doporučuje opatrnost při použití digoxinu v kombinaci s β-blokátory nebo nedihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů.

Další farmakodynamické interakce digoxinu s intravenózním kalcielem, nervosvalovým blokátorem succinylcholinem, sympatomimetiky a jinými antiarytmiky (chinidin, propafenon nebo amiodaron) zvyšují riziko arytmií. Proto je třeba se těmito kombinacím pokud možno vyhnout nebo je podávat s opatrností a zajistit pečlivé sledování případných nežádoucích účinků. Kalium-depleční (thiazidová, kličková) a kalium šetřící diuretika a kortikosteroidy vyžadují monitorování hladin elektrolytů v séru.

#### Farmakokinetické interakce léčiv

Digoxin je substrátem P-glykoproteinu. Inhibitory P-glykoproteinu mohou zvýšit krevní koncentrace digoxinu zvýšením jeho absorpce a/nebo snížením jeho renální clearance (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“). Při současném podávání těchto léčivých přípravků je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti. Je třeba sledovat sérové koncentrace digoxinu a v případě potřeby snížit dávku digoxinu.

*Léky, které zvyšují koncentrace digoxinu v organismu (inhibitory P-glykoproteinu):*

- Inhibitory multikináz: lapatinib, vandetanib, vemurafenib.
- Blokátory kalciových kanálů: verapamil, diltiazem
- Antiarytmika: chinidin, amiodaron, propafenon
- $\beta$ -blokátory: karvedilol
- Blokátory angiotenzinových receptorů: telmisartan
- Inhibitory ACE: kaptopril
- Inhibitory proteáz: ritonavir, saquinavir
- Antibiotika: tetracyklin, erytromycin, klaritromycin, gentamicin
- Statiny: atorvastatin
- Inhibitory protonové pumpy: omeprazol
- NSAID: indometacin

Další léky zvyšující koncentrace digoxinu: tolvaptan, spironolakton, tikagrelor, ranolazin, cyklosporin nebo chinin.

*Léky, které snižují koncentrace digoxinu v těle*

Absorpci digoxinu snižuje živočišné uhlí, aniontové iontoměničce, cholestyramin, colestipol, vláknina, antacida, anti diarrhoika, metoklopramid, neomycin, sulfasalazin, kyselina para-aminosalicylová, gliadiny (gliadinové peptidy), rifampin, fenytoin nebo aktinoterapie.

Fytofarmaka obsahující třezalku tečkovanou nebo její extrakt také známý tím, že snižuje plazmatické hladiny a účinek digoxinu.

Stanovení koncentrací digoxinu v séru pomocí chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročásticích (CMIA) při podávání enzalutamidu může vést k falešně zvýšeným hladinám digoxinu v séru.

Výsledky mají být potvrzeny jiným typem testu (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Digoxin volně přechází přes placentu, ale není teratogenní a při podávání vhodných dávek obecně nemá nežádoucí účinky na plod. Toxické hladiny digoxinu však byly spojeny s potratem a úmrtím plodu. Proto má být jeho použití pečlivě zváženo a má být zajištěno, že klinický přínos pro matku převáží nad možnými riziky pro vyvíjející se plod. Kromě toho je třeba pečlivě sledovat klinické známky toxicity digoxinu a jeho hladiny, protože hladiny digoxinu během těhotenství mohou být nespolehlivé a zkreslené v důsledku cirkulace fragmentů podobných digoxinu.

Ačkoli se odhaduje, že digoxin může mít přímý vliv na myometrium, což může vést k relativní nedonošenosti, nelze vyloučit vliv základního kardiálního onemocnění matky. Nebylo prokázáno, že by digoxin způsoboval růstovou retardaci, a Apgar skóre bylo podobné jako u kojenců v kontrolní skupině, kteří nebyli vystaveni digoxinu.

Digoxin podávaný matce byl úspěšně použit k léčbě fetální tachykardie a městnavého srdečního selhání.

### Kojení

Digoxin přechází do mateřského mléka v obdobných koncentracích jako je v plazmě. Tyto koncentrace jsou však velmi nízké a u kojenných dětí se neočekávají žádné farmakologické ani nežádoucí účinky, zejména ve srovnání s terapeutickými dávkami předepisovanými dětem. Proto je podávání digoxinu během kojení možné, ale pouze ve zcela indikovaných případech.

### Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že u pacientů užívajících digoxin byly hlášeny poruchy centrálního nervového systému a poruchy zraku, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence a závažnost nežádoucích účinků po podávání digoxinu závisí na dávce, na stavu nemocného a souběžné farmakoterapii. Pokud je digoxin užíván v doporučených dávkách nebo terapeutických sérových koncentracích a pokud je brán zřetel i na souběžnou léčbu a jiná rizika pacienta, výskyt nežádoucích účinků je minimální.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky digoxinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté	Alergická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Dezorientace
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Bolesti hlavy
Poruchy oka	Časté	Poruchy vidění (zdnalivě ostře bílé obrysy tmavých předmětů, poruchy barevného vidění, hlavně žluté a zelené barvy)
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie, AV blok 1. stupně, extrasystoly, bigeminie
	Velmi vzácné	Supraventrikulární tachyarytmie, tachykardie (bez nebo s blokem) a další arytmie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava, malátnost
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Gynekomastie

Ve vysokých až toxických dávkách digoxin snižuje srdeční kontraktilitu a může zhoršit srdeční insuficienci.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### 4.9 Předávkování

Přestože je otrava digoxinem poměrně častá, jen vzácně končí smrtí. Těžká intoxikace digoxinem má přibližně 20% úmrtnost.

U zdravých dospělých pacientů může být dávka vyšší než 10 mg smrtelná. U pediatrické populace představuje požití více než 4 mg nebo 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti závažnou toxicitu. Naopak požití méně než 0,05 mg/kg u dítěte pravděpodobně nepovede k toxicitě, zatímco u dospělých by obvykle nedošlo k život ohrožující toxicitě při dávce nižší než 5 mg.

#### Známky a příznaky

Známky a příznaky toxicity digoxinu se objevují častěji při hladinách nad 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l), i když existuje značná interindividuální variabilita. Proto je diagnóza založena především na klinickém podezření a klinických příznacích (včetně elektrokardiografických změn) svědčících pro intoxikaci digoxinem a může být potvrzena stanovením sérové hladiny digoxinu.

#### Srdeční projevy

Kardiální projevy toxicity digoxinu zahrnují bradykardii, atrioventrikulární blokádu, předčasné komorové kontrakce, komorovou tachykardii, hypotenzi a kardiogenní šok, často spojený s únavou. Smrtelné případy jsou obvykle způsobeny fibrilací komor, rezistentní na elektrickou kardioverzi, nebo asystolicou zástavou. Další podrobnosti o elektrokardiografických nálezech souvisejících s toxicitou digoxinu (viz bod 4).

#### Nekardiální projevy

Mimokardiální příznaky toxicity digoxinu jsou nespecifické a je obtížné je odlišit od jiných onemocnění běžných u pacientů léčených digoxinem. Tyto příznaky mohou postihovat gastrointestinální systém (anorexie, nauzea, zvracení, průjem), centrální nervový systém (bolest hlavy, malátnost, únava, zmatenost) nebo zrak (ostré bílé kontury kolem tmavých předmětů, barevné plovoucí skvrny, typicky žlutě nebo zeleně zbarvené vidění). Poruchy zraku byly hlášeny u 10-25 % pacientů s jinými známkami toxicity digoxinu.

#### Zvláštní populace

Toxicita digoxinu postihuje převážně starší osoby v důsledku snížené funkce ledvin, nerovnováhy elektrolytů a dehydratace. Kromě toho mohou interakce mezi digoxinem a jinými léky zvyšovat riziko toxicity digoxinu u specifických skupin pacientů. U pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin podstupujících hemodialýzu bylo užívání digoxinu spojeno se zvýšenou mortalitou, zejména u pacientů s nízkou hladinou draslíku před dialýzou.

Děti obecně tolerují vyšší dávky digoxinu než dospělí. Nekardiální příznaky, jako je anorexie, nauzea, zvracení a únava, jsou nespecifické, takže primární metodou pro diagnostiku toxicity je elektrokardiografie. Zatímco arytmie jsou častější u dospělých, u dětí převažují poruchy AV vedení. AV blokáda je často nejčasnějším příznakem toxicity a může předcházet pokročilé srdeční blokádě.

#### Léčba

Při intoxikaci je třeba především zastavit podání digoxinu! Provede se výplach žaludku (výplach žaludku se však nedoporučuje provádět při výrazné bradykardii pro nebezpečí vagového dráždění) a podá se aktivní uhlí k zabránění absorpce digoxinu. Antidotem digoxinu je antidigoxin (Digitalis-Antidot BM inj.). 80 mg antidota váže 1 mg digoxinu. Při jeho nedostupnosti se doporučuje kalium chloratum 4–10 g denně p.o. nebo v pomalé i.v. infuzi. Při poruchách komorového rytmu se po vyrovnání kalémie osvědčuje podání fenytoinu, resp. prokainamidu.  $\beta$ -lytika je možno podat jen tam, kde nehrozí bradykardie. Při bradykardii a bloku je vhodný atropin. Ke kardioverzi lze přistoupit až po selhání předchozích zákroků. Při masivním předávkování může dojít k progresivní hyperkalémii. Podává se glukóza v infuzi, inzulin. Digoxin nelze odstranit z těla dialýzou. Terapie se provádí při trvalé kontrole EKG a elektrolytů v séru.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: kardiotonikum. ATC kód: C01AA05

Digoxin je srdeční glykosid z digitálisové skupiny. Svým přímým (na myokard a hladkou svalovinu cév) a nepřímým (vagamimetickým) účinkem působí pozitivně inotropně (zvyšuje sílu kontrakce myokardu), negativně chronotropně (zpomaluje srdeční frekvenci) a antiarytmicky (snižuje vodivost AV uzlem). Mechanismem účinku je vazba digoxinu na  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázu v buněčné membráně. Její inhibicí dochází ke zvýšení nitrobuňečného obsahu sodíku a výměnným mechanismem druhotně ke vzestupu nitrobuňečného obsahu vápníku a jeho vazbě na kontraktilní proteiny myofibril. Při zlepšeném prokrvení ledvin se zvyšuje tvorba moči, dochází k snazšímu odstraňování nadbytku vody (která se hromadí jako důsledek selhávání srdce). Dochází ke zmenšení otoků dolních končetin, dušnosti a ke zvýšení fyzické výkonnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání digoxinu v tabletách se z gastrointestinálního traktu vstřebává asi 70 % podané dávky. Účinek digoxinu po perorálním podání nastupuje asi za 2 hodiny, vrcholí asi za 6 hodin po podání.

### Distribuce

Přibližně 25 % digoxinu je vázáno na sérový albumin.

Distribuční objem digoxinu je velký v důsledku extenzivní vazby digoxinu na svalovou tkáň, na tukovou tkáň se prakticky neváže. Digoxin proniká do cerebrospinálního likvoru a přes placentární bariéru, dostává se do mateřského mléka.

Distribuční fáze je ukončena za 6–8 hodin po podání, koncentrace digoxinu v krvi v ustáleném stavu se u většiny kompenzovaných nemocných pohybuje v terapeutickém rozmezí 0,5–2 ng/ml, je zde však velká interindividuální variabilita. Digoxin nelze odstranit z těla dialýzou.

### Biotransformace

Většina digoxinu se vylučuje ledvinami v nezměněném stavě, avšak malá část dávky se metabolizuje na farmakologicky aktivní a neaktivní metabolity. Primárními metabolity jsou digoxigenin (se dvěma cukry, které se postupně štěpí) a u jedinců s extenzivním metabolismem dihydrodigoxin.

### Eliminace

Digoxin se vylučuje většinou nezměněn ledvinami, 30–50 % denní dávky za 24 hodin, enterohepatální oběh je bezvýznamný. Biologický poločas eliminace je 1,5–2 dny, u anurických pacientů se prodlužuje až na 4–6 dnů.

Digoxin je substrát P-glykoproteinu. Jako efluxní protein na apikální membráně enterocytů, může P-glykoprotein limitovat absorpci digoxinu. P-glykoprotein v renálních proximálních tubulech je důležitým faktorem při renální eliminaci digoxinu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Digoxin neprokázal genotoxický potenciál ve studiích *in vitro*, včetně Amesova testu a kometového testu. Údaje o karcinogenitě, teratogenitě a účincích na fertilitu nejsou k dispozici.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

kukuřičný škrob  
želatina  
kalcium-stearát  
polysorbát 80  
monohydrát laktózy

sodná sůl kroskarmelózy

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: Blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

41/300/69-B/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 6. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 1. 2026