

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIGOXIN-GRINDEKS, 0,25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 0,25 mg digoksiini.

INN. *Digoxinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga tablett sisaldab 24,6 mg sahharoosi ja 8,5 mg glükoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged või valkjad ümmargused, lamedad kaldservaga tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südamepuudulikkuse täiendav ravi.
Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Digoksiini annus tuleb kohandada iga patsiendi jaoks individuaalselt vanuse, kehakaalu ja neerutalitluse alusel. Viidatud annused on mõeldud ainult esmaseks juhendumiseks.

Üleminekul ühelt ravimvormilt teisele tuleb arvestada süstitava ja suukaudse digoksiini erineva biosaadavusega. Näiteks kui patsient viiakse üle suukaudselt ravimvormilt intravenoossele, tuleb ravimi annust vähendada ligikaudu 33%.

Kuna Digoxin-Grindeks 0,25 mg tablettidel ei ole poolitusjoont, tuleb väiksema annuse vajadusel kasutada muid digoksiini sisaldavaid tablette.

Täiskasvanud patsiendid kroonilise südamepuudulikkusega, millega ei kaasne supraventrikulaarset rütmihäiret

Küllastusannus ei ole vajalik. Tavaline ööpäevane annus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on 250 µg (0,25 mg). Osal juhtudel võidakse saavutada soovitud terapeutiline toime väiksemate annustega. Eakatel peab kaaluma annuse vähendamist.

Täiskasvanutel ja üle 10-aastastel lastel kodade virvenduse või laperduse raviks

Kiire suukaudne küllastamine

Meditsiinilise vajaduse korral on kiire digitaliseerimine võimalik saavutada mitmel viisil, näiteks 750...1500 µg (0,75...1,5 mg) üksikannusena.

Kui ei ole kiireloomulist vajadust või kui on suurem oht mürgistuse tekkeks (nt eakatel), tuleb suukaudne küllastusannus jagada vähemalt 6-tunniste vahedega annustamiskordadele, hinnates seejuures enne iga lisaannuse manustamist kliinilist vastust (vt lõik 4.4).

Aeglane suukaudne küllastamine

Digitaliseerimise võib saavutada aeglasemalt annustega 250...750 µg (0,25...0,75 mg) ööpäevas ühe nädala jooksul, seejärel jätkatakse sobiva säilitusannusega. Kliiniline vastus peaks ilmema ühe nädala jooksul.

Märkus: valik aeglase ja kiire suukaudse küllastamise vahel sõltub patsiendi kliinilisest seisundist ja haiguse kiireloomulisusest.

Säilitusannus

Säilitusannus peab põhinema organismis talletatavast tippkontsentratsioonist iga päev eritumisega kaotatava ravimikoguse osakaalul. Laialdast kliinilist kasutust on leidnud järgmine valem:

$$\text{Säilitusannus} = \text{organismis talletatav tippkontsentratsioon} \times \frac{\% \text{ päevasest kaost}}{100}$$

kus:

organismis talletatav tippkontsentratsioon = küllastusannus

% päevasest kaost = $14 + \text{kreatiini kliirens (C}_{cr})/5$

C_{cr} on kreatiini kliirens korrigeerituna 70 kg kehakaalu või 1,73 m² kehapinna alusel. Kui teada on ainult seerumi kreatiini (S_{cr}) kontsentratsioonid, võib C_{cr} (korrigeeritud 70 kg kehakaalu alusel) hinnata meestel järgmiselt:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{vanus})}{S_{cr} \text{ (milligrammides 100 ml kohta)}}$$

Märkus: kui seerumi kreatiini väärtused on saadud ühikutes µmol/l, võib need teisendada mg/100 ml (mg %) kujule järgmiselt:

$$S_{cr} \text{ (mg / 100 ml)} = \frac{S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol / l)} \times 113,12}{10\,000} = \frac{S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)}}{88,4}$$

kus:

113,12 on kreatiini molekulmass.

Naiste puhul tuleb see tulemus korrutada 0,85-ga.

Märkus: neid valemeid ei saa kasutada kreatiini kliirensi arvutamiseks lastel.

Praktikas tähendab see, et enamikul patsientidel on säilitusannus 0,25 mg digoksiini ööpäevas. Osal juhtudel võidakse saavutada soovitud terapeutiline toime väiksemate annustega. Patsientidel, kes on digoksiini kõrvaltoimete suhtes tundlikumad, tuleb kasutada väiksemaid annuseid. Ja vastupidi – mõned patsiendid võivad vajada suuremaid annuseid.

Lapsed

Käesolev ravimvorm (tabletid) ei ole sobilik kasutamiseks alla 10 aasta vanustel lastel. Üle 10 aasta vanused lapsed vajavad täiskasvanute annuseid proportsionaalselt oma kehakaaluga.

Kui patsient on kahe nädala jooksul enne digoksiinravi algust saanud südameglükosiide, tuleb eeldada, et digoksiini optimaalsed küllastusannused on eespool soovitatutest väiksemad (vt lõik 4.2).

Eakad

Eakate kalduvus neerutalitluse halvenemisele ja keha väikesele lihasmassile mõjutab digoksiini farmakokineetikat niimoodi, et digoksiinisisaldus seerumis võib üsna kergesti suureneeda. Sellega seoses suureneb ka toksilisus, välja arvatud juhul, kui kasutatavad digoksiini annused on väiksemad kui noorematel patsientidel. Seerumi digoksiinisisaldust tuleb regulaarselt kontrollida ja vältida hüpokaleemiat.

Neerutalitluse häiretega või diureetikum-ravi saavad patsiendid

Vt lõik 4.4.

Jälgimine

Digoksiini seerumikontsentratsiooni võib väljendada kui nanogramm ml kohta (ng/ml) või nanomooli liitri kohta (nmol/l). Ng/ml teisendamiseks nmol/l kujule tuleb ng/ml korrutada 1,28-ga.

Seerumi digoksiinikontsentratsiooni saab määrata radioimmuunanalüüsi abil. Verd tuleb võtta 6 tundi või rohkem pärast viimase digoksiiniannuse manustamist. Digitaalset uurimisrühma (*Digitalis Investigation Group*) südamepuudulikkusega patsientide uuringus näitavad mitu *post hoc* analüüsi, et optimaalne digoksiini miinimumsisaldus seerumis võib olla 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) kuni 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Digoksiini toksilisus on sagedamini seotud digoksiini seerumikontsentratsiooniga, mis ületab 2 ng/ml. Siiski võib toksiline toime ilmneda ka väiksemate digoksiini seerumikontsentratsioonide juures. Otsustamisel selle üle, kas patsiendi sümptomid tingis digoksiin, on olulised tegurid patsiendi kliiniline seisund koos seerumi kaaliumisisalduse ja kilpnäärmetalitluse näitajatega.

Muud glükosiidid, sealhulgas digoksiini metaboliidid, võivad analüüsi tulemusi mõjutada. Väärtustesse, mis ei ole vastavuses patsiendi kliinilise seisundiga, tuleb suhtuda ettevaatusega.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste digitaalise glükosiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Vahelduv täielik südameblokaad või II astme atrioventrikulaarne blokaad, eriti juhul, kui on esinenud Adamsi-Stokes'i hoogusid.
- Rütmihäired, mis on tingitud mürgistusest südameglükosiididega.
- Atrioventrikulaarse lisajuhtetee seotud supraventrikulaarsed rütmihäired, nagu Wolffi-Parkinsoni-White'i sündroom, välja arvatud juhul, kui on hinnatud lisajuhtetee elektrofüsioloogilisi omadusi ja digoksiini mis tahes kahjulikku toimet neile. Kui on teada või kahtlustatakse lisajuhtetee olemasolu ja varem ei ole supraventrikulaarseid rütmihäireid esinenud, on digoksiin samuti vastunäidustatud.
- Ventrikulaarne tahhükardia või vatsakeste virvendus.
- Hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, välja arvatud juhul, kui kaasneb kodade virvendus ja südamepuudulikkus, kuid isegi siis tuleb digoksiini kasutamisel olla ettevaatlik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rütmihäired

Rütmihäired võivad olla tingitud digoksiini toksilisusest; mõned neist võivad sarnaneda arütmiatega, mille puhul on ravimi kasutamine soovitatav. Näiteks kodade tahhükardia koos varieeruva atrioventrikulaarse blokaadiga nõuab erilist tähelepanu, sest kliiniliselt sarnaneb see rütm kodade virvenduse rütmiga.

Mõnedel sinuatriaalse häire (st siinussõlme nõrkuse sündroom) juhtudel võib digoksiin põhjustada või süvendada siinusbradükardiat või põhjustada sinuatriaalsel blokaadi.

Olemasoleva mittetäieliku atrioventrikulaarse blokaadi korral tuleb eeldada blokaadi kiiret progresseerumist. Täieliku südameblokaadi puhul võib idioventrikulaarne rütm (asendusrütm) olla pärsitud.

Müokardiinfarkt

Digoksiini manustamine vahetult müokardiinfarktile järgneval perioodil ei ole vastunäidustatud. Siiski võib inotropsete ravimite kasutamine selles rühmas suurendada mõnel patsiendil soovimatult müokardi hapnikutarvet ja põhjustada isheemiat. Mõned retrospektiivsed jälgimisuuringud on digoksiini seostanud suurenenud surmariskiga. Siiski tuleb silmas pidada rütmihäirete tekkevõimalust patsientidel, kes võivad pärast müokardiinfarkti olla hüpokaleemilised ja on tõenäoliselt kardioloogiliselt ebastabiilsed. Samuti ei tohi unustada seejärel kehtivaid piiranguid alalisvooluga tehtavaks kardioversiooniks.

Amüloidne kardiomüopaatia

Üldiselt tuleb digoksiiniga vältida patsientidel, kellel on amüloidne kardiomüopaatia. Kui siiski ei leidu sobivaid alternatiivseid ravimeetodeid, võib digoksiini kasutada ettevaatusega vatsakeste rütmisageduse kontrolli all hoidmiseks südame amüloidoosi ja kodade virvendusega patsientidel.

Müokardiit

Digoksiin võib harvadel juhtudel põhjustada vasokonstriksiooni ja seetõttu tuleb vältida selle kasutamist müokardiidiga patsientidel.

Berberist põhjustatud südamehaigus

Berberist põhjustatud südamehaigusega patsiendid ei pruugi digoksiinile adekvaatselt reageerida, kui samal ajal ei ravita fooniks olevat tiamiinivaegust. Kirjanduses on ka andmeid, mis viitavad, et beriberist põhjustatud südamehaiguse puhul võib digoksiin pärssida tiamiini haaramist müotsüütidesse.

Konstriktiivne perikardiit

Digoksiini ei tohi kasutada konstriktiivse perikardiidi korral, välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse kodade virvenduse puhul vatsakeste rütmisageduse reguleerimiseks või süstoolse düsfunktsiooni parandamiseks.

Krooniline südame paispuudulikkus

Kuigi paljud kroonilise südame paispuudulikkusega patsiendid saavad digoksiini lühiajalisest manustamisest kasu, on mõned, kelle puhul see ei anna pidevat, märkimisväärset või püsivat hemodünaamika paranemist. Seetõttu on digoksiini pikaajalisel kasutamisel tähtis hinnata iga patsiendi individuaalset ravivastust.

Kardioversioon

Koos digitaalsete toksiliste toimetega on alalisvoolu kardioversiooniga ohtlike rütmihäirete provotseerimise risk märgatavalt suurem ja see on võrdeline kardioversiooniks kasutatava energiahulgaga.

Digoksiinravi saava patsiendi plaaniliseks kardioversiooniks alalisvooluga tuleb ravi katkestada 24 tundi enne kardioversiooni. Eriolukordades (nagu südameseiskus), kui proovitakse kardioversiooni, tuleb rakendada nõrgimat toimivat energiat. Alalisvoolu kardioversioon ei sobi arvatavalt südameglükosiididest tingitud rütmihäirete raviks.

Neerupuudulikkus, eakad

Kui patsiendid on eakad või esineb muid põhjusi digoksiini renaalse kliirensi vähenemiseks, tuleb digoksiini soovitatud annused üle vaadata. Kaaluda tuleb nii alg- kui ka säilitusannuste vähendamist.

Kilpnäärme häired

Kilpnäärmehaigusega patsientidele tuleb digoksiini manustada ettevaatlikult. Kui kilpnäärmetalitlus on normaalsest nõrgem, tuleb digoksiini alg- ja säilitusannuseid vähendada. Hüpertüreoidismi korral esineb suhteline resistentsus digoksiini suhtes ja annust võib olla vaja suurendada. Türeotoksikoosi ravi ajal tuleb annust vähendada seniks, kuni türeotoksikoos on saadud kontrolli alla.

Respiratoorsed häired

Raskete hingamisteede haigustega patsientidel võib müokardi tundlikkus digitaalsete glükosiidide suhtes olla suurenenud.

Seedetrakti häired

Malabsorptsiooni sündroomiga või seedetrakti rekonstruktiivse operatsiooni järgselt võivad patsiendid vajada suuremaid digoksiini annuseid.

Hüpokaleemia

Hüpokaleemia sensibiliseerib müokardi südameglükosiidide toimete suhtes.

Hüpomagneseemia, hüperkaltseemia ja hüpoksia

Hüpomagneseemia, märkimisväärne hüperkaltseemia ja hüpoksia suurendavad müokardi tundlikkust südameglükosiidide suhtes.

Uuringud

Digoksiini terapeutiliste annuste kasutamine võib põhjustada elektrokardiogrammil (EKG) PR-intervalli pikenemist ja ST-segmendi depressiooni.

Digoksiin võib koormustesti ajal anda EKG-l valepositiivseid ST-T muutuseid. Need elektrofüsioloogilised toimed peegeldavad ravimi oodatavat mõju ega viita toksilisusele.

Digoksiini saavatel patsientidel tuleb regulaarselt hinnata seerumi elektrolüütide sisaldust ja neerutalitlust (seerumi kreatiniinisaldust); hindamiste sagedus sõltub kliinilisest olukorrast.

Muud

Edasise digoksiinravi suhtes otsustamise osas on palju abi seerumi digoksiinikontsentratsiooni määramisest, kuid teiste glükosiidide toksilised annused võivad analüüsi tulemust mõjutada ja anda valesti näiliselt rahuldavad näitajad. Sobivamaks võib osutuda jälgimine digoksiinravi ajutisele katkestamisele järgneval perioodil.

Kui eelneva kahe nädala jooksul on võetud südameglükosiide, tuleb algannuste soovitused üle vaadata. Soovitav on kasutada vähendatud annust.

Diureetikume ja AKE inhibiitoreid või ainult diureetikume saavate patsientide puhul on digoksiinravi katkestamine viinud kliinilise seisundi halvenemisele.

Abiained

Digoxin-Grindeks tabletid sisaldavad sahharoosi ja glükoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel esinevad sellised harvaesinevad pärilikud haigused nagu fruktoosi talumatus, glükoosigalaktoseemia või sahharoosi-isomaltase puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mis tahes samaaegse ravi kavandamisel on oluline võimalike koostoimete tekkimisega arvestamine ja mis tahes kahtluste puhul on soovitatav kontrollida seerumi digoksiinisaldust.

Seerumi digoksiinisaldus võib suurenedada koosmanustamisel järgmiste ravimitega: alprasolaam, amiodaroon, atorvastatiin, karvedilool, tsüklosporiin, epoprostenool (mööduv), flekainiid, gentamütsiin, indometatsiin, itrakonasool, makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin ja klaritromütsiin), prasosiin, propafenoon, propanteliin, kinidiin, kiniin, spironolaktoon, tetratsükliin (ja võib-olla teised antibiootikumid), trimetoprim.

Seerumi digoksiinisaldus võib väheneda koosmanustamisel järgmiste ravimitega: akarboos, osad tsütostaatikumid, adrenaliin (epinefriin), antatsiidid, osad soolesisaldiste mahtu suurendavad lahtistid, kolestüramiin, kaoliin-pektiin, metoklopramiid, neomütsiin, penitsillamiin, fenütoiin, rifampitsiin, salbutamool, taimne preparaat liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), sulfasalasiin.

Beetablokaatorid

Digoksiin võib koos beeta-adrenoretseptorite blokaatoritega pikendada atrioventrikulaarset ülejuhteaga.

Hüpokaleemiat või rakusisest kaaliumivaegust põhjustavad ravimid

Hüpokaleemiat või rakusisest kaaliumivaegust põhjustavad ravimid võivad viia suurenenud tundlikkusele digoksiini suhtes. Nende hulka kuuluvad diureetikumid, liitiumisoolad, kortikosteroidid ja karbenoksoloon.

Suksametonium

Digoksiini saavad patsiendid on vastuvõtlikumad suksametoniumi võimendatud hüperkaleemia suhtes.

Kaltsiumisoolad

Kaltsium, eriti kiirel intravenoosel manustamisel, võib digitaliseeritud patsientidel tekitada tõsiseid rütmihäireid.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Diltiaseemi ja digoksiini koosmanustamine võib põhjustada digoksiini plasmakontsentratsiooni ja toksilisuse tõusu ning patsiendid vajavad jälgimist. Nifedipiin võib suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni, kuid esineb märkimisväärseid individuaalseid erinevusi. Digoksiini suurtes annustes kasutavad või neerupuudulikkusega patsiendid on kõige suuremas ohus. Nisoldipiin võib samuti suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni, kuid amlodipiin, felodipiin, isradipiin, lerkanidipiin, nikardipiin, nimodipiin ja nitrendipiin ei näi märkimisväärselt mõjutavat digoksiini plasmakontsentratsiooni, aga on mõistlik jälgida toimet samaaegsel manustamisel. Verapamiil suurendab digoksiini plasmakontsentratsiooni pärssides aktiivset tubulaarsekretsiooni ja digoksiini mitterenaalset kliirensit. Digoksiini annust tuleb vähendada ja jälgida plasmakontsentratsiooni. Verapamiil võib samuti suurendada digoksiini kasutataval patsientidel atrioventrikulaarset blokaadi ja tahhükardiat.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid

AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid võivad põhjustada hüperkaleemiat, mis võib vähendada digoksiini seonduvust kudedega, mille tulemuseks on kõrgem seerumi tase. Need ravimid võivad põhjustada ka neerufunktsiooni halvenemist, mille tulemuseks on kõrge seerumi digoksiini tase häirunud renaalse eritumise tõttu. Kaptopriili samaaegset manustamist on seostatud digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemisega, kuid see võib olla kliiniliselt oluline ainult nõrgenenud neerufunktsiooni või raske südamepuudulikkusega patsientidel. Telmisartaani manustamist on seostatud digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemisega ja mõlemaid ravimeid saavaid patsiente tuleks jälgida. Teiste uuritud AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistidega ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid märgatud (tsilasapriil, enalapriil, imidapriil, lisinopriil, moeksipriil, perindopriil, kvinapriil, ramipriil ja trandolapriil; kandesartaan, eprosartaan, irbesartaan, losartaan ja valsartaan), kuid on mõistlik jälgida samaaegse manustamise mõju. Digoksiini ja beeta-blokaatorite koosmanustamisel on atrioventrikulaarse blokaadi ja bradükardia suurenenud risk. Nitroprussiid ja hüdralasiin suurendavad digoksiini renaalset kliirensit suurendades neerude verevarustust ja tubulaarsekretsiooni ning alandades digoksiini plasmakontsentratsiooni.

P-glükoproteiini inhibiitorid

Digoksiin on P-glükoproteiini substraat. Seetõttu võivad P-glükoproteiini inhibiitorid (nt kinidiin, verapamiil, ritonaviir, tsüklosporiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) suurendada digoksiinikontsentratsiooni veres, soodustades selle imendumist ja/või vähendades selle renaalset kliirensit (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Digoksiini teratogeense toime olemasolu või puudumise kohta andmed puuduvad.

Rasedus

Raseduse ajal ei ole digoksiini kasutamine vastunäidustatud, kuigi annustamine ja annuse reguleerimine võivad rasedatel olla vähem prognoositavad kui naistel, kes ei ole rasedad. Mõned naised vajavad raseduse ajal suuremaid digoksiini annuseid. Nagu kõigi ravimite puhul, tuleb ka digoksiini kasutamist kaaluda vaid siis, kui ravist saadav kliiniline kasu emale on suurem kui võimalik risk arenevale lootele.

Vaatamata ulatuslikule sünnieelsele kokkupuutele digitaalsepreparaatidega ei ole lootel ega vastsündinul täheldatud olulisi kõrvaltoimeid, kui ema seerumis on digoksiini kontsentratsiooni hoitud normaalses vahemikus. Kuigi on spekuleeritud, et digoksiini otsene toime müomeetriumi võib põhjustada suhtelist enneaegsust ja väikest sünnikaalu, ei saa välistada, et selles on oma osa fooniks oleval südamehaigusel.

Emale manustatud digoksiini on edukalt kasutatud loote tahhükardia ja südame paispuudulikkuse raviks.

Digitaalsemürgistusega emadel on lootel täheldatud kõrvaltoimeid.

Imetamine

Kuigi digoksiin eritub rinnapiima, on selle kogused minimaalsed ja rinnaga toitmine ei ole vastunäidustatud.

Fertiilsus

Puudub teave digoksiini toime kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna digoksiini saavate patsientide puhul on teatatud kesknärvisüsteemi (KNS) ja nägemise häiretest, peavad patsiendid enne autojuhtimist, masinate kasutamist või ohtlikes tegevustes osalemist olema ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Sagedad ja aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed määrati üldiselt kliiniliste uuringute andmete põhjal. Arvesse on võetud esinemissagedus platseeborühmades. Leiti, et turustamisjärgse järelevalve käigus kindlaks tehtud ravimi kõrvaltoimed esinevad väga harva (sh üksikud teated).

Tabel 1. Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsetel andmetel põhinevad kõrvaltoimed

| | |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | |
| <i>Väga harv</i> | Trombotsütopeenia |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | |
| <i>Väga harv</i> | Anoreksia |
| Psühhiaatrilised häired | |
| <i>Aeg-ajalt</i> | Depressioon |
| <i>Väga harv</i> | Psühhoos, apaatia, segasus |

| | |
|--|--|
| Närvisüsteemi häired | |
| <i>Sage</i> | KNS-i häired, pearinglus |
| <i>Väga harv</i> | Peavalu |
| Silma kahjustused | |
| <i>Sage</i> | Nägemishäired (hägune või kollastes toonides nägemine) |
| Südame häired | |
| <i>Sage</i> | Rütmihäired, juhtehäired, bigemiinia, trigemiinia, PR-intervalli pikenemine, siinusbradükardia |
| <i>Väga harv</i> | Supraventrikulaarne tahhüarütmia, kodade tahhükardia (koos blokaadiga või ilma), junktsionaalne (nodaalne) tahhükardia, ventrikulaarne arütmia, vatsakeste enneaegsed kontraktsioonid, ST-segmendi depressioon |
| Seedetrakti häired | |
| <i>Sage</i> | Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus |
| <i>Väga harv</i> | Sooleisheemia, soolenekroos |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | |
| <i>Sage</i> | Nõges- või sarlakilööbetaolised nahalööbed, millega võib kaasneda väljendunud eosinofiilia |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | |
| <i>Väga harv</i> | Pikaajalisel kasutamisel võib esineda günekomastia |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | |
| <i>Väga harv</i> | Väsimus, halb enesetunne, nõrkus |

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Mürgistusnähud ja -sümptomid on üldiselt sarnased nendega, mida on kirjeldatud lõigus 4.8, kuid need võivad olla sagedamad ja raskemad.

Digoksiini toksilisusele viitavad nähud ja sümptomid sagenevad kontsentratsioonil üle 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l), kuigi esineb suuri individuaalseid erinevusi. Selle üle otsustamisel, kas patsiendi sümptomid on tingitud digoksiinist, on tähtsateks teguriteks patsiendi kliiniline seisund koos seerumi elektrolüütide sisalduse ja kilpnäärmetalitluse näitajatega (vt lõik 4.2).

Täiskasvanud

Kliiniliste vaatluste alusel põhjustab digoksiini 10...15-milligrammine üleannus ilma südamehaiguseta täiskasvanutel surma pooltel juhtudel.

Südamenähud

Südamenähud on nii ägeda kui ka kroonilise mürgistuse puhul kõige sagedamini esinevad ja tõsisemad märgid. Maksimaalsed toimed südamele avalduvad üldjuhul 3...6 tundi pärast üleannustamist ja võivad püsida järgneva 24 tunni jooksul või kauem.

Digoksiinimürgistuse tagajärjel võivad tekkida peaaegu igat tüüpi rütmihäired. Tavaline on mitme rütmihäire esinemine ühel patsiendil. Nende hulka kuuluvad paroksüsmaalne atriaalne tahhükardia varieeruva atrioventrikulaarse (AV) blokaadiga, kiirenenud junktsionaalne rütm, aeglane kodade virvendus (koos väga väikese muutusega vatsakeste rütmisageduses) ja kahe-suunaline (bifastsikulaarne) ventrikulaarne tahhükardia.

Enneaegsed vatsakeste kokkutõmbed (*premature ventricular contractions*, PVC) on sageli varaseim ja kõige levinum rütmihäire. Bigemiinia või trigemiinia esinevad samuti sageli.

Väga levinud on siinusbradükardia ja muud bradüarütmiaid.

Levinud on ka esimese, teise, kolmanda astme südameblokaadid ja AV dissotsiatsioon.

Varajane toksilisus võib avalduda üksnes PR-intervalli pikenedamisena.

Ka ventrikulaarne tahhükardia võib olla toksilise toime väljendus.

Digoksiinimürgistusest tingitud südameseiskus üle asüstoolia või vatsakeste virvenduse lõpeb tavaliselt surmaga.

Hüpokaleemia võib toksilisust süvendada (vt lõik 4.4).

Mittekardiaalsed nähud

Äge massiivne digoksiini üleannustamine võib põhjustada kergelt kuni tugevalt väljendunud hüperkaleemiat naatriumi-kaaliumi ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) pumba töö pärssumise tõttu.

Seedetrakti sümptomid on nii ägeda kui ka kroonilise toksilisuse puhul väga levinud. Kirjanduses avaldatud andmete põhjal avalduvad need sümptomid ligi pooltel patsientidel enne südamenähtusid. Anoreksiast, iiveldusest ja oksendamisest on teatatud esinemissagedusega kuni 80%. Need sümptomid esinevad tavaliselt üleannustamise varases järgus.

Neuroloogilised ja nägemisega seotud nähud esinevad nii ägeda kui ka kroonilise toksilisuse puhul. Pearinglus, erinevad KNS-i häired, väsimus ja halb enesetunne on väga levinud. Kõige sagedasem nägemisega seotud häire on kõrvalekalle värvide nägemises (ülekaalus on kollakasroheline). Neuroloogilised ja nägemisega seotud sümptomid võivad püsida isegi pärast teiste mürgistusnähtude möödumist.

Kroonilise toksilisuse puhul võivad valdavad olla mittespetsiifilised ekstrakardiaalsed sümptomid, nagu halb enesetunne ja nõrkus.

Lapsed

Lastel tekib enamik mürgistusnähtusid küllastusannuse manustamise ajal või varsti pärast seda.

Südamenähud

Lastel võivad esineda samasugused südame rütmihäired või rütmihäirete kombinatsioonid nagu täiskasvanutelgi. Siinustahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia ja kiire kodade virvendus esinevad lastel harvem.

Lastel on tõenäolisem AV juhtehäirete või siinusbradükardia esinemine.

Ventrikulaarne ektoopia on vähem levinud, kuid massiivse üleannustamise puhul on teatatud ventrikulaarsest ektoopiast, ventrikulaarsest tahhükardiast ja vatsakeste virvendusest.

Digoksiini saaval lapsel tekkivate mis tahes rütmihäirete või südame juhtivuse muutuste põhjuseks tuleb pidada digoksiini, kuni edasine hindamine ei tõenda vastupidist.

Ekstrakardiaalsed nähud

Sagedased ekstrakardiaalsed nähud, mis sarnanevad täiskasvanutel esinevate nähtudega, on seedetrakti, KNS-i ja visuaalsed häired.

Lisaks soovitatavate annuste puhul esinevatele soovimatutele toimetele on vanemates vanuserühmades üleannustamise puhul teatatud kaalulangusest, kõhuvalust mesenteriaalarteri isheemia tõttu, unisusest ja käitumuslikest häiretest, sealhulgas psühhootilistest nähtudest.

Ravi

Pärast hiljutist ravimi sissevõtmist, näiteks juhusliku või tahtliku enesemürgistuse korral, võib imenduva ravimi kogust vähendada maoloputuse abil.

Suure koguse digitaalset manustanud patsiendid peavad selle imendumise vältimiseks ja soolestikus enteroenteerse retsirkulatsiooni käigus digoksiini sidumiseks saama suuri aktiivsõe annuseid.

Kui südamehaiguseta täiskasvanu võttis sisse üle 25 mg digoksiini, oli tagajärjeks surm või progresseeruv mürgistus, mis reageeris ainult digoksiini siduvatele Fab antikeha fragmentidele (Digibind®). Kui 1...3-aastane ilma südamehaiguseta laps võttis sisse üle 10 mg digoksiini, oli Fab fragmentidega ravi mitterakendamisel alati tagajärjeks surm.

Hüpokaleemia tuleb korrigeerida. Kui digoksiini on võetud suures koguses, võib esineda hüperkaleemia, mida põhjustab kaaliumi vabanemine skeletilihastest. Enne kaaliumi manustamist digoksiini üleannustamise puhul peab olema teada seerumi kaaliumisisaldus.

Bradüarütmiaid võivad alluda atropiinile, kuid vajalik võib olla ajutine südame stimuleerimine. Ventrikulaarsed rütmihäired võivad alluda lidokaiinile või fenütoiinile.

Potentsiaalselt eluohtliku mürgistuse korral ei ole dialüüs digoksiini organismist eemaldamiseks eriti tõhus.

Teiste ravivõtete ebaõnnestumisel saavutati digoksiini, digitoksiini ja nendega seotud glükosiididest põhjustatud mürgistuste tüsistuste kiire taandumine digoksiinile spetsiifiliste (lamba) antikehade fragmentide (Fab) intravenoosel manustamisel. Digibind® on ainus spetsiifiline ravi digoksiinimürgistuse vastu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: sõrmkübaraglükosiidid, ATC-kood: C01AA05

Toimemehhanism

Digoksiinil on otsene südamelihase kontraktiilsust tugevdav toime. Antud toime on võrdeline väiksemas vahemikus annusega ja mõningane toime esineb isegi väga väikese annusega, isegi normaalse südamelihase puhul, kuigi sellisel juhul ei kaasne mingit füsioloogilist toimet. Digoksiini peamiseks toimeks on adensiini trifosfataasi spetsiifiline inhibeerimine ja seeläbi naatriumi-kaaliumi (Na^+-K^+) pumba aktiivsuse pärssimine. Ioonide transmembraanse jaotumise muutus põhjustab kaltsiumioonide sissevoolu muutuse ja suurendab seeläbi erutuse-kontraktsiooni mehhanismis kaltsiumi saadavust. Seetõttu võib digoksiini toime ulatus näida väikese rakuvälise kaaliumikontsentratsiooni korral märkimisväärselt suuremana ja hüperkaleemia korral vastupidi.

Digoksiin avaldab autonoomse närvisüsteemi rakkudes Na^+-K^+ vahetusmehhanismile samasugust olulist toimet, stimuleerides neid südametegevust kaudselt mõjutama. Eferentsete vagaalsete impulsside sagenemise tulemusel langeb sümpaatiline toonus ja väheneb impulsside juhtekiirus läbi kodade ning atrioventrikulaarse sõlme. Seega seisneb digoksiini peamine kasulik toime vatsakeste kokkutõmmete arvu vähendamises.

Kaudsed südamelihase kontraktiilsuse muutused on samuti põhjustatud veenide venitatavuse muutustest, mis on tingitud autonoomse närvisüsteemi muutustest ja otsesest venoosset stimulatsioonist. Otsese ja kaudse toime omavaheline suhe juhib kogu vereringe vastust, mis ei ole kõikidel isikutel ühesugune. Teatud supraventrikulaarsete rütmihäirete korral on tähtsaim neurogeenset teel aeglustunud AV ülejuhe.

Südamepuudulikkusega patsientidel esineva neurohormonaalse aktivatsiooni astet seostatakse kliinilise pildi halvenemise ja suurenenud surmariskiga. Digoksiin vähendab inotropsetest toimetest sõltumatult nii sümpaatilise närvisüsteemi kui ka reniini-angiotensiini süsteemi aktivatsiooni, soodustades seeläbi elulemist. Ei ole selge, kas see toimib otsese sümpaatilise närvisüsteemi toimete pärssimise või baroreflektorsete mehhanismide resensitiseerimise kaudu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub digoksiin maost ja peensoole proksimaalsest osast. Kui digoksiini võetakse pärast söögikorda, on imendumiskiirus aeglasem, kuid imendunud digoksiini hulk tavaliselt ei muutu. Samas, kui digoksiini võtta koos suure kiudainesisaldusega toiduga, võib suukaudselt manustatavast annusest imenduv osa väheneda.

Suukaudsel manustamisel algab toime 0,5...2 tunni jooksul ja jõuab maksimumini 2...6 tunni jooksul. Suukaudselt manustatud digoksiini tablettide biosaadavus on ligikaudu 63%.

Jaotumine

Digoksiini esialgne jaotumine tsentraalsest vedelikuruumist perifeersesse kestab üldiselt 6...8 tundi. Sellele järgneb seerumi digoksiinikontsentratsiooni järkjärguline vähenemine, mis sõltub digoksiini eritumisest organismist. Jaotusruumala on suur ($V_{d_{ss}} = 510$ liitrit tervetel vabatahtlikel), mis viitab digoksiini laialdasele seondumisele organismi kudedega. Suurimad digoksiinikontsentratsioonid on südames, maksas ja neerudes. Südames esinev kontsentratsioon on keskmiselt 30 korda suurem kui süsteemses ringluses mõõdetud kontsentratsioon. Kuigi digoksiinikontsentratsioon skeletilihases on tunduvalt väiksem, ei saa seda tähelepanuta jätta, sest skeletilihas moodustab 40% kogu kehakaalust. Plasmas ringleb väike osa digoksiinist ja sellest ligikaudu 25% on seondunud valkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Ravim eritub peamiselt muutumata kujul neerude kaudu. Digoksiin on P-glükoproteiini substraat. P-glükoproteiin võib enterotsüütide apikaalsel membraanil asuva väljavoolu valguna digoksiini imendumist piirata. Proksimaalsetes neerutorukestes leiduv P-glükoproteiin näib olevat oluline tegur digoksiini renaalses eritumises (vt lõik 4.5).

On näidatud, et digoksiini totaalne organismi kliirens on otseselt seotud neerutalitlusega. Seetõttu on protsent päevasest kaost kreatiniini kliirensi funktsioon, mida omakorda on võimalik hinnata stabiilse seerumi kreatiniinisalduse põhjal. Digoksiini totaalne ja renaalne kliirens terves kontrollvalimis on 193 ± 25 ml/min ja 152 ± 24 ml/min.

Väikesel osal inimestest muundatakse suukaudselt manustatud digoksiin seedetrakti koloniseerivate bakterite poolt laguühenditeks (DRP-d), mis ei toimi südamele. Antud isikutel võib 40% annusest erituda DRP-dena uriini kaudu. Kahe peamise metaboliidi dihidrodigoksiini ja digoksügeniini renaalne kliirens on vastavalt 79 ± 13 ml/min ja 100 ± 26 ml/min.

Samas eritub digoksiin enamikul juhtudel peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu.

Normaalse neerutalitlusega patsientidel on digoksiini terminaalne eritumise poolväärtusaeg 30...40 tundi. Neerupuudulikkusega patsientidel on see pikenenud. Anuuriaga patsientidel võib see olla ligikaudu 100 tundi.

Kuivõrd enamik ravimist ei ringle veres, vaid on seondunud pigem kudedega, ei ole tehisvereringe kasutamiseega võimalik digoksiini tõhusalt organismist eemaldada. Lisaks eemaldub hemodialüüsi esimese viie tunni jooksul organismist ainult ligikaudu 3% digoksiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Digoksiini võimaliku mutageense või kartsinogeense toime kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Glükoosmonohüdraat
Kartulitärklis
Talk
Kaltsiumstearaat
Vaseliinõli

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

25 tabletti blisterpakendis.
2 blisterpakendit (50 tabletti) kartongkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Läti
Tel.: +371 67083205
Faks: +371 67083505
e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBER

181397

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

06.06.2003/07.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014