

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Digoxin Nycomed 62,5 µg, tabletid

Digoxin Nycomed 0,25 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 62,5 µg või 0,25 mg (250 µg) digoksiini.

INN. *Digoxinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südamepuudulikkuse täiendav ravi. Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Küllastusannus. Suukaudne küllastusannus kiire digitaliseerimise korral on 0,5...1 mg, seejärel antakse kuni soovitud terapeutilise toime saabumiseni 0,25 mg iga 6 tunni järel. Suurim lubatud ööpäevane annus on 1,5 mg. Juhul kui patsient ei vaja nii kiiret digitaliseerimist, võib manustada 0,25 mg 1...2 korda ööpäevas. Püsikontsentratsioon plasmas saabub tavaliselt 7 päeva jooksul. Tavaline säilitusannus on 0,125...0,25 mg ööpäevas.

Maksapuudulikkus: Kuna digoksiin ei metaboliseeru maksas, ei ole annuse vähendamine maksapuudulikkusega patsientidel vajalik.

Eakad: Eakatel patsientidel on digoksiini ekskretsioon vähenenud ja nad võivad taluda digoksiini halvemini, seetõttu tuleks eakatel patsientidel kasutada väiksemaid annuseid ja ravi alustada aeglaselt. Digoksiini jaotusruumala ja eliminatsiooni poolestusaeg tõusevad vanusega, seetõttu ei pruugita saavutada stabiilset plasma kontsentratsiooni enne 2 nädalat. See näib olevat ka seoses kehamassi ja renaalse kliirensi vähenemisega.

Algannus tuleks arvutada arvestades patsiendi kehamassi ja säilitusannus arvestades kreatiniini kliirensit. Rutiinselt väga madalate annuste kasutamine kõigil eakatel on asjakohatu. Annused tuleks määrata igale patsiendile individuaalselt.

Neerupuudulikkus: Kuna digoksiini eritub neerude kaudu, siis tuleb neerupuudulikkuse korral annust vastavalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusele (GFR) vähendada (GFR 20...50 ml/min - 0,25 mg ööpäevas; GFR 10...20 ml/min - 0,125...0,25 mg ööpäevas; GFR < 10 ml/min - kuni 0,125 mg ööpäevas). Tuleb jälgida ka seerumi digoksiini kontsentratsiooni. Kui neerupuudulikkusega patsiendil esineb lisaks ka hüperkaleemia, võib tundlikkus digoksiini toime suhtes väheneda.

Lapsed: Enneaegsele vastündinule ja alla 14-päevasele imikule 50 µg/kg. Kuni 2-aastasele lapsele 80...100 µg/kg. 2...10-aastasele lapsele 50 µg/kg kohta.

Päevase säilitusannuse võib võtta ühekordse annusena kord ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes,
- ventrikulaarne tahhükardia,
- kaltsiumi intravenoosne manustamine (vt lõik 4.5).

Täielikuks vastunäidustuseks on obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia seisundid, Wolffi-Parkinsoni-White'i sündroom täiskasvanutel, AV-blokaad ja bradükardia. Hüpokalieemia, hüpomagneseemia, hüperkaltsieemia, müksödeemi, *cor pulmonale* ning muu etioloogiaga raskekujulise südamepuudulikkuse puhul peab digitaalsel ravi alustamisel ettevaatlikult. Vältida tuleb suuri ühekordseid annuseid.

Ravi tuleb lõpetada koheselt, kui ilmnevad minimaalsedki südameglükosiidide üledoseerimise tunnused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Digoksiinil on väga kitsas terapeutiline indeks. Digoksiini mürgistust esineb sageli ja selle põhjuseks võib olla nii plasmakontsentratsiooni tõus või tundlikkuse suurenemine digoksiini suhtes. Peaaegu iga südame või vereringe seisundi halvenemine võib tõsta tundlikkust digoksiini suhtes ja seetõttu tuleb digoksiini kasutada ettevaatlikkusega patsientidel, kellel esineb kardiovaskulaarne haigus. Tuleb jälgida digoksiini mürgistuse varajasi sümptomeid ja südame löögisagedust tuleks hoida rohkem kui 60 lööki minutis.

Ettevaatusabinõud

Digoksiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb:

- äge müokardi infarkt
- äge müokardiit
- amüloidne kardiomiopaatia
- atrioventrikulaarblokaad, samuti mittetäielik atrioventrikulaarblokaad, eriti Stokes-Adams'i hood
- krooniline konstriktiivne perikardiit
- häired elektrolüütide tasakaalus (hüpo- või hüperkaleemia, hüpomagneseemia)
- valepositiivsed ST-T segmendi muutused
- geriaatrilised patsiendid (vt lõik 4.2)
- raske neeruhaigus (vt lõik 4.2)
- hüpermetaboolsed seisundid
- hüpertensioon
- hüpotüreoidism ja müksödeem
- hüpoksia
- idiopaatiline hüpertroofne subaortalstenosis
- raske bradükardia
- raske südame puudulikkus
- raske kopsuhaigus
- siinussõlme haigus, kaasa arvatud siinussõlme nõrkuse sündroom
- enneaegsed ventrikulaarsed kontraktsioonid ja ventrikulaarne tahhükardia
- Wolffi-Parkinsoni-White'i sündroom

Ettevaatlik peab olema annuse valimisel, eriti kui patsienti on eelneva 10...14 ööpäeva jooksul südameglükosiididega juba ravitud ning ilmnevad üleannustamise tunnused.

Plaanilise kardioversiooni eelselt tuleks digoksiinravi lõpetada 24-48 tundi enne, kuna esineb eluohtlike rütmihäirete oht.

Digoksiini manustamisel raviannustes võib EKG-l esineda PR intervalli pikenemine ning ST segmendi depressioon.

Hüpertüreoidismi korral võib tekkida digoksiini suhteline resistentsus.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosigalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Südameglükosiidide toime on vereplasma elektrolüütidesisaldusest. Kui vereplasma kaaliumi- ja magneesiumisisaldus on väike, suureneb tundlikkus glükosiidide suhtes. Seetõttu tuleb vereplasma madala kaaliumisisalduse puhul pikaajalisel ravil südameglükosiidide ja diureetikumidega (tiasiidide, tiasiiditaoliste ja lingudiureetikumidega) manustada kaaliumisooli. Veelgi parem on kasutada kaaliumisäästvaid diureetikume. Kui vereplasma magneesiumisisaldus kaldub vähenema, mõjuvad kaaliumisäästvad diureetikumid ka magneesiumi säästvalt.

Amfoteritsiin B ravi korral suureneb digoksiinimürgistuse oht, sest amfoteritsiin põhjustab hüpokaleemiat.

Ka vereplasma kaltsiumisisalduse tõus suurendab tundlikkust südameglükosiidide suhtes, seetõttu on südameglükosiididega ravi puhul kaltsiumi manustamine veeni reeglina vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kinidiini manustamine vähendab digoksiini eritumist, mistõttu digoksiini kontsentratsioon vereplasmas suureneb.

Verapamiil takistab digoksiini eritumist neerude kaudu. See toime väheneb kombineeritud ravi ajal 5...6 nädala jooksul. Nii kinidiin kui verapamiil takistavad digoksiini tungimist kudedesse, mis põhjustab ravi algul vereplasmas digoksiini kontsentratsiooni järsu suurenemise. Hiljem jääb digoksiini kontsentratsioon tasemele, mis on ainult digoksiini kliirensist.

Kolestüramiin, kolestipool, magneesiumi sisaldavad lahtistid ning alumiiniumi, kaltsiumi, magneesiumi või vismutit sisaldavad antatsiidid vähendavad digoksiini imendumist ja seega ka viimase sisaldust vereplasmas.

Rifampitsiin ja sulfasalasiin vähendavad digoksiinisisaldust vereplasmas maksaensüümide induktsioonist tingitud biotransformatsiooni kiirenemise tõttu.

Prootonpumba inhibiitorite (nt lansoprasool, omeprasool) toimel suureneb digoksiini imendumine ja digoksiini mürgistuse oht tõuseb.

Antiemeetikumid (nt metoklopramiid, tsisapriid) vähendavad digoksiini imendumist ja väheneb digoksiini tase plasmas.

Difenoksülaad intensiivistab seedeelundkonna motoorikat suurendades seeläbi digoksiini imendumist ja tõstes digoksiini mürgistuse ohtu.

Amiodaroon inhibeerib p-glükoproteiini ja digoksiini kliirens väheneb. Selle tulemusel võib seerumi digoksiini kontsentratsioon ühe päevaga kuni 70% võrra tõusta. Esineb digoksiini mürgistuse oht.

Beta-blokaatorid pikendavad atrioventrikulaarse ülekande aega ja on võivad suurendada digoksiini biosaadavust. Selle tulemuseks võib olla atrioventrikulaarne blokaad ja digoksiini mürgistuse.

Simvastatiini toimel võib tõusta digoksiini plasma kontsentratsioon.

Umbes 10%-l patsientidest muutub digoksiin soolestikus inaktiivseteks metaboliitideks. Makroliid-antibiootikumid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin, tetratsükliin) inhibeerivad digoksiini sellist inaktiveerumist, mistõttu võib digoksiini manustamisel koos nende antibiootikumidega digoksiini imendumine suurendada ja tekkida mürgistus.

HIV-viiruse vastased ained (nt ritonaviir) vähendavad digoksiini renaalset kliirensit ja tõuseb digoksiini plasma kontsentratsioon ja digoksiini mürgistuse oht.

Itrakonasool inhibeerib digoksiini metabolismi ja kliirensit ja tõuseb risk digoksiini mürgistusele.

Antineoplastilised ained (nt vinkristiin, tsüklofosfamiid) vähendavad imednumist seedetraktist ja seega väheneb ka digoksiini toime.

Tsüklosporiin muudab digoksiini farmakokineetikat ja on oht digoksiini mürgistuseks. Paroksetiin tõstab digoksiini seerumi kontsentratsiooni ja tõuseb risk digoksiini mürgistusele. Antiepileptikumide topiramaadi toimel väheneb seerumi digoksiini tase; alprasolaam vähendab digoksiini renaalset kliirensit, mille tulemusel võib tekkida digoksiini mürgistus. Ka NSAID-d ja malaaria vastased ravimid vähendavad digoksiini renaalset kliirensit, mille tõttu tõuseb risk digoksiini mürgistuseks. Teadmata mehhanismi kaudu vähendab penitsillamiin digoksiini efektiivsust. Naistepuna (St. John's Wort) toimel väheneb samuti digoksiini kontsentratsioon efektiivsus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Digoksiin läbib platsentaarbarjääri. Ei ole tõestatud, et digoksiini kasutamisel raseduse ajal suureneks väärengute risk vastündinutel. Seega on vähe tõenäoline, et digoksiini kasutamine raseduse ajal terapeutilistes annustes omaks mingit teratogeenset toimet. Andmed on aga ebapiisavad, et riski täielikult välistada. Digoksiin eritub rinnapiima väikestes kogustes. Imetamise ajal võib digoksiini kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Digoksiin ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage (>1/10); Sage (>1/100 kuni <1/10; Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); Harv (>1/10 000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10 000).

Umbes 5...30%-l ravitavatest patsientidest esinevad kõrvaltoimed. Digoksiini kõrvaltoimed avalduvad enamasti üleannustamise sümptomitena või elektrolüütide (peamiselt kaalium, kaltsium ja magneesium) või happe-aluse (peamiselt hüpo-klooreemiline alkaloos) tasakaalu häiretena.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: günekomastiat on seostatud digoksiini pikaajalise raviga.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: apaatia, kergesti ärrituvus, luupainajad, psühhosid, kaasa arvatud hallutsinatsioonid ja deliirium. Sageli seostatakse neid toimeid digoksiini toksilise tasemega.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peavalu, entsefalopaatia, krambid, kolmiknärvivalu, peapööritus, väsimus, loidus, unetus, uimasus. Sageli seostatakse neid toimeid digoksiini toksilise tasemega.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: udune nägemine, halod eredate esemete ümber, häired värvide nägemisel (kollane nägemine), nägemisteravuse häired seoses silmalihaste halvatusena, pupilli suuruse muutus, retrobulbaarneuriiit, keskne nägemisväljatunemine. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on kõrgem toksilise digoksiini tasemega patsientidel.

Südame ja vaskulaarsed häired

Sage: peaaegu igat tüüpi arütmiaid võib esineda digitaalse mürgistuse korral. Ühe koldega või mitmekoldelised ventrikulaarsed enneaegsed kompleksid ja mitteparoksüsmaalne atrioventrikulaarne tahhükardia. Digoksiini mürgistusele on iseloomulik ka bigemiinne ja trigemiinne südame rütm.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, anoreksia – paljud neist toimetest on seotud digoksiini toksilise tasemega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: digoksiini on harva seostatud erütematoosse, nahapinnast kõrgema, sügeleva lööbega, makulopapulaarse lööbega ja Stevensi-Johnsoni sündroomiga.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: anoreksiat, väsimust ja peavalu on sageli seostatud digoksiini kõrgete kontsentratsioonidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Digitaalse üleannustamise kliiniline pilt on sarnane mürgistusega, mida võib esineda terapeutiliste või kõrgemate annuste puhul (vt lõik 4.8), välja arvatud üleannustamisel väga suurte annustega.

Digoksiini üleannustamise sümptomiteks võivad olla oksendamine, bradükardia, erineva astmega atrioventrikulaarsed blokaadid, kodade ja vatsakeste arütmiaid, hüperkaleemia ja vaimse seisundi häired. Mürgistuse raskus sõltub ka patsiendi tervislikust üldseisundist, vanusest ja kas eelnevalt on kasutatud igapäevases ravis digoksiini. Mürgistus võib olla akuutne või krooniline. Akuutse puhul on peamisteks sümptomiteks iiveldus ja oksendamine. Kroonilise mürgistuse puhul esinevad mitte-spetsiifilised sümptomid nagu halb enesetunne ja nõrkus, harvemini nägemishäired (silme ees tantsivad täpid nn. "lumehelbed"). Paljudel patsientidel on peamiseks digoksiini mürgistuse sümptomiks südame rütmihäired.

Tervetel, normaalse südamerütmiga patsientidel tekib eluohtlik mürgistus alla 5 mg manustamisel harva. Surmavat südameseiskumist põhjustav annus on tervel täiskasvanul tavaliselt rohkem kui 10 mg ja lastel rohkem kui 4 mg.

Ravi

Digoksiini üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja toetav.

Puhas Fab fragment on efektiivne digoksiini mürgistuse antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Digitaalse glükosiidid, ATC-kood: C01AA05

Digitaalse glükosiidide peamised toimed terapeutilistes annustes:

- Müokardi kontraktsiooni tugevuse ja kiiruse suurenemine (positiivne inotropne toime). See toime arvatakse olevat seotud naatriumi ja kaaliumi ionide liikumise pidurdumisega müokardi rakumembraanides liitudes adenosiin trifosfataasiga. Selle

tulemusel suurenb kaltsiumi juurdevool ja kaltsiumi ionide vabanemine müokardi rakkudesse, mis võimendab kontraktiilsete südame lihaskiudude aktiivsust.

- Juhte kiiruse vähenemine ja atrioventrikulaarsõlme efektiivse refraktoorse aja pikenemine on tingitud parasümpaatilise toonuse tõusust ja sümpaatilise toonuse langusest.

Digitaalise glükosiidid erinevad enamasti farmakokineetiliste omaduste poolest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsest annusest imendub umbes 70%. Terapeutiline plasma kontsentratsioon võib olla erinev sõltuvalt patsiendi individuaalsetest omadustest, kuid jääb tavaliselt vahemikku 0,5...2,00 nanogrammi/ml.

Jaotumine

Digoksiinil on lai jaotus ruumala ja jaotub laialdaselt kudedes, kaasa arvatud süda, aju, erütrotsüüdid ja skeleti lihased. Digoksiini kontsentratsioon müokardis on tunduvalt kõrgem kui plasmas. Umbes 20...30% seondub plasmavalkudega. Digoksiini on leitud tserebrospinaalvedelikus ja rinnapiimas, samuti läbib digoksiin platsentat. Digoksiini poolväärtusaeg on 1,5...2 päeva.

Biotransformatsioon ja eritumine

Digoksiin eritub peamiselt muutumatult uriiniga glomerulaar filtratsiooni ja tubulaar sekretsiooni teel; esineb ka tagasi imendumist. Täielikku metabolismi on esinenud vähestel patsientidel. Digoksiini eritumine on vastavuses glomerulaarfiltratsiooniga.

Dialüüsiga ei ole võimalik digoksiini kehast elimineerida ja vahetu transfusiooniga ja kardiopulmonaarse šundi kaudu on võimalik eemaldada ainult väike hulk.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teratoloogilised uuringud, mis viidi läbi rottidel ja jänestel, ei näidanud, et digoksiin võiks põhjustada kaasasündinud väärarenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Digoxin Nycomed 62,5 µg:
magneesiumstearaat,
želatiin,
talk,
laktoosmonohüdraat,
kartulitärklis,
värvainena indigotiin (E 132).

Digoxin Nycomed 0,25 mg:
magneesiumstearaat,
želatiin,
talk,
laktoosmonohüdraat,
kartulitärklis.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Digoxin Nycomed 62,5 µg 100 või 60 tabletti klaaspurgis.

Digoxin Nycomed 0,25 mg 50 või 60 tabletti klaaspurgis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS

Jaama 55B

Põlva 63308

Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Digoxin Nycomed 62,5 µg: 050894

Digoxin Nycomed 0,25 mg: 050994

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.03.1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015