

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Digoxin Evolan 0,25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller: Digoxin 0,25 mg

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml innehåller 100 mg etanol och 400 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Genomskinlig, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtinsufficiens. Förmaksflimmer och förmaksfladder. Paroxysmal supraventrikulär takykardi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen ska vara individuellt anpassad och beror framför allt på det terapeutiska svaret, men även av faktorer som njurfunktion, ålder och patientens vikt. Digoxin har ett snävt terapeutiskt intervall och koncentrationsbestämning rekommenderas.

Initialt rekommenderas en plasmakoncentration under 1,4 nmol/l, men känsligheten är individuell och underhållsdosen ska styras av den terapeutiska effekten. Mätning av plasmakoncentrationen ska göras tidigast sex timmar efter senaste dos.

Digitalisering kan utföras på olika sätt. I brådskande fall kan erforderlig mängd digoxin tillföras vid ett tillfälle eller under en kort tidsrymd (snabbdigitalisering). Detta utförs effektivast med Digoxin Evolan injektionsvätska, som ges långsamt intravenöst (0,1 mg/min) eventuellt efter spädning med fysiologisk koksaltlösning.

Digoxin Evolan injektionsvätska bör ej ges som tillsats till infusionslösningar.

Intramuskulär administrering bör undvikas på grund av obehag för patienten i form av smärta (nekros kan uppstå) samt långsammare och mera oberäkneligt insättande effekt.

I icke akuta situationer rekommenderas att patienten direkt ställs på underhållsdos (långsam digitalisering). Eftersträvd digitalisering (steady state) uppnås därigenom på 5-10 dygn.

Administrering av underhållsdos bör ske regelbundet.

Reducerad dos ges vid nedsatt njurfunktion. Sänkt dos kan vara motiverad även vid akut hjärtinfarkt, hypotyreos, hypokalemi, hyperkalcemi, till äldre patienter och till prematura barn.

Dosbehovet vid fetma är lägre än vad som predikteras av kroppsvikten.

Vuxna: Långsam digitalisering: Beräknad underhållsdos ges från början, 0,1-0,35 mg (0,4-1,4 ml) intravenöst (då peroral behandling ej kan genomföras) dagligen som engångsdos, eventuellt fördelat på 2 doseringstillfällen. Eftersträvd digitalisering (steady state) uppnås därvid på 5-10 dygn.

Snabbdigitalisering: Genomförs i akuta fall. Bör aldrig utföras utan uppsikt över patienten. En person som väger 70 kg (ej fetma) kan som riktvärde för snabbdigitalisering behöva 1 mg digoxin intravenöst. Därvid ges lämpligen initialt 0,5-0,75 mg intravenöst (2-3 ml). Om så erfordras ges ytterligare 0,25 mg (1 ml) intravenöst var 3:e timme tills tillfredsställande effekt har uppnåtts. Den sammanlagda dosen bör ej överstiga 1,5 mg intravenöst (6 ml). Efter första dygnet ställs patienten direkt på underhållsbehandling.

Barn: Injektionsvätskan kan användas till mindre barn, lämpligen efter spädning med fysiologisk koksaltlösning om dosvolymen understiger 0,5 ml.

Barnens förmåga att eliminera digoxin ändras särskilt under de sex första levnadsåren. Doseringen av digoxin till barn är omdiskuterad, men på goda grunder kan ett nyfött barn beräknas behöva ca 0,020 mg/kg kroppsvikt (0,08 ml/kg kroppsvikt) som intravenös snabbdigitaliseringsdos och ca 0,007 mg/kg kroppsvikt och dag (0,028 ml/kg kroppsvikt och dag) som intravenös underhållsdos. Till prematura barn bör dosen reduceras avsevärt jämfört med det fullgångna nyfödda barnets dos.

Ett 6-månaders barn kan beräknas behöva ca 0,030 mg/kg kroppsvikt (0,12 ml/kg kroppsvikt) som intravenös snabbdigitaliseringsdos och 0,010-0,020 mg/kg kroppsvikt och dag (0,040-0,080 ml/kg kroppsvikt och dag) som intravenös underhållsdos.

Dosbehovet av digoxin hos barn räknat per kg kroppsvikt sjunker långsamt efter det första levnadsåret och kan vid 2 års ålder beräknas motsvara den lägre gränsen hos 6-månaders-barnet. Därefter närmar sig kilodosen alltmer värdet för vuxna patienter med fullgod njurfunktion, d.v.s. 0,015 mg/kg kroppsvikt (0,06 ml/kg kroppsvikt) som intravenös snabbdigitaliseringsdos och 0,007 mg/kg kroppsvikt och dag (0,028 ml/kg kroppsvikt och dag) som peroral underhållsdos.

Underhållsbehandling till barn ges ofta var 12:e timme och bör följa 12 timmar efter angivna snabbdigitaliseringsdoser.

Övergångsdos: Vid omställning från annat hjärtglykosidpreparat till Digoxin Evolan kan patienten i allmänhet direkt ställas på beräknad underhållsdos. Undantag är vid omställning från digitoxinbehandling, där ett sådant förfaringsätt kan leda till temporär överdigitalisering. I stället rekommenderas initialt sänkt dos av Digoxin Evolan, t.ex. halva beräknade underhållsdosen under den första veckan efter utsättande av digitoxin.

4.3 Kontraindikationer

Höggradigt AV-block II-III. Sinusarrest. Uttalad bradykardi. Överkänslighet mot digoxin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Akut hjärtinfarkt samt hypotyreos. Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Fallots tetrad. Förhöjd känslighet föreligger vid hypokalemi, hyperkalcemi, hypomagnesemi och hypoxi.

Används med försiktighet vid pågående koronar ischemi, svår myokardit och allvarlig ventrikulär arytmi samt vid nedsatt njurfunktion (njursjukdom, äldre patienter, prematura nyfödda barn). Vid Wolf-Parkinson-White-syndrom ges digitalis endast efter expertbedömning.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med hämmare eller inducerare av transportproteinet P-glykoprotein eftersom plasmakoncentrationerna av digoxin kan öka respektive minska.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under medicinering med Digoxin Evolan på grund av risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Digoxin Evolan (se avsnitt 4.5).

Data från flera observationella studier har visat på att patienter med förmaksflimmer (utan hjärtsvikt) som behandlas med digoxin har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlats. För patienter med hjärtsvikt (med eller utan förmaksflimmer) kan det finnas en ökad risk för dödlighet men data är inte entydiga. Den ökade risken rör långtidsbehandling med digoxin. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken för ökad dödlighet.

Interferens med laborietester

Falskt förhöjda serumnivåer av digoxin vid CMIA-analys (chemiluminescent microparticle immunoassay) kan uppstå hos patienter som har behandlats med enzalutamid eller apalutamid, oberoende av om patienterna behandlas med digoxin. Vid tveksamma resultat bör man bekräfta digoxinnivåerna i serum med en alternativ analys utan känd interferens, för att undvika onödig utsättning eller minskning av digoxindosen (se avsnitt 4.5).

Etanol

Detta läkemedel innehåller 100 mg alkohol (etanol) per ml (20 vol% etanol). Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 2,5 ml öl eller 1 ml vin.

Mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Propylenglykol

Digoxin Evolan innehåller 400 mg propylenglykol per 1 ml motsvarande cirka 35 mg/kg/dygn för vuxna (med en vikt på 70 kg).

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas såsom etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos barn som är yngre än 5 år.

Även om propylenglykol inte har visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa kan det passera över till fostret och har påvisats i bröstmjolk. Därför ska propylenglykol ges till gravida eller ammande patienter efter en individuell bedömning.

Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, såsom akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Huvudparten av digoxins farmakokinetiska interaktioner beror på att digoxin transporteras av transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). P-gp är involverat i både absorption och njurutsöndring av digoxin. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av digoxin. Samtidig administrering av inducerare av P-gp kan i sin tur orsaka minskade plasmakoncentrationer av digoxin. Plasmakoncentrationen av digoxin bör kontrolleras och vid behov bör dosen justeras vid samtidig användning av P-gp hämmare eller inducerare.

Nedan följer exempel på substanser som har rapporterats interagera med digoxin. Observera att detta är exempel och inte en komplett lista.

Matsmältningsorgan och ämnesomsättning

Diabetesmedel: *Akarbos* (interaktionen gäller troligen endast vid peroral administrering av digoxin): Plasmakoncentration av digoxin kan minska och effekten därmed försämrats.

Mekanismen är sannolikt minskad absorption av digoxin. Om kombinationen inte kan undvikas, rekommenderas noggrann monitorering av plasmakoncentrationen av digoxin.

Tarmirriterande medel: *Sennosider; cassia senna*. Hypokalemi (till följd av långvarigt missbruk av laxantia) potentierar effekten av hjärtglykosider.

Motilitetsstimulerande och antiemetiska medel: Motilitetsstimulerande läkemedel, såsom *metoklopramid*, kan minska absorptionen av digoxin. Monitorera plasmakoncentrationen av digoxin och öka digoxindosen vid behov.

Mineralämnen: *Kalcium*: Additiv eller synergistisk kardiotoxicitet kan uppkomma hos patienter som behandlas med en kombination av digoxin och kalcium. Monitorera digoxinkoncentrationen och kalciumnivån noggrant och var uppmärksam på tecken på digoxinintoxikation.

Blod och blodbildande organ

Antikoagulantia: *Tikagrelor*: Exponeringen för digoxin kan öka i genomsnitt med ca 30 % vid samtidig behandling med tikagrelor, och hos vissa individer har ökningarna upp till 200 % observerats. Koncentrationsbestämning av digoxin rekommenderas vid samtidig behandling med tikagrelor, särskilt vid insättning eller vid dosjustering av tikagrelor.

Hjärta och kretslopp

Antiarytmika: *Amiodaron*: Koncentrationen av digoxin i plasma ökar (kan dubbleras). Såväl renalt som extrarenalt clearance av digoxin tycks minska. Risken för bradykardi och störd AV-överledning ökar. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan

inträffa lång tid efter utsättning av preparatet och kvarstår i flera månader efter utsättning av amiodaron. Ett fall av amiodaronutlöst torsade de pointes har publicerats där man misstänkt att digoxininteraktion spelat en roll. Monitorera digoxinkoncentrationen och sänk dosen så mycket som är nödvändigt, ofta ca 50 %. Även monitorering av EKG och hjärtfrekvens rekommenderas.

Dronedaron: Koncentrationen av digoxin kan öka väsentligt likaså risken för bradykardi vid samtidig behandling med dronedaron. Dosen digoxin bör därför halveras och plasmakoncentrationen av digoxin bör monitoreras noga. Uppmärksamhet på tecken på digoxintoxicitet och EKG-förändringar rekommenderas. **Propafenon:** När propafenon insättes på patienter behandlade med digoxin stiger plasmakoncentrationen av digoxin med upp till 50 % p.g.a. minskat digoxinclearance, vilket kan leda till digoxintoxicitet. Monitorera plasmakoncentrationen av digoxin noggrant och justera digoxindosen vid behov. **Kinidin:** Koncentrationen av digoxin i plasma ökar (kan dubblas) när kinidin insättes. Detta beror dels på minskad renal och biliär utsöndring, dels på minskad distributionsvolym. Interaktionen är dokumenterad i flera oberoende studier. Aktuella studier talar för att interaktionsmekanismen innefattar en hämning av P-gp. När kinidin insättes bör digoxindosen (som en tumregel) halveras och koncentrationen av digoxin i plasma kontrolleras oftare än vanligt.

Betablockerare: Samtidig användning av digoxin och betablockerare kan leda till kraftig bradykardi och/eller förlängning av den atrioventrikulära överledningstiden. **Karvedilol** har visats öka plasmakoncentrationen av digoxin.

Kaliumsparande diuretika: **Spironolakton:** Spironolakton hämmar den tubulära sekretionen av digoxin, vars koncentration i plasma därför stiger vid oförändrad dosering. Monitorera digoxinkoncentrationen noggrant och var observant på tecken på digoxinintoxikation. Justera digoxindosen vid behov. Observera att spironolakton dessutom kan ge upphov till falska värden vid digoxin-mätningar (lab-störning). **Eplerenon:** Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka något vid samtidig behandling med eplerenon och bör därför monitoreras.

Tiazid- och tiazidbesläktade diuretika: (*Bendroflumetiazid, hydroklortiazid, metolazon*) samt **loop-diuretika:** (*Furosemid, torasemid*): Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

Övriga diuretika: **Tolvaptan:** Exponeringen för digoxin kan öka något (med cirka 20 %) vid samtidig behandling med tolvaptan. Digoxinkoncentrationen bör därför monitoreras. **Kalciumantagonister:** **Verapamil:** Koncentrationen av digoxin i plasma kan öka med upp till 70 % vilket kan leda till toxiska effekter. Verapamil minskar framför allt biliärt clearance av digoxin. Vid kombinationsterapi bör digoxinhalten i plasma kontrolleras noggrant, alternativt ska kombinationen undvikas. **Diltiazem:** Plasmanivåerna av digoxin kan öka något och kombinationen kan ge ökad risk för AV-block. Regelbunden kontroll av digoxinivåerna rekommenderas, liksom regelbunden EKG-monitorering. **Lerkandipin:** Koncentrationen av digoxin i plasma kan öka något. Monitorera digoxinkoncentrationen och justera digoxindosen vid behov. Även för andra kalciumantagonister, såsom *felodipin* och *nifedipin*, har man sett viss ökning av plasmakoncentration.

Övriga medel vid hjärtsjukdomar: **Ranolazin:** Exponeringen för digoxin ökar med i genomsnitt 60 % vid samtidig administrering. Noggrann monitorering av plasmakoncentrationen av digoxin rekommenderas. Dosen digoxin kan behöva minskas.

Medel som påverkar serumlipidnivåerna: **Kolestyramin** (interaktionen gäller troligen endast vid peroral administrering av digoxin): Absorptionen av digoxin minskar vid samtidig administrering av kolestyramin, vilket kan leda till minskad effekt av digoxin. Samtidig användning bör undvikas. Digoxin bör ges minst 2 timmar innan eller 4-6 timmar efter intag av kolestyramin. Noggrann monitorering av plasmakoncentrationen av digoxin rekommenderas. Dosen digoxin kan behöva justeras.

Tyreoidhormoner

Känsligheten för digoxin varierar beroende på sköldkörtelns status. Reducerad digitaliseffekt är möjlig vid hypertyreos eller tyreotoxikos, medan förhöjd digitaliseffekt är möjlig vid hypotyreos. Mekanismen för detta är dock oklar. Eftersom tyreoidhormonerna *levotyroxin* och *liotyronin* påverkar sköldkörtelns status, kan dessa indirekt ha en påverkan på digitaliseffekten.

Antiinfektiva medel för systemiskt bruk

Antibakteriella aminoglykosider: **Gentamicin:** Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka markant, och därmed risken för toxiska effekter. Vid samtidig behandling rekommenderas noggrann monitorering av plasmakoncentrationen av digoxin. Digoxindosen kan behöva minskas.

Makrolider: Samtidig behandling med digoxin och makrolidantibiotika (såsom *klaritromycin*, *telitromycin*, *erytromycin*, *azitromycin* och *roxitromycin*) kan öka plasmanivåerna av digoxin. Om läkemedlen ges samtidigt bör digoxinkoncentrationen monitoreras noga.

Antimykotika: *Itrakonazol*: Fallrapporter visar att insättning av itraconazol till patienter behandlade med digoxin kan resultera i kraftigt förhöjda (ca 50 %) digoxinhalter i plasma med symtom på digoxinintoxikation. Mekanismen är minskat renalt clearance av digoxin, sannolikt via hämning av P-gp. Om samtidig behandling med de två medlen är nödvändig måste digoxinhalterna i plasma följas noggrant.

Medel mot mykobakterier: *Rifampicin*: Plasmakoncentrationen av digoxin kan minska (framförallt vid peroral behandling) då den orala biotillgängligheten av digoxin minskar med drygt 50 % vid samtidig behandling med rifampicin. Mekanismen innefattar sannolikt induktion av P-gp som orsakar en efflux av digoxin från enterocyterna. Noggrann monitorering av plasmakoncentrationen av digoxin rekommenderas. *Aminosalisylsyra*: Exponering för digoxin kan minska något (med ca 20 %) vid samtidig behandling med aminosalisylsyra. Plasmakoncentrationen av digoxin bör monitoreras och dosen justeras vid behov.

Virushämmande medel

HIV-läkemedel: *Ritonavir*: Serumnivåerna av digoxin kan öka markant vid samtidig administrering av ritonavir och ökad risk för digoxintoxicitet finns därmed. Mekanismen är minskat renalt clearance av digoxin, sannolikt via hämning av P-gp, som svarar för digoxins aktiva sekretion. Effekten på digoxin av ritonavir kan variera över tid och beror även på vilken annan proteashämmare ritonavir samadministreras med (se respektive produkts produktresumé). Den förhöjda digoxinnivån kan sjunka efter hand eftersom ritonavirs hämmande effekt på P-gp kan minska över tiden. Vid samtidig behandling rekommenderas noggrann monitorering av serumnivåerna av digoxin. *Darunavir*: Samtidig behandling kan öka digoxinexponeringen med digoxintoxicitet som följd. Vid samtidig behandling bör digoxindosen reduceras och noggrann monitorering av serumnivåerna rekommenderas.

Hepatit C-läkemedel: Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka vid samtidig behandling med direktverkande hepatit C-läkemedel. Monitorering av digoxinkoncentrationen rekommenderas därför vid användning av följande substanser: *daklatasvir*, *dasabuvir*, *ledipasvir*, *paritaprevir*, *simeprevir* och *telaprevir*.

Tumörer och rubbningar i immunsystemet

Cytostatika: *Lapatinib*: Exponeringen för oralt digoxin ökar med cirka 80 % vid samtidig administrering med lapatinib. Försiktighet bör iakttas, och om samtidig behandling anses nödvändig bör digoxindosen minskas och plasmakoncentrationen monitoreras noga.

Vandetanib: Interaktionen kan leda till en liten eller måttlig ökning av digoxinexponeringen (med cirka 20 %). Regelbunden kontroll av digoxinivåerna rekommenderas, liksom regelbunden EKG-monitorering. Exponeringen för digoxin kan minska hos patienter som behandlas med högdos-cytostatika såsom: *cyklofosamid*, *melfalan*, *metotrexat*, *cytarabin*, *vinkristin*, *doxorubicin* och *bleomycin*. Noggrann monitorering av digoxinkoncentrationen rekommenderas och dosen digoxin kan behöva höjas.

Immunsuppressiva medel: *Ciklosporin*: Ciklosporin minskar digoxins distributionsvolym och renala clearance med drygt 50 % med stigande plasmahalter som följd. Interaktionen har utlöst digoxinintoxikation. Vid kombinationsbehandling bör digoxinhalterna i plasma följas noggrant.

Fingolimod: Då både digoxin och fingolimod kan minska hjärtfrekvensen kan samtidig behandling leda till bradykardi. Kombinationen bör om möjligt undvikas. *Lenalidomid*: Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka något. Regelbunden monitorering av digoxinkoncentrationen rekommenderas vid samtidig behandling.

Rörelseapparaten

NSAID-preparat: *Indometacin*: Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka och därmed också risken för toxiska effekter. Monitorera plasmakoncentrationen av digoxin noggrant och var uppmärksam på digoxinrelaterade biverkningar. Digoxindosen kan behöva reduceras med cirka 50 % vid samtidig behandling med indometacin. Detta gäller i synnerhet vid behandling av nyfödda barn.

Nervsystemet

Johannesört: Serumnivåerna av digoxin kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzym och/eller P-gp. Naturläkemedel som innehåller johannesört bör inte kombineras med digoxin. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Om en patient redan tar johannesört skall digoxinnivåer kontrolleras, innan behandling med johannesört avslutas. Digoxinnivåerna kan öka efter avslutad behandling med johannesört. Digoxindosen kan därför behöva justeras. **Bensodiazepinderivat:** Ökade digoxinkoncentrationer i plasma har rapporterats för *alprazolam*, särskilt hos äldre patienter. Plasmakoncentrationsbestämning av digoxin rekommenderas, i synnerhet hos äldre. Var uppmärksam på tecken på digoxintoxicitet. **Panax ginseng** (ginseng) och *Eleutherococcus senticosus* (rysk rot eng. siberian ginseng): Ökade serumnivåer av digoxin har rapporterats vid samtidig behandling med ginsengvarianter. Mekanismen för detta är oklar. Ginsengvarianter kan ge upphov till falska värden vid digoxin-mätningar (lab-störning).

Malariamedel

Kinin: Kinin kan minska clearance av digoxin med upp till 50 %-ig ökning av plasmahalten som följd. Mekanismen innefattar hämrad biliär utsöndring av digoxin. Monitorera plasmakoncentrationen av digoxin och var uppmärksam på tecken till digoxinintoxikation. Digoxindosen kan behöva minskas. **Hydroxiklorokin:** Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka och monitorering rekommenderas därför.

Medel vid sjukdomar i andningsorgan

Ivakaftor: Plasmakoncentrationen av digoxin kan öka. Kombinationen bör användas med försiktighet och monitorering av digoxinkoncentration samt EKG rekommenderas.

Medel vid hyperkalemi

Natrium- respektive kalciumpolystyren sulfonat: Frekvensen hjärtbiverkningar (arrytmier) kan öka vid polystyren sulfonatutlöst hypokalemi.

Övriga substanser som kan påverka digoxin-nivåerna

Det finns flertal andra substanser som har visats påverka digoxinnivåerna, men den kliniska betydelsen av denna påverkan är inte klarlagd:

Serumnivåerna av digoxin kan minska vid samtidig administrering av följande substanser: *aliskiren*, *balsalazid*, *bisakodyl* (gäller troligen endast vid peroral administrering av digoxin), *fenytoin*, *salbutamol* och *sulfasalazin*.

Serumnivåerna av digoxin kan öka vid samtidig administrering av följande substanser: *amfotericin B*, *atorvastatin*, *darifenacin*, *diklofenak*, *dipyridamol*, *esmolol*, *ibuprofen*, *kanagliflozin*, *kaptopril*, *kobicistat*, *mirabegron*, *paroxetin*, *posakonazol*, *sitagliptin*, *sorafenib*, *telmisartan*, *tokofersolan* och *trimetoprim*.

Bestämning av digoxinkoncentrationen i serum genom CMIA-analys (chemiluminescent microparticle immunoassay) vid behandling med enzalutamid eller apalutamid, kan ge upphov till falskt förhöjda serumnivåer av digoxin. Resultaten ska bekräftas med en annan typ av analys (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Digoxin Evolan innehåller etanol, se avsnitt 4.4.

Läkemedlet innehåller också propylenglykol och ska ges till gravida efter individuell bedömning, se avsnitt 4.4.

Amning

Digoxin utsöndras i bröstmjölken men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Digoxin Evolan innehåller etanol, se avsnitt 4.4.

Läkemedlet innehåller också propylenglykol och ska ges till ammande patienter efter individuell bedömning, se avsnitt 4.4.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Digoxin kan ge biverkningar såsom trötthet (vanliga), förvirring och synrubbningar (mindre vanliga). Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

5-30 % av behandlade patienter kan förväntas få biverkningar. Digitalisbiverkningar uppstår framför allt som följd av överdosering eller vid rubbningar i elektrolytbalansen (framför allt kalium, kalcium och magnesium) och syra-basbalansen (observera särskilt hypokloremisk alkalos).

Biverkningarna presenteras nedan inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad (vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

Organsystem	Biverkningar
Hjärtat	
Vanliga	Arytmier; taky- och bradyarytmier samt överledningsrubbningar.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Konfusion.
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (dimsyn, gul-grönseende).
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar, illamående, diarré.
Allmänna symtom	
Vanliga	Anorexi, trötthet, huvudvärk.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Ingen känd frekvens	Gynekomasti.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Den toxiska effekten kan potentieras av samtidig behandling med tiaziddiuretika och av hyperkalcemi. Åldringar är speciellt känsliga. Toxisk dos och toxisk plasmakoncentration kan variera kraftigt. Hypokalemi och hypotyreos predisponerar för digitalisförgiftning. Förloppet är olikartat vid akut massiv respektive kronisk intoxikation och yngre hjärtfriska personer reagerar annorlunda än hjärtsjuka patienter.

Letal dos för vuxen 5-10 mg. 0,5-0,75 mg till 2-3-åringar gav lindrig, 0,75 mg till 10-månaders barn samt 0,75-1,75 mg till 2-åring gav måttlig intoxikation. 4 mg till 14-åring gav allvarlig intoxikation

(S-digoxin 23,5 nmol/l efter 3 timmar). 5 mg till vuxen gav allvarlig (S-digoxin 14,3 nmol/l) och 10-12,5 mg till 17-åring gav mycket allvarlig intoxikation (S-digoxin 36,0 nmol/l efter 3 timmar). Koncentrationer: <2,6 nmol/l lätt-ingen intoxikation. 2,6-4,0 nmol/l måttlig och >4,0 nmol/l vanligen allvarlig intoxikation. De individuella variationerna är dock stora. Observera att erfarenheterna av digitalisintoxikation till övervägande del härrör från oralt intag. Intravenös tillförsel innebär att ca 50 % mera digoxin blir biotillgängligt i förhållande till oral administrering av samma dos. Därtill kommer ett avsevärt snabbare tillslag vid intravenös tillförsel.

Symtom

Symtomdebut vid akut intoxikation efter några-flera timmar. Extrakardiella effekter: Illamående, kräkningar, huvudvärk, trötthet, förvirring, sänkt medvetandegrad, delirium, hallucinationer, kramper. Dimsyn, fotofobi, rubbat färgseende, koreatiska rörelser. Dysfagi och dystoni (kronisk förgiftning). Rubbad kaliumbalans: Hypokalemi (vid kronisk förgiftning), hyperkalemi (vid akut massiv förgiftning). Magnesiumbrist (speciellt vid kronisk förgiftning och diuretikabehandling). Arytmier: Flertalet kända arytmier torde kunna förekomma, ingen är patognomon. Hos barn och hjärtfriska främst bradyarytmier: SA-block och överledningsrubbningar (AV-block I-III). Det sjuka hjärtat reagerar främst med stegrad automatik: Sinustakykardi, prematura kammarslag, VES, ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer, nodala arytmier, A-V dissociation, förmakstakyarytmier (speciellt i kombination med AV-block). Hjärtsvikt, kardiogen chock. Allvarlig och ovanlig komplikation är tarmgangrän till följd av vasokonstriktion. Eventuellt trombocytopeni (kronisk förgiftning).

Behandling

Kontinuerlig EKG-övervakning, om möjligt bestämning av S-digoxin. Kontroll av elektrolyt- och syra-bas-status. Justering av kaliumnivån väsentlig. Vid hypokalemi tillförsel av kaliumklorid intravenöst via dropp tills normokalemi inträtt. Vid normokalemi tillföres ej kalium. Vid svår hyperkalemi eventuellt aktiv kaliumsänkande terapi (även dialys). Observera viss risk att ge kalcium.

Antidot: Digitalisantikroppar (för mer information hänvisas till Giftinformationscentralen).

Symtomatisk behandling av arytmier: Vid bradykardi och AV-block atropin 0,5-1 (-2) mg intravenöst till vuxen (barn 0,02 mg/kg) i upprepade doser, vid AV-block II-III dessutom pacemaker. Vid supraventrikulär takykardi metoprolol (alternativt atenolol). Vid ventrikulära extraslag och ventrikeltakykardi lidokain 50-100 mg intravenöst initialt, därefter 1-3 mg/minut via infusion (vuxendoser) alternativt fenytoin. Magnesiumsulfat kan prövas vid svåra kammrarytmier. Vid ventrikelflimmer defibrillering. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärtglykosid med medellång eliminationstid, ATC-kod C01AA05

Digoxin är en av glykosiderna i *Digitalis lanata* i ren kristallinsk form. Digoxin ökar hjärtats kontraktionskraft, vilket reducerar pulsen vid hjärtinsufficiens på grund av förbättrad cirkulation. Digoxin har också direkta kronotropa effekter och sänker hjärtfrekvensen bland annat genom vagusstimulering och förlängning av överledningstiden i AV-knutan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Med Digoxin Evolan injektionsvätska inträder verkan efter ca 10 minuter och full effekt uppnås efter 2-4 timmar. Terapeutisk plasmakoncentration hos vuxna är vanligen <1,4 nmol/l.

Bindningen till plasmaproteiner är låg (20-30 %).

Digoxin metaboliseras i liten utsträckning. Utsöndringen är starkt beroende av njurfunktionen. Vid fullgod njurfunktion är halveringstiden för elimination i genomsnitt ca 1,5 dygn. Flertalet äldre patienter har reducerad njurfunktion vilket förlänger halveringstiden. Dosering endast en gång per

dygn är därför ofta väl motiverad, men dosens storlek och kumulationsgraden måste beaktas i relation till njurutsöndringen av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol

Propylenglykol

Citronsyra, vattenfri

Dinatriumfosfatdihydrat

Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Se 4.2 Dosering och administreringssätt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller 10 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB

Box 120

182 12 Danderyd

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 1973

Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-23