

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Digoxin Evolan 0,13 mg tabletter
Digoxin Evolan 0,25 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: Digoxin 0,13 mg respektive 0,25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

0,13 mg: vit, rund, bikonvex, 7 mm diameter.
0,25 mg: vit, rund med skåra, märkt DX på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hjärtinsufficiens. Förmaksflimmer och – fladder. Paroxysmal supraventrikulär takykardi.

4.2 Dosering och administreringssätt

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.

Administrering av underhållsdos bör ske vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Digitalisering kan utföras på olika sätt. I brådskande fall kan erforderlig mängd digoxin tillföras vid ett tillfälle eller under en kort tidsrymd (snabbdigitalisering). Detta kan utföras med Digoxin Evolan tabletter, men utförs effektivast med Digoxin Evolan injektionsvätska.

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

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, 0,13-0,50 mg som tabletter, 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 1,5

mg peroralt som Digoxin Evolan tabletter. Därvid ges lämpligen initialt 0,75-1,0 mg peroralt. Om så erfordras ges ytterligare 0,5 mg peroralt var 6:e timme tills tillfredsställande effekt har uppnåtts. Den sammanlagda dosen bör ej överstiga 2 mg peroralt (8 tabletter 0,25 mg). Efter första dygnet ställs patienten direkt på underhållsbehandling.

Barn

Behandling av barn med Digoxin Evolan tabletter är inte aktuell förrän i 5-årsåldern.

Efter 2 års ålder närmar sig dosbehovet av digoxin räknat per kg kroppsvikt 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. För peroral underhållsbehandling till mindre barn ges lämpligen Lanoxin mixtur för barn 50 mikrog/ml (GlaxoSmithKline).

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 förfaringssätt 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

Högradigt 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).

Tabletterna innehåller laktos vilket gör att patienter som lider av något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ej ska använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 laboratorietester

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).

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, så som *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 dubblas). 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 insattes på patienter behandlade med digoxin stiger plasmakoncentrationen av digoxin med upp till 50 % pga 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 insattes. 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. *Lerkanidipin:* 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.

Tyreoideahormoner

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 tyreoideahormonerna *levotyroxin* och *liothyronin* 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 så som: *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 hämmad 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.

Amning

Digoxin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med digoxin är trötthet en vanligt förekommande biverkan. 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 (vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

Den toxiska effekten kan potentiäras av samtidig behandling med tiaziddiuretika och av hyperkalcemi. Äldringar är speciellt känsliga. Toxisk dos och toxisk plasmakoncentration kan variera kraftigt. Hypokalemi och hypotyreoos predisponerar för digitalisförgiftning. Förloppet är olikartat vid akut massiv respektive kronisk intoxication 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 intoxication. 4 mg till 14-åring gav allvarlig intoxication (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 intoxication (S-digoxin 36,0 nmol/l efter 3 timmar). Koncentrationer: <2,6 nmol/l lätt-ingen intoxication. 2,6-4,0 nmol/l måttlig och >4,0 nmol/l vanligen allvarlig intoxication. De individuella variationerna är dock stora.

Symtom

Symtomdebut vid akut intoxication 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 överledningsrubbnings (AV-block I-III). Det sjuka hjärtat reagerar främst med stegrad automatik: Sinustakykardi, prematura kammaslag, 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

Om befogat ventrikeltömning, kol i upprepade doser, eventuellt laxantia. Kontinuerlig EKG-övervakning, om möjligt bestämning av S-digoxin. Kontroll av elektrolyt- och syra-bas-status. Justering av kaliumnivå väsentlig. Vid hypokalemi tillförsel av kaliumklorid intravenöst via dropp tills normokalemi inträtt. Vid normokalemi tillförs 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 kammararytmier. 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 uppgifter

Den biologiska tillgängligheten av digoxin från Digoxin Evolan är optimal, d v s den aktiva substansen absorberas av kroppen lika bra som från en vattenlösning. Detta innebär i normalfallet att 2/3 av given dos absorberas.

Efter peroral tillförsel är latenstiden ½-1 timme med full effekt efter 5-7 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

Laktosmonohydrat
Potatisstärkelse
Cellulosa, mikrokristallin
Gelatin
Natriumstärkelseglykolat
Talk
Glycerol
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 0,13 mg:
100 st plastburk

Tabletter 0,25 mg:
100 st plastburk

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 0,13 mg: 9003

Tabletter 0,25 mg: 9004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

	<i>Första godkännandet</i>	<i>Senaste förnyelsen</i>
Tabletter 0,13 mg:	06 december 1974	01 juli 2010
Tabletter 0,25 mg:	06 december 1974	01 juli 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-23