

1. LEGEMIDLETS NAVN

Digoxin Orifarm 62,5 mikrogram tabletter
Digoxin Orifarm 250 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 62,5 mikrogram digoksin.
Hver tablett inneholder 250 mikrogram digoksin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett Digoxin Orifarm 62,5 mikrogram inneholder 45 mg laktose.
Hver tablett Digoxin Orifarm 250 mikrogram inneholder 50 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

62,5 mikrogram: Lyseblå, rund, flat tablett uten delestrek.
250 mikrogram: Hvit, rund, flat tablett uten delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Digoxin Orifarm er indisert for behandling av hjertesvikt, atrieflimmer og atrieflutter med rask ventrikelaksjon og andre supraventrikulære takykardier.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Metningsdose: 10 mikrogram/kg kroppsvekt gitt peroralt.

Vedlikeholdsdose: 125 mikrogram gitt peroralt én gang daglig. Vedlikeholdsdosen bør tilpasses i henhold til serumkonsentrasjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Toleranse overfor og utskillelse av digoksin er nedsatt hos eldre, og reduserte doser er derfor nødvendig hos denne pasientgruppen. Distribusjonsvolum og eliminasjonshalveringstid øker med alderen, det kan derfor ta inntil to uker før steady-state oppnås.

Metningsdose: Bør beregnes ut i fra kroppsvekt.

Vedlikeholdsdose: Bør baseres på aktuell kreatininclearance. Rutinemessig bruk av svært lave doser hos eldre frarådes, individuell vurdering av dosering anbefales.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Digoksin utskilles via nyrene og vedlikeholdsdosen bør derfor reduseres i henhold til grad av nedsatt nyrefunksjon. Serumkonsentrasjoner av digoksin bør overvåkes nøye. Hyperkalemi ved nedsatt nyrefunksjon kan føre til redusert følsomhet overfor digoksins effekt.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske doser er individuelle og aldersavhengige.

Metningsdose: Varierer fra initialdose på 8-12 mikrogram/kg kroppsvekt til total metningsdose på 20-35 mikrogram/kg kroppsvekt.

Vedlikeholdsdose: 5-12 mikrogram/kg kroppsvekt daglig fordelt på to doser.

Administrasjonsmåte

Digoxin Orifarm bør tas med rikelig med vann.

Digoxin Orifarm kan tygges eller knuses.

Digoxin Orifarm bør tas på samme tid hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ventrikkelflimmer.
- Intravenøs administrering av kalsium (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Digoxin Orifarm har et svært smalt terapeutisk vindu og digitalisering bør være i nøye overensstemmelse med doseringsveiledning.

Toksisitet ses hyppig og kan skyldes forhøyet serumkonsentrasjon eller økt følsomhet overfor digoksin. Digoxin Orifarm skal brukes med forsiktighet ved kardiovaskulære sykdommer, fordi svekkelse av hjertet eller sirkulasjon kan øke følsomheten overfor digoksin. Nøye overvåkning med hensyn til tidlige tegn på toksisitet er nødvendig. Hjerterefrekvensen skal generelt være > 60 slag/minutt.

Digoxin Orifarm skal brukes med forsiktighet ved:

- Akutt myokardinfarkt
- Akutt myokarditt
- Amyloid kardiomyopati
- AV-blokk, også ved ufullstendig AV-blokk, spesielt ved Adams-Stokes' syndrom
- Kronisk konstriktiv perikarditt
- Elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hypo- eller hyperkalsemi, hypomagnesemi)
- Falske positive ST-T-endringer
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Hypermetabolske tilstander
- Hypertensjon
- Hypotyroidisme og myksødem
- Hypoksi
- Idiopatisk hypertrofisk subaortastenose
- Alvorlig bradykardi
- Alvorlig hjertesvikt
- Alvorlig lungesykdom
- Sykdom i sinusknuten, inkludert sick sinus-syndrom
- Premature ventrikulære kontraksjoner og ventrikulær takykardi
- Wolff-Parkinson-Whites syndrom

På grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av digoksin bør samtidig bruk av digoksin og legemidler/naturlegemidler som inneholder johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) unngås.

Inneholder laktose:

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av digoksin og følgende legemiddel er kontraindisert:

Kalsium

Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3). Rask intravenøs administrering av kalsium kan gi alvorlige arytmier hos digitaliserte pasienter.

Mulig mekanisme: Additiv eller synergistisk kardial toksisitet.

Effekt: Arytmier og kardiovaskulær kollaps.

Samtidig bruk av digoksin og følgende legemidler kan øke effekten av digoksin:

Hjerte og sirkulasjon

Amiodaron

Mulig mekanisme: Amiodaron hemmer P-glykoprotein som fører til nedsatt clearance av digoksin.

Effekt: Økt serumdigoksin med inntil 70 % etter én dag med samtidig behandling. Økt risiko for digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Propafenon

Mulig mekanisme: Redusert digoksin-clearance og redusert distribusjon av digoksin.

Effekt: Økt serumkonsentrasjon av digoksin (30-100 %). Økt risiko for digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Diuretika (f.eks. loop-diuretika, tiazider og spironolakton)

Kalium- og magnesiumtap som skyldes bruk av diuretika øker følsomheten overfor digoksin.

Mulig mekanisme: Diuretika-indusert hypokalemi og hypomagnesemi øker hjerteglykosiders hemming av Na-K-ATPase.

Effekt: Økt risiko for digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør visse forholdsregler tas.

Betablokkere

Mulig mekanisme: Additiv forlengelse av atrioventrikulær overledningstid. Mulig økt biotilgjengelighet av digoksin.

Effekt: AV-blokk og mulig digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Kalsiumantagonister (f.eks. diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil)

Mulig mekanisme: Hemmer renal og/eller ekstrarenal digoksin-clearance.

Effekt: Økt serumkonsentrasjon av digoksin med inntil 50 %. Økt risiko for digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Antiinfektiva

Antibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin, tetracyklin)

Hos ca. 10 % av alle pasienter brytes en vesentlig del av peroralt digoksin ned til inaktive metabolitter av bakterier i tarmen. Samtidig bruk ovennevnte antibiotika hemmer omdannelse.

Mulig mekanisme: Hemmer bakteriell nedbryting av digoksin til inaktiv metabolitt i tarmen hos ca. 10 % av pasientene.

Effekt: Økt absorpsjon av digoksin og dermed økt risiko for digoksintoksitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Antivirale midler (ritonavir, sakinavir)

Mulig mekanisme: Ritonavir og sakinavir hemmer P-glukoprotein som fører til redusert metabolisme av digoksin i nyrene.

Effekt: Økt risiko for digoksintoksisitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Antifungale midler (itraconazol)

Mulig mekanisme: Hemmer metabolisme og clearance av digoksin.

Effekt: Økt risiko for digoksintoksisitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Cytostatika

Immunosuppressiver (ciklosporin)

Mulig mekanisme: Ciklosporin endrer digoksins farmakokinetikk.

Effekt: Økt risiko for digoksintoksisitet.

Ved samtidig bruk bør visse forholdsregler tas.

Muskel- og skjelettsystemet

NSAIDs (f.eks. indometacin, etodolak, lornoksikam)

Mulig mekanisme: Redusert clearance av digoksin i nyrene.

Effekt: Økt risiko for digoksintoksisitet.

Indometacin reduserer clearance av digoksin hos barn (åpen ductus arteriosus). Halvering av digoksindosen samt kontroll av serumkonsentrasjonen av digoksin anbefales.

Parasittologi

Midler mot malaria (f.eks. klorokin, kinidin, kinin)

Mulig mekanisme: Hemmer renal og ekstrarenal digoksinclearance.

Effekt: Økt serumkonsentrasjon av digoksin og økt risiko for digoksintoksisitet.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Samtidig bruk av digoksin og følgende legemidler kan redusere effekten av digoksin:

Fordøyelsesorganer og stoffskifte

Antiemetika (f.eks. metoklopramid)

Mulig mekanisme: Redusert absorpsjon av digoksin.

Effekt: Redusert serumkonsentrasjon av digoksin.

Akarbose (antidiabetikum)

Mulig mekanisme: Redusert absorpsjon av digoksin.

Effekt: Redusert serumkonsentrasjon av digoksin.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Hjerte og sirkulasjon

Kolestyramin

Mulig mekanisme: Redusert absorpsjon av digoksin.

Effekt: Redusert serumkonsentrasjon av digoksin.

Antiinfektiva

Tuberkulostatika (rifampicin, rifapentin)

Mulig mekanisme: Økt metabolisme av digoksin i lever.

Effekt: Redusert serumkonsentrasjon av digoksin.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Cytostatika

Midler mot kreft (vinkristin, cyklofosfamid, bleomycin)

Mulig mekanisme: Redusert absorpsjon av digoksin.

Effekt: Redusert effekt av digoksin.

Ved samtidig bruk bør dosen justeres.

Diverse

Johannesurt/prikkperikum

Johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) induserer legemiddelmetaboliserende enzymer og/eller P-glykoprotein, og ved samtidig bruk av prikkperikum kan serumkonsentrasjonen av digoksin bli redusert. Samtidig bruk av legemidler/naturlegemidler bør derfor unngås. Hvis pasienten allerede bruker johannesurt/prikkperikum skal digoksinkonsentrasjonen kontrolleres og johannesurt/prikkperikum seponeres. Digoksinkonsentrasjonen kan øke etter seponering av johannesurt/prikkperikum og digoksindosen bør eventuelt justeres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Digoxin Orifarm kan brukes under graviditet.

Amming

Digoxin Orifarm kan brukes under amming.

Digoksin skilles ut i morsmelk, men risiko for påvirkning av barnet som ammes er usannsynlig ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av digoksin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Digoxin Orifarm har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mellom 5-30 % av behandlede pasienter kan forventes å få bivirkninger.

Bivirkningene skyldes oftest overdosering eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen (spesielt kalium, kalsium og magnesium) og syre-base-balansen (spesielt hypokloremisk alkalose).

Bivirkninger ses hyppig og skal alltid føre til dosereduksjon, og om nødvendig etter noen dagers behandlingsavbrudd (se nedenfor). Forholdet mellom tilstrekkelig digoksinbehandling og overdosering er vanligvis kun 1:1,5 eller 1:2, det er noe overlapping mellom området for terapeutisk effekt og området hvor bivirkninger forekommer. Forekomst av ethvert uventet symptom under behandling med digoksin kan være tegn på begynnende intoksikasjon. De enkelte bivirkningene kan opptre isolert og forekommer ikke i bestemt rekkefølge, og noen, spesielt ekstrakardiale, kan mangle selv ved alvorlig overdosering. Dette ses spesielt hos små barn.

Tabell over bivirkninger

Følgende tabell viser bivirkninger rapportert fra kliniske studier og fra spontanrapportering.

Bivirkninger er angitt etter følgende frekvens: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni
Endokrine sykdommer		Gynekomasti (ved langvarig behandling)	
Psykiatriske lidelser		Apati, irritabilitet, mareritt, psykoser med delirium og hallusinasjoner ¹	

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, tretthet	Encefalopati, krampeanfallet, trigeminusneuralgi, svimmelhet, utilpasshet, søvnløshet, kraftløshet, sløvhet	
Øyesykdommer		Tåkesyn, lyskrans rundt lyse gjenstander, forstyrret fargesyn (gulfarging), endret synsskarphet ² , endret pupillestørrelse, retrobulbær nevritt eller skotom	
Hjertesykdommer	Arytmi, unifokale eller multifokale premature ventrikulære komplekser, ikke-paroksysmal atrioventrikulær takykardi, ekstrasystoler ³		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, abdominale smerter, diaré og manglende appetitt (ses ofte i forbindelse med toksiske serumkonsentrasjoner)		
Hud- og underhudssykdommer			Urtikaria, makulopapuløst utslett, Stevens-Johnsons syndrom

¹ Disse bivirkningene ses oftest ved toksiske serumkonsentrasjoner.

² Skyldes lammelse i øyemuskulatur.

³ Ved digoksintoksisitet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Med mindre overdoseringen er kraftig, kan ikke kliniske symptomer på overdosering skilles fra bivirkningene som forekommer ved terapeutiske eller høye doser (se pkt. 4.8). Overdosering kan føre til oppkast, bradykardi, varierende grad av AV-blokk, atriearytmi og ventrikulære arytmier, hyperkalemi og endret mental status. Forgiftningens alvorlighetsgrad avhenger av pasientens allmenntilstand, alder og bruk av digoksin før aktuell overdosering.

Forgiftningen kan være både akutt og kronisk. Ved akutte tilfeller dominerer symptomer som kvalme, oppkast og kardiotoxiskitet. Ved kronisk forgiftning opptrer uspesifikke symptomer som utilpasshet, svakhet og mer sjeldent synsforstyrrelser. Hos mange pasienter er hjertearytmi eneste tegn på overdosering.

Voksne pasienter med normal hjerterytme opplever sjeldent livstruende forgiftning etter akutt inntak av ≤ 5 mg digoksin. Fatale tilfeller med hjerrestans ses som regel ofte etter inntak av >10 mg digoksin hos friske voksne og >4 mg digoksin hos friske barn.

Behandling

Behandling av digoksinforgiftninger er symptomatisk og støttende.

Ved alvorlige forgiftninger med livstruende arytmi, hemodynamisk ustabilitet og hyperkalemi brukes spesifikt digoksinantistoff.

Antidot

Spesifikt digoksinantistoff.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Digitalisglykosider, ATC-kode: C01A A05

Digoksins to viktigste virkemåter:

- Myokardiets kontraksjonskraft og -hastighet øker (positiv inotrop effekt). Effekten skyldes at natrium- og kaliumioners bevegelse over cellemembranen hemmes, på grunn av digoksins kompleksdannelse med Na-K-ATPase. Denne hemmingen fører til økt kalsiumtilstrømming og økt frigjøring av frie kalsiumioner i cellene i hjertemuskelen, som potenserer aktiviteten i kontraktile muskelfibre i hjertet.
- Ledningshastighet reduseres og AV-knutens effektive refraktære periode forlenges. Effekten medieres indirekte via økt parasympatisk tonus og dermed nedsatt sympatisk tonus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ca. 70 % av en tablett dose absorberes.

Distribusjon

Digoksin har stort distribusjonsvolum og fordeles i hjertevev, hjerne, erytrocytter og skjelettmuskulatur. Konsentrasjonen av digoksin er vesentlig høyere i cellene i hjertemuskelen enn i plasma. Terapeutisk plasmakonsentrasjon er for de fleste i området 0,5 -2,0 nanogram/ml, men betraktelig interindividuell variasjon ses.

20-30 % er bundet til plasmaproteiner. Digoksin finnes i cerebrospinalvæske og morsmelk og passerer dessuten placenta.

Biotransformasjon

Hos ca. 10 % omdannes en vesentlig del av peroral dose til inaktive metabolitter i bakterier i magetarmkanalen.

Eliminasjon

Digoksin utskilles hovedsakelig uendret i urin. Eliminering ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Reabsorpsjon forekommer også. Eliminering er proporsjonal med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR). Elimineringshalveringstid er 1,5-2 døgn.

Digoksin elimineres ikke ved dialyse, kun begrensede mengder fjernes fra kroppen ved utskiftningstransfusjon og ved kardiopulmonal bypass.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratologiske studier hos rotte og kanin har ikke påvist at digoksin forårsaker medfødte misdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer:

62,5 mikrogram tabletter:

Magnesiumstearat

Gelatin

Talkum

Laktosemonohydrat

Potetstivelse

Indigotin aluminiumpigment (13 % Indigotin E 132)

250 mikrogram tabletter:

Magnesiumstearat

Gelatin

Talkum

Laktosemonohydrat

Potetstivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske - brunt glass (type III) med skruelukk.

Digoxin Orifarm 62,5 mikrogram er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 100 tabletter.

Digoxin Orifarm 250 mikrogram er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

62,5 mikrogram tabletter: 12-9042

250 mikrogram tabletter: 12-9043

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

24.09.2021