

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CORLAN<sup>®</sup> 0.25 mg таблети/ **Корлан** 0.25 mg таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 0,25 mg дигоксин.

Експципиенсите можете да ги видите во поглавие 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Акутна и хронична срцева слабост.

Суправентрикуларни аритмии (атријална фибрилација, атријална ундулација, пароксизмална суправентрикуларна тахикардија).

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Препорачаните дози се просечни вредности; секоја доза треба да се прилагоди според индивидуалната осетливост на пациентот и неговата состојба. Ова значи дека дозата на дигоксин треба внимателно да се прилагоди на потребите на секој пациент поединечно. На почетокот на терапијата се дава ударна доза за да се дигитализира пациентот, а потоа се продолжува со третман на одржување.

#### Возрасни

Брза дигитализација се спроведува само кај пациенти кои не примале дигиталис гликозиди во текот на претходните две недели. За брза перорална дигитализација се дава почетна доза од 0,5 -0,75 mg, а дополнителни дози од 0,25 mg се даваат секои 6-8 часа ако е потребно и ако пациентот ги поднесува, се додека саканиот ефект не стане клинички евидентен. Просечната доза за време на почетниот 24-часовен период изнесува 1 – 1.5 mg.

Бавна дигитализација се постигнува со перорални дози од 0,125-0,5 mg дневно.

Кај пациенти со нормална функција на бубрезите “steady state” концентрации во плазмата се постигнуваат за околу 7 дена.

Вообичаена доза на одржување е 0,25 mg на ден.

#### Деца

Перорална ударна доза:

Возрасна група	mg/kg/ден
предвреме родени бебиња и новороденчиња	0,02-0,035
1 месец – 2 години	0,035-0,06
2 – 5 години	0,03-0,04
5 – 10 години	0,02 – 0,035
> 10 години	0,01-0,015

Пероралните ударни дози се даваат поделени во 3 или 4 дози, во интервали од 6 до 8 часа.

Дозата на одржување е 25-35 % од пероралната ударна доза (кај предвреме родените бебиња 20 – 30 %).

Таблетите се погодни за деца постари од 2 години.



### Дозирање кај пациенти со оштетена бубрежна функција

Кај пациенти со оштетена функција на бубрезите дозата треба да се прилагоди во зависност од сериозноста на оштетувањето и треба внимателно да се титрира. Во зависност од клиренсот на креатининот (нивото на креатининот во серумот), дозата треба соодветно да се намали или да се пролонгира интервалот на дозирањето, како што е прикажано на табелата подолу.

Ниво на креатинин во серумот	Клиренс на креатининот	Доза
<1,2 mg/100 ml (106 µmol/l)	>70 ml/100 мин	вообичаена доза
<2,0 mg/100 ml (176 µmol/l)	>45 ml/100 мин	1/2 од дозата
<3,0 mg/100 ml (264 µmol/l)	>30 ml/100 мин	1/3 од дозата
>3,0 mg/100 ml (264 µmol/l)	<30 ml/100 мин	1/4 од дозата

### 4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на дигоксин, на некој од ексципиентите или на други срцеви гликозиди
- Аритмија предизвикана од интоксикација со срцеви гликозиди
- Вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација
- Хиперкалциемија
- Хипокалиемија
- Хипертрофична опструктивна кардиомиопатија
- Нарушена AV спроводливост (AV блок од II и III степен)
- Анеуризма на торакалната аорта
- Идиопатска хипертрофична субвалвуларна стеноза на аорта
- WPW синдром, особено со атријална фибрилација
- Синдром на каротиден синус
- Синдром на болен синус
- Акутен миокардитис
- Акутен инфаркт на миокардот

### 4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост

Терапевтскиот опсег на дигоксин е релативно тесен. Повеќето возрасни пациенти се адекватно дигитализирани (без знаци на токсичност) со нивоа на дигоксин во серумот кои се движат меѓу 0,8 и 2,0 ng/ml. Примероци на крв за одредување на концентрацијата на лекот во серумот треба да се земаат најдоцна 6 до 8 часа по земањето на дозата, без оглед на начинот на примена и формата на лекот.

Кај пациентите кои редовно примаат дигоксин, концентрациите на дигоксин во серумот и реналната функција треба редовно да се контролираат.

Кај пациентите кои примаат дигоксин треба редовно да се проверуваат електролитите во серумот (особено калиумот, калциумот и магнезиумот).

Треба да се следи работата на срцето (периодични ЕКГ-а), како и функцијата на бубрезите и на црниот дроб.

Дигоксинот треба претпазливо да се дава на пациенти со оштетена ренална функција (видете поглавие 4.2). Пред да се менува дозата, потребно е да се изврши внимателна клиничка проценка на пациентот.

Потребна е претпазливост кога дигоксинот се дава на пациенти со електролитен дисбаланс.

Дигоксинот треба, исто така, да се применува со претпазливост кај пациенти со бавен или неправилен ритам на срцето, со кор пулмонале и пред кардиоверзија.

На пациентите со хипотироидизам треба да им се даваат помали дози, додека на пациентите со хипертироидизам им се потребни поголеми дози од лекот, во зависност од нивото на хормонот во серумот.

Кај повозрасни и кај хипоксични пациенти е исто така потребна претпазливост поради зголемената осетливост на дигиталис гликозиди, зголемената зачестеност на несакани дејства и честите епизоди на интоксикација.

Давањето на дигоксин на пациенти кои се на дијализа може да доведе до намалување на нивоата на калиум и магнезиум во серумот и да го зголеми ризикот од појава на аритмија предизвикана од дигоксин.

Хипокалиемијата и азотемијата можат да предизвикаат лажни симптоми на предозирање со дигиталис.



Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, недостиг на Lapp-лактаза или нарушена апсорпција на гликоза/галактоза не треба да го земаат овој лек.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракциите на дигоксинот со други лекови можат да произлезат од ефектите на другите лекови врз неговата ренална екскреција, неговото врзување во ткивата, врзување за протеините во плазмата, неговата дистрибуција во организмот, итн. Најдобро е да се земе во предвид можноста од појава на интеракции секогаш кога се размислува за воведување на било која дополнителна истовремена терапија, а секогаш кога постои било какво сомневање, се препорачува проверка на концентрацијата на дигоксин во серумот.

Истовремената примена на дигоксин со диуретици (хидрохлоротијазид, спиронолактон, амилорид и фуросемид) може значително да ги намали крвниот притисок и минутниот волумен, да го зголеми вкупниот периферен васкуларен отпор и да доведе до аритмија.

Производите кои содржат калциум и катехоламините имаат синергистичко дејство со кардиотониците и можат да предизвикаат аритмии. Производите со рауволфија и гванетидин предизвикуваат минливо зголемување на нивоата на катехоламините, што исто така може да предизвика аритмии.

Хиперкалиемијата, независно од причината за нејзината појава, доведува до предиспозиција кон токсичност на дигоксинот. Хипоклациемијата ги намалува ефектите на дигиталис гликозидите.

Бета-блокаторите или резерпинот, кога се даваат истовремено со дигиталис, можат да ја потенцираат брадикардијата.

Хипокалиемијата предизвикана од диуретици, кортикостероиди и амфотерицин може да го зголеми ризикот од појава на токсичност на дигиталис.

Антиаритмиците (кинидин и кинин) можат да ги намалат клиренсот на креатининот и волуменот на дистрибуција на дигоксинот.

Прокаинамидот се покажал како ефикасен кај вентрикуларни аритмии предизвикани од дигиталис гликозиди.

Кинидинот, блокаторите на калциумските канали (верапамил, дилтиазем), каптоприлот, гентамицинот, карведилолот, амјодаронот и спиронолактонот ги зголемуваат концентрациите на дигоксин во плазмата, а амјодаронот, дилтиаземот и верапамилот можат да ја забават спроводливоста на атриовентрикуларниот импулс.

Антацидите, холестираминот и активниот јаглен ја намалуваат интестиналната апсорпција на дигиталис гликозидите, па затоа истите треба да се земаат најмалку два часа пред или по земањето на дигиталис гликозидот.

Фенитоинот, фенобарбиталот, рифампицинот и другите индуктори на хепаталните ензими можат да го интензивираат метаболизмот на дигиталис гликозидите и да го намалат нивното ниво во плазмата, со што се намалува и нивниот терапевтски ефект.

Вазодилаторите (лосартан, празосин и дихидралазин) можат да ја намалат концентрацијата на дигоксин.

Нивоата на дигоксин во серумот може да се зголемат при истовремено давање на макролидни антибиотици (на пр. кларитромицин), тетрациклини и пропафенон.

Истовремената примена на соли на калиум и дигоксин може да доведе до хиперкалиемија.

#### 4.6 Бременост и доење

Дигоксинот треба да се избегнува за време на бременост и доење поради можните несакани дејства кај фетусот или новороденчето; тој треба да се даде дури откако ќе се направи внимателна проценка на придобивките и потенцијалниот ризик од неговата употреба.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Кај пациентите кои примаат дигоксин е забележана појава на зашметеност и заматен вид. Пред да се решат да возат или да ракуваат со машини, пациентите треба да се уверат дека кај нив не се јавуваат овие несакани дејства.



#### 4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства на дигоксинот воглавно се должат на тесната граница меѓу терапевтските и токсичните дози. Така, некои од несаканите дејства можат да бидат и симптоми на предозирање.

Според зачестеноста, несаканите дејства се класифицирани на следниот начин: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10000$ ), непозната зачестеност (не може да се процени од податоците кои се достапни).

##### Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести: еозинофилија

Многу ретки: тромбоцитопенија

##### Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу ретки: анорексија

Непознати: губење на апетитот, намалување на телесната тежина

##### Психијатриски нарушувања

Помалку чести: депресија

Многу ретки: конфузност, апатија

##### Нарушувања на нервниот систем

Чести: зашеметеност, главоболка, сонливост

##### Нарушувања кај очите

Чести: нарушувања на видот (заматен вид или жолта обоеност на сликата, слика на која предметите имаат околу нив обоен ореол)

##### Нарушувања на работата на срцето

Чести: нарушена спроводливост, синусна брадикардија

Многу ретки: суправентрикуларна тахиаритмија (со блок), атријална тахикардија, вентрикуларна тахикардија, нодална тахикардија, предвремени вентрикуларни контракции (екстрасистоли)

Непозната зачестеност: вентрикуларна фибрилација, синоатријален блок, АВ блок

##### Гастроинтестинални нарушувања

Чести: гадење, повраќање, дијареа

Непозната зачестеност: абдоминална болка

##### Нарушувања кај кожата и поткожното ткиво

Чести: алергиски реакции на кожата (кожен исип, уртикарија со јадеж)

##### Нарушувања кај бубрезите и уринарниот систем

Непозната зачестеност: оштетување на реналната функција

##### Нарушувања кај репродуктивниот систем и кај дојките

Чести: гинекомастија

##### Други нарушувања и реакции на местото на давање на лекот

Многу ретки: слабост

##### Испитувања:

Многу ретки: депресија на ST-сегментот

Непозната зачестеност: скусен QT-интервал

Овие промени можат да го маскираат или да доведат со исхемично срцево заболување или инфаркт на миокардот.



Handwritten signature and the number 4.

#### 4.9 Предозирање

Границата меѓу терапевтските и токсичните дози е тесна. Кај пациентите со концентрации на дигоксин во плазмата поголеми од 2 ng/ml, симптомите на токсичност се почести.

Фактори на ризик од предозирање со дигоксин: хипокалиемија, хипомагнезимија, хиперкалцемија, алкалоза, хипоксија, коронарна артериска инсуфициенција, миокардитис, кор пулмонале, понапредната возраст, намалена тежина на скелтните мускули, хипотироидизам и ренална инсуфициенција.

##### Симптоми

Токсичноста на дигиталис се манифестира со голем број симптоми; најзначајни се симптомите кои се јавуваат кај срцето: влошување на состојбата кај срцевата слабост и речиси секоја аритмија, најчесто екстрасистоли (од бигеминален и тригеминален тип). Може да дојде до појава на брадикардија, AV-дисоцијација, брз јазолен ритам, атријална тахикардија со блок, вентрикуларен флатер и фибрилација, суправентрикуларна тахикардија и асистола. Меѓу другите симптоми, можат да се појават и гадење и повраќање, болки во стомакот, дијареа или опстипација, главоболка, несоница, зашеметеност, вртоглавица и нарушувања на видот. Сериозноста на труењето со дигиталис зависи од количеството на дигоксин кое го примил пациентот, како и од концентрациите на калиум во ткивата и интраклеточните концентрации на калиум.

При акутно предозирање може да дојде до хиперкалиемија, а при хронично до хипокалиемија.

Акутно предозирање почесто се јавува кај деца отколку кај возрасни.

##### Третман на предозирање

Во раните фази на акутното предозирање (4 часа по примањето на прекумерната доза) треба да се испразни желудникот преку индуцирање на емеза или гастрична лаважа; може да се даде активен јаглен.

На хипокалиемичните пациенти треба да им се дадат соли на калиум (доколку нема срцев блок), треба да се корегира секое друго нарушување на електролитната рамнотежа и, ако е потребно, треба да се даде антиаритмик.

Терапијата со дигоксин треба да се прекине додека траат симптомите на токсичност на дигоксин. Во случај на предозирање со дигоксин кое е опасно по живот, индицирано е интравенозно давање на дигоксин-специфични антитела (Fab-антитела).

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

#### 5.1 Фармакодинамски својства

Дигоксинот е кардиотоничен гликозид. Тој има позитивно инотропно дејство врз миокардиумот, со тоа што ја зголемува јачината и брзината на контракциите. Овој ефект е резултат на инхибицијата на преминувањето на јоните на натриум и калиум низ клеточните мембрани во миокардот, која пак се должи на формирањето на комплекси со аденозин трифосфатазата. Ова го зголемува приливот на калциумовите јони, како и ослободувањето на слободни јони на калциум во внатрешноста на клетките на миокардот, со што се зголемува активноста на контрактилните мускулни влакна на миокардот.

Дигоксинот исто така ја намалува брзината на спроведувањето на импулсите низ спроводниот систем на срцето и го пролонгира ефективниот рефрактерен период на AV јазол (негативно дромотропно дејство). Понатаму, го забавува срцевиот ритам (негативно хронотропно дејство) и ја зголемува ексцитабилноста на миокардот (позитивен батмотропен ефект).

Дигоксинот покажува и умерено диуретичко дејство.

#### 5.2 Фармакокинетски својства

По перорално давање, дигоксинот брзо се апсорбира од горниот гастроинтестинален тракт. Кога таблетите дигоксин се земаат по јадење, апсорпцијата е забавена, но обично не е намалена. Биорасположивоста на лекот земен во облик на таблети е 60-80 %. Кај некои пациенти перорално дадениот дигоксин се претвора во неактивен продукт на редукција (на пр. дихидродигоксин) под дејство на цревните бактерии. Достапните податоци сугерираат дека кај еден од десет пациенти третирани со таблети дигоксин ќе дојде до разградување на 40 % од примената доза.

Максимални концентрации на дигоксин во серумот се постигнуваат за 1-2 часа. По давањето на лекот, забележана е фаза на дистрибуција во ткивата од 6 до 8 часа. Клиничките искуства



15

покажуваат дека првичните високи концентрации во серумот не ја одразуваат концентрацијата на дигоксин на неговото место на дејствување, но дека со подолготрајна примена, пост-дистрибуциските “steady-state” концентрации во серумот се усогласуваат со концентрациите во ткивата и се во корелација со фармаколошкиот ефект. Просечна терапевтска концентрација во плазмата е 1,5 ng/ml (0,5-2,0 ng/ml).

Дигоксинот постигнува високи концентрации во ткивата и поради тоа има голем привиден волумен на дистрибуција, односно околу 5 l/kg. Дигоксинот преминува и низ хематоенцефалната бариера и низ плацентата. Приближно 20-25 % од дигоксинот во плазмата е врзан за протеините.

5-10 % од дигоксинот се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити. 70-80 % од дозата се излучува како непроменет лек во урината (гломеруларна филтрација), а остатокот се излучува преку фецесот. Ренелната екскреција на дигоксинот е пропорционална на брзината на гломеруларната филтрација. Кај здрави доброволци со нормална ренална функција, дигоксинот има полувреме на елиминација од 1,5-2-0 дена. Полувремето на елиминацијата кај ануричните пациенти е пролонгирано до 3,5-5 дена.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Нема други претклинички податоци кои би биле важни за лекарот кој го препишува лекот, освен оние кои се веќе наведени во другите поглавија на овој Збирен извештај за особините на лекот.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

лактоза, повидон, микрокристална целулоза, натриум скроб гликолат, колоиден безводен силициум диоксид, магнезиум стеарат.

### **6.2 Инкомпатибилности**

Не е применливо

### **6.3 Рок на траење**

60 месеци

### **6.4 Начин на чување**

Лекот треба да се чува на температура до 25°C.

### **6.5 Природа и состав на пакувањето**

Блистери од PVC/Al; 2 блистера со по 10 таблети во секој блистер

### **6.6 Упатство за употреба/ракување**

Нема посебни инструкции за употреба/ракување.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о. Прилаз баруна Филиповиќа 25, 10 000 Загреб, Хрватска

ПЛИВА Д.О.О.Е.Л-СКОПЈЕ Никола Парапунов бб, СКОПЈЕ-МАКЕДОНИЈА

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА КОРЕКЦИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јуни, 2011 г.

