

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

DILACOR® 0.25 mg
Digoxin
Таблети

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

DILACOR® 0.25 mg таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 0.25 mg дигоксин.

За комплетната листа на експитиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Дигоксин е индициран за терапија на конгестивна срцева слабост.

Дигоксин може да се користи за терапија на поедини суправентрикуларни дисритмии, посебно атријална фибрилација.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Сугерираните дози имаат намена само како иницијална насока и дозата на дигоксин за секој пациент треба индивидуално да се прилагоди, во согласност со возраста, мускулната маса и бубрежната функција.

• *Возрасни и деца над 10 години*

Брзо орално оптеретување:

0.75 до 1.5 mg како поединечна доза. Кога итноста е помала, или е ризикот поголем, како кај постарите, оралната доза на оптеретување треба да се даде во поделени дози во интервали од 6 часа, со приближно половина од вкупната доза дадена како прва доза.

Споро орално оптеретување:

Дози од 0.25 до 0.75 mg на ден во тек на една недела, после што следи соодветна доза на одржување. Клиничкиот одговор би требало да се манифестира во текот на првата недела.

НАПОМЕНА:

Изборот спорото и брзото оптеретување зависи од клиничката слика на пациентот и итноста на состојбата.

Одржување:

Дозата на одржување треба да се базира на процената на процентот на максималното депо на лекот во организмот кој се елиминира секој ден. Следната формула има широка клиничка примена:

Доза на одржување = максимално депо во организмот $\times$ $\frac{1}{\text{дневен губиток}}$

Каде што: Максимално депо во организмот = доза на оптеретување;

Дневен губиток (во %) = $14 + \text{клиренс на креатинин (C}_{cr})/5$



C_{cr} е клиренс на креатинин коригиран на 70 kg телесна маса или површина на телото од 1.73 m². Ако е достапна само концентрацијата на креатинин во серум (S_{cr}), C_{cr} (коригиран на 70 kg телесна маса) кај мажите може да се процени како:

$$C_{cr} = (140 - \text{години на старост}) / S_{cr} \text{ (во mg/100 ml)}$$

НАПОМЕНА: Вредностите на серумски креатинин добиени во mikromol/l може да се претворат во mg/100 ml (mg%) на следниот начин:

$$S_{cr} \text{ (mg/100 ml)} = (S_{cr} \text{ mikromol/l}) \times 113.12 / 10000 = S_{cr} \text{ (mikromol/l)} / 88.4$$

Каде што 113.12 е молекулската маса на креатининот.

За жените, овој резултат треба да се помножи со 0.85.

Важна напомена: овие формули не може да се користат за пресметување на клиренсот на креатинин кај деца помлади од 10 години.

Во праксата ова значи дека повеќето пациенти со срцева инсуфициенција ќе бидат одржувани на 0.125 до 0.25 mg дигоксин на ден; кај пациентите кои покажуваат зголемена осетливост на несаканите дејства на дигоксин, може да биде соодветна дневна доза на дигоксин од 0.0625 mg. Обратно, кај некои пациенти може да биде потребна повисока доза.

- **Деца до 10 години** (во колку срцеви гликозиди не се давани во претходните две недели)
Орална доза на оптеретување: Треба да се примени во склад со следната шема:

Предвремено родени новороденчиња полесни од 1.5 kg – 25 mcg/kg во тек на 24 часа.

Предвремено родени новороденчиња помеѓу 1.5 и 2.5 kg – 30 mcg/kg во тек на 24 часа.

Новороденчиња и деца до 2 години родени во термин – 45 mcg/kg во тек на 24 часа.

Деца од 2 до 5 години – 35 mcg/kg во тек на 24 часа.

Деца од 5 до 10 години – 25 mcg/kg во тек на 24 часа.

Дозата на оптеретување се применува во поделени дози, со приближно половина од вкупната доза дадена како прва доза и наредните делови од вкупната доза дадени во интервали од 4 до 8 часа, со процена на клиничкиот одговор пред примената на секоја додатна доза.

Одржување: Дозата на одржување треба да се применува во склад со следната шема:

Предвремено родени новороденчиња: Дневна доза = 20% од дозата на оптеретување во текот на 24 часа (дадена i.v. или орално)

Новороденчиња и деца до 10 години родени во термин: Дневна доза = 25% од дозата на оптеретување во текот на 24 часа (дадена i.v. или орално).

Овие шеми на дозирање служат како насоки, а внимателното клиничко следење и мерење на серумските концентрации на дигоксин (види мониторирање) треба да бидат основа за прилагодување на дозирањето кај овие педијатриски групи на пациенти.

Мониторинг: Серумските концентрации на дигоксин можат да се изразат во конвенционални единици, како панограми/ml, или SI единици, како наномоли/l. За префрлање на панограми/ml во наномоли/l, потребо е да се помножи панограми/ml со 1.28.

Серумските концентрации на дигоксин може да се одредат со радиоимуноесеј.

За оваа цел, крвта треба да се земе најмалку 6 часа по последната доза на дигоксин.

Нема шврети насоки за распонот на серумските концентрации кои се најефикасни. Неколку post hoc анализи кај пациенти со срцева инсуфициенција од испитувањето Digitalis Investigation Group сугерирало дека оптималното ниво на минималните серумски концентрации би можело да биде 0.5 ng/ml (0.64 nanomol/l) до 1 ng/ml (1.28 nanomol/l).



Токсичноста на дигоксин често се поврзува со серумско концентрации повисоки од 2 ng/ml. Сепак, токсичноста може да се јави и при пониски концентрации на дигоксин. При проена на тоа дали симптомите кај пациентот се последица на предозирање со дигоксин, важни фактори се клиничката состојба, концентрациите на калиум во крвта и тиреоидната функција (види Предозирање). Другите гликозиди, вклучувајќи ги метаболитите на дигоксин, може да интерферираат со тестовите кои се користат за мерење на концентрациите на дигоксин и затоа е потребна претпазливост при толкување на вредностите кои не одговараат на клиничката состојба на пациентот.

- **Постари лица**

Тенденцијата на оштетувања на бубрежната функција и намалена мускулна маса кај постарите лица влијае на фармакокинетиката на дигоксин, така што полесно може да се јават високи концентрации на дигоксин во серум, а последователно на тоа и токсичност, освен ако не се користат дози на дигоксин кои се пониски отколку за пациентите кои не припаѓаат на групата постари лица. Треба редовно да се мониторира серумскиот калиум и да се избегнува појава на хипокалиемија.

- **Бубрежно оштетување**

Дозата на оптеретување и одржување на дигоксин треба да се намали како што е наведено погоре кај пациенти со оштетена бубрежна функција, бидејќи главен пат на елиминација е ренална екскреција на непроменет лек.

- **Болест на тироидната жлезда**

Примената на дигоксин кај пациенти со болест на тироидната жлезда налага претпазливост. Почетната доза и дозата на одржување на дигоксин треба да се намалат кога тироидната функција е субнормална. Кај хипотиреозидизам постои релативна резистенција на дигоксин и може да биде потребно зголемување на дозата. Во текот на лекувањето на тиреотоксикоза, треба да се намалува дозата како што тиреотоксикозата се става под контрола.

- **Гастроинтестинална болест**

Пациенти со синдром на малапсорпција или гастроинтестинална реконструкција може да побараат поголеми дози на дигоксин.

- **Начин на администрација**

За орална администрација.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Дигоксин е контраиндициран кај пациенти кои се преосетливи на дигоксин, други гликозиди на дигиталис или кои било која составна компонента на лекот.
- Дигоксин е контраиндициран кај аритмии предизвикани од интоксикација со срцеви гликозиди.
- Дигоксин е контраиндициран кај хипертрофична опструктивна кардиомиопатија, освен во колку постои паралелно и атријална фибрилација и срцева инсуфициенција, но тогаш е потребна претпазливост во колку се сака да се примени дигоксин.
- Дигоксин е контраиндициран кај суправентрикуларни аритмии кои се поврзани со спореден атриовентрикуларен пат, како што е тоа случај кај Wolff-Parkinson-White синдромот, освен во колку се проценети електрофизиолошките карактеристики на споредниот пат и секој можен штетен ефект на дигоксинот на овие карактеристики. Во колку е познат споредниот пат или е сингловото присуство суспектно, а нема суправентрикуларни аритмии во анамнезата, дигоксин е исто така контраиндициран.
- Дигоксин е контраиндициран кај интермитентен комплетен срцев блок или атриовентрикуларен блок од втор степен, посебно во колку постојат Stokes-Adams-ови напади во анамнезата.
- Дигоксин е контраиндициран кај вентрикуларна тахикардија или вентрикуларна фибрилација.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

- **Аритмии**

Токсичноста на дигоксин може да индуцира појава на аритмии; некои од нив може да личат на аритмии



поради кои овој лек се применува (На пример, атријална тахикардија со различен атриофентрикуларен блок налага посебна претпазливост, бидејќи клинички ваков ритам личи на атријална фибрилација). Во некои случаи на синоатријално пореметување (пр. синдром на болен синус), дигоксин може да предизвика или да ја влоши синусната брадикардија или да предизвика синоатријален блок.

- *Хипокалиемија, хипомагнезимија, хиперкалцемија*

Хипокалиемијата го сензибилизира миокардот на дејството на срцевите гликозиди. Дигоксин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои земаат лекови кои можат да предизвикаат хипокалиемија (види дел 4.5). Хипокалиемија, исто така, може да ја придружува неухранетост, дијареа, повраќање и долгогодишна исцрпувачка болест и дозата може да биде потребно да се намали кај такви пациенти. Хипомагнезимија и означена хиперкалцемија, исто така, ја зголемуваат миокардната чувствителност на кардијални гликозиди.

- *Кардиоверзија со едномерна струја*

Ризикот од предизвикување на опасни аритмии во текот на кардиоверзија со едномерна струја е мошне зголемен во присуство на токсичност на дигиталис, и е во сразмер со енергијата на кардиоверзијата која се користи.

За елективна кардиоверзија со едномерна струја кај пациенти кои земаат дигоксин, лекот треба да се прекине 24 часа пред изведувањето на кардиоверзија. Во итни случаи, како што е срцев застој, при пробувањето на кардиоверзија треба да се примени најниската ефективна енергија. Кардиоверзијата со едномерна струја е неадекватен третман за аритмии за кои се смета дека се предизвикани со срцеви гликозиди.

- *Миокарден инфаркт*

Примената на дигоксин во периодот непосредно после инфаркт на миокардот не е контраиндицирана. Треба да си има во предвид можноста од аритмии кај пациентите кои имаат хипокалиемија после инфаркт на миокардот и за кои е веројатно дека се хемодинамски нестабилни. Треба да се запаметат и ограничувањата кои произлегуваат од тоа на кардиоверзијата со директна струја.

- *Хронична конгестивна срцева слабост*

Иако многу пациенти со хронична конгестивна срцева инсуфициенција имаат корист од акутна примена на дигоксин, има случаи кога дигоксин не доведува до константно, изразено или трајно хемодинамско подобрување. Поради тоа, важна е евалуацијата на одговорот на секој пациент поединечно кога примената на дигоксин се спроведува долготрајно.

- *Тешка респираторна болест*

Пациентите со тешка респираторна болест може да манифестираат зголемена осетливост на миокардот на гликозиди на дигиталис.

- *Гастроинтестинална болест*

Пациентите со синдром на малапсорбција или гастроинтестинална реконструкција може да бараат поголеми дози на дигоксин.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ¹

Интеракциите може да се јават поради ефекти на бубрежната екскреција, врзувањето во ткивата, врзувањето за плазматските протеини, дистрибуцијата во организмот, апсорптивниот капацитет на цревата и осетливоста на дигоксин. Разгледувањето на можноста за интеракции се кога се планира конкомитантна терапија е најдобра мерка на претпазливост, а проверката на серумските концентрации на дигоксин се препорачува при појава на било какво сомневање.

- *Антиаритмичи*

Амиодарон: Серумските концентрации на дигоксин се значително зголемени при истовремена примена на Амиодарон. Ова се должи на намалување на реналниот и небубрежниот клиренс на дигоксинот, продолжување на својот полуживот и можно зголемување на апсорпцијата. Дозата се особено



чувствителни. Дозата на дигоксин треба да се намали за една третина до една половина кога се дава истовремено со амиодарон. *Дисопирамид* може да ги измени кардиоваскуларни ефекти на дигоксин и да го намали неговиот волумен на дистрибуција. Дозата на оптеретување со дигоксин треба да се намали кај пациенти кои примаат дисопирамид.

Флекаинид: плазма нивоа на дигоксин се зголемени со истовремената употреба на флекаинид. Ова веројатно е клинички значајно само кај пациенти со високи плазма нивоа на дигоксин или пак оние со дисфункција на атриовентрикуларен јазол.

Moricizine: дигоксин и *moricizine* имаат адитивен ефект на срцевата спроводливост. *Пропафенон*: плазма нивоа на дигоксин се зголемени со истовремената употреба на пропафенонот. Постои значителна интериндивидуална варијација во степенот на оваа интеракција, но дозата на дигоксин треба да се намали и пациентите да следат за знаци на дигоксин токсичност.

Кинидин: бубрежната и неренална екскреција на дигоксин е намалена од страна на ко-администрација на дигоксин. Екскреција во жолчката и ткивното врзување на дигоксин, исто така, може да се намали. Значајни ефекти се јавуваат штом кинидин се дава на пациентот стабилизирани на дигоксин и плазма нивоата на дигоксин обично се удвојуваат во рок од 5 дена. Дозата на дигоксин треба да биде преполовена кога кинидин се додава во терапија и можноста за алтернативни антиаритмички треба да се испита.

- *Антиинфективни лекови*

Макролиди, тетрациклини: пресистемски метаболизам на дигоксин на неактивни метаболити во гастроинтестиналниот тракт се јавува во околу 10% од пациентите. Ко-администрацијата на макролидни антибиотици (азитромицин, кларитромицин, еритромицин, *telithromycin*) или тетрациклини на оваа подгрупа на пациенти може да резултира со клинички значајни зголемување на плазма дигоксин нивоа.

Неомицин: апсорпција на дигоксин од гастроинтестиналниот тракт е инхибирана од неомицин и плазма нивоата се намалуваат.

Рифампицин: метаболизмот на дигоксин може да се зголеми од страна на ко-администрацијата со рифампицин. Интеракцијата може да биде зголемена кај пациенти со бубрежно оштетување.

Триметоприм: реналната екскреција на дигоксин е намалена со истовремената употреба на триметоприм. Интеракцијата е многу позначајна кај постари пациенти или оние со ренално оштетување и дигоксин плазма нивоата треба да бидат следени.

Амфотерицин: хипокалемија поради администрација на амфотерицин може да ја потенцира токсичноста на дигоксин. Пациентите треба да бидат следени и да се даде калиум суплементи кога е потребно.

Итраконазол може да предизвика значително зголемување на плазма дигоксин нивоа и токсичност може да се појави ако дозата на дигоксин не е намалена. Итраконазол, исто така, може да се спротивстави на позитивни инотропни ефекти на дигоксин.

Кинин, хидрохлорокин и хлороквин може да ги зголемат плазма нивоата на дигоксин со намалување не-бубрежниот клиренс.

- *Блокатори на калциумовите канали*

Дилтиазем и дигоксин ко-администрација може да резултира со зголемување на дигоксин плазма нивоата и токсичноста и пациентите треба да бидат следени.

Нифедипин може да ги зголеми дигоксин плазма нивоата, но постои значителна интериндивидуална варијација. Пациенти кои земале високи дози на дигоксин или пак оние со бубрежна инсуфициенција се изложени на најголем ризик.

Nisoldipine, исто така, може да ги зголеми плазма нивоата на дигоксин, но *amlodipine*, *felodipine*, *isradipine*, *lercanidipine*, *nicardipine*, *nifedipine* и *nitrendipine* не појавуваат значителни ефекти врз дигоксин плазма нивоата, но разумно е да се следат ефектите од ко-администрацијата.

Верапамил ги зголемува плазма дигоксин нивоата со инхибиција на активната тубуларна екскреција и не-бубрежниот клиренс на дигоксинот. Дозата на дигоксин треба да се намали и плазма нивоата да се следат. Верапамил, исто така, може да го зголеми атриовентрикуларниот блок и тахикардија кај пациенти кои земаат дигоксин.



- *Калциумови соли и аналози на витамин Д*

Интравенска администрација на калциумови соли на пациенти кои земаат дигоксин може да резултира со опасни срцеви аритмии и треба да се избегнува. Аналози на витамин Д, исто така, може да ја зголемат токсичноста на дигоксин поради покачување на плазматеките концентрации на калциум.

- *Кардиоваскуларни лекови*

АСЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти може да предизвикаат хиперкалемија која може да го намали ткивното врзување на дигоксин што резултира со повисоки серумски нивоа. Овие лекови, исто така, може да предизвикаат влошување на бубрежната функција што резултира со покачени серумски нивоа на дигоксин поради нарушена ренална екскреција.

Истовремената употреба на *кантоприл* е поврзано со зголемување на плазма дигоксин нивоата, но ова може да биде само клинички значајно кај пациенти со оштетена бубрежна функција или тешка конгестивна срцева слабост.

Телмисартан администрација е поврзана со зголемување на плазма дигоксин нивоата и пациенти кои ги примаат двата лека треба да се следат.

Нема клинички значајни интеракции со други АСЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти (*cilazapril, enalapril, imidapril, lisinopril, moexipril, nerpindopril, quinapril, ramipril иtrandolapril; candesartan, Enprocarn, irbesartan, losartan и valsartan*)), но разумно е следење на ефектите од ко-администрацијата.

Постои зголемен ризик од атриовентрикуларен блок и брадикардија кога дигоксин и бета блокатори се земаат истовремено.

Нитропрусиодот и хидралазин го зголемуваат реналниот клиренс на дигоксинот со зголемување на бубрежниот проток на крв и тубуларна секреција и намалување на плазма дигоксин нивоата.

- *ЦНС лекови*

Кантаринон: ко-администрација на дигоксин со кантаринон треба да се избегнува бидејќи плазма нивоа се значително намалени.

Nefazodone, тразодон: Плазма нивоа на дигоксин се зголемени со истовремена администрација на nefazodone или *тразодон* и може да биде потребно да се намали дозата на дигоксин. *Фенитоин* зголемува вкупниот клиренс на дигоксин и го намалува нејзиниот полуживот на елиминација, што резултира во намалување на плазма нивоата. Интравенски фенитоин не треба да се користат за лекување на дигиталис индуцирани аритмии или кај пациенти со висок степен на срцев блок или означена брадикардија поради ризик од срцев удар.

Топирамат: ко-администрација на дигоксин и топирамат ја намалува биорасположивоста на дигоксин и пациентите треба да бидат следени.

Ампролоам и диазепам може да го намалат клиренсот на дигоксин, што резултира со зголемување на плазматеките концентрации. Пациентите треба да се следат за дигоксин токсичност, особено оние на возраст над 65 години.

Дигоксин може да има штетни ефекти на краткорочна контрола на биполарно растројство кај пациенти третирани со *литиум*.

- *Диуретици*

Калиум намалување поради *ацетазоламид, диуретици на Хенлегова петелка и тиазидни диуретици* ги потенцира ефектите на дигоксин врз миокардот и, исто така, може да има мал ефект на намалување на реналната тубуларна секреција на дигоксинот. Пациентите треба да се следат за хипокалемија и да им се даваат калиум суплемементи кога е потребно. *Спиринолактон* ја намалува реналната екскреција на дигоксин, зголемувајќи ги плазма нивоата. Дозата на дигоксин треба да се намали кај осетливи пациенти.

- *Гастроинтестинални лекови*

Антациди и адсорбенти, како што е *каолин*, може да ја инхибираат апсорпцијата на дигоксин од гастроинтестиналниот тракт, што резултира со пад на дигоксин плазма нивоа. Интеракцијата може да се спречи со одвојување на дозите од околу 2 часа.

Carbenoxolone може да предизвика задршка на течности и хипокалемија која може да ја зголеми



подложноста на дигоксин токсичност.

Метаболизмот на дигоксин во гастроинтестиналниот тракт е инхибирана од *омепразол*, што резултира со зголемување на плазматските нивоа на дигоксин.

Помали ефекти се гледа со *ранитразол* и *рабепразол*.

Сукралфат ја намалува апсорпцијата на дигоксин од гастроинтестиналниот тракт, намалувајќи ги плазма нивоата.

Плазма нивоа на дигоксин може да се намали од страна на ко-администрацијата со *сулфасалазин* поради намалената апсорпција. Пациенти кои ги примаат двата лека треба да се следат. Никаква интеракција не е видена помеѓу дигоксин и друг месалазин лек, *balsalazide*.

- **Лекови за регулирање на масните**

Зголемување на плазматските нивоа на дигоксин се забележани кај пациенти кои земале *аторвастатин* и може да биде потребно да се намали дозата на дигоксин.

Иако *fluvastatin*, *правастатин* и *симвастатин* не се појавуваат дека предизвикуваат значително зголемување на плазма дигоксин нивоа разумно е да се следат ефектите од ко-администрацијата.

Colestipol и *colestyramine* се врзуваат со дигоксин во гастроинтестиналниот тракт, намалувајќи ја апсорпцијата и со тоа ги намалуваат плазма дигоксин нивоата. Интеракцијата може да се спречи со одвојување на дози на дигоксин и анјон разменувачки смоли од околу 2 часа.

- **Мускулни релаксанти**

Едрофонум не треба да се дава на пациенти со атријален флатер и тахикардија, кои примаат дигоксин бидејќи комбинацијата може да предизвика прекумерна брадикардија и атриовентрикуларен блок.

Сериозни срцеви аритмии може да се развијат кај пациенти кои земале дигоксин ако им се дадени *suxamethonium* и *rapacuronium* поради брзото отстранување на калиум од миокардните клетки.

Tizanidine може да ја потенцира хипотензијата и брадикардијата кога се администрира истовремено со дигоксин.

- **НСАИД**

НСАИД имаат потенцијал да предизвикаат ренално оштетување, намалување на реналниот клиренс на дигоксинот со подоцнежено зголемување на плазма нивоата.

Аспиринот, *azapropazone*, *диклофенак*, *fenbufen*, *ибупрофен*, *indometacin* и *тиапрофенична киселина* сите се покажале дека ги зголемуваат плазматските концентрации на дигоксин, но ова може да биде само клинички значајно кај пациенти со оштетена бубрежна функција. *Etoricoxib*, *кетопрофен*, *мелоксикам*, *piroxicam* и *rofecoxib* не ги зголемува плазма дигоксин нивоата. Пациенти кои се третирани со дигоксин често треба да користат НСАИД и дигоксин плазматските концентрации треба да се следат секогаш кога НСАИД е инициран или да се прекине.

Фенилбутазон го стимулира метаболизмот во црниот дроб на дигоксин па плазма нивоата треба да се следат кога овие лекови се даваат истовремено.

- **Останати лекови**

Acarbose ја инхибира апсорпцијата на дигоксин во гастроинтестиналниот тракт, што резултира со пониски плазма нивоа.

Плазма нивоа на дигоксин се зголемени со истовремена администрација на *Празосин*, *Карбимазол* или *пенициламин* може да ги намали плазма нивоата на дигоксин. Промени во тироидната функција може да влијае на чувствителноста на дигоксин независно од плазма нивоа.

Зголемени плазма дигоксин нивоа се пријавени кога *циклоспорин* се администрира кај пациенти кои земале дигоксин поради намалена ренална елиминација. Пациентите треба внимателно да се следат и дигоксин дозите да се прилагодат кога е потребно.

Кортикостероиди предизвикуваат калиум и натриум загуба и задржување на водата што го зголемува ризикот од дигоксин токсичност и срцева слабост. Пациентите кои земаат продолжени курсеви на кортикостероиди треба да се следат внимателно.

Многу *цитотоксични лекови* ја оштетуваат цревната облога и ја оштетуваат апсорпцијата на дигоксин и ги намалуваат плазма нивоата. Ефектот е обратен кратко по прекинувањето на администрацијата на



цитотоксични лекови. Селективно бета 2 агонисти може да предизвикаат хипокалемија која може да ја зголеми подложноста на дигоксин предизвикани аритмии. Истовремената употреба на *салбутамол*, исто така, е поврзана со зголемување на плазма дигоксин нивоа.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

- *Бременост*

Нема податоци за тератоген потенцијал на дигоксин.

Нема достапни податоци за влијанието на дигоксин на хуманиот фертилитет.

Примената на дигоксин во текот на бременоста не е контраиндицирана, иако дозирањето може да биде помалку предвидливо во бременоста отколку надвор од бременоста и кај некои жени е потребно зголемување на дозата на дигоксин во текот на бременоста. Како и со сите други лекови, примената на дигоксин треба да се разгледува само кога очекуваната клиничка корист од третманот за мајката е поголема од бидо кој можеен ризик за фетусот во розавојот.

Иако е регистрирана голема антенатална експозиција на препарати на дигиталис, не се регистрирани значајни штетни ефекти по фетусот или новороденчето во услови на одржување на концентрација на дигоксин во серумот на мајката во рамките на нормалните граници. Иако е шпекулирано дека директниот ефект на дигоксин на миометриумот може да доведе до релативна недоносеност и ниска родилна телесна тежина, не може да се исклучи доприносот на самата срцева болест. Кај трудниците, дигоксин е успешно применуван за третман на тахикардија и конгестивна срцева инсуфициенција на фетусот.

- *Доење*

Иако дигоксин се излачува во мајчиното млеко, количините се минимални и доењето не е контраиндицирано.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Бидејќи постојат извештаи за пречки поврзани со централниот нервен систем и естилото за вид кај пациенти кои примале дигоксин, потребно е пациентите посебно да бидат претпазливи за време на управувањето со автомобил и ракувањето со машини или кога учествуваат во изведувањето на опасни активности.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите ефекти произведени од дигоксин често се поради тесните граници помеѓу терапевтските и токсичните дози. Плазма нивоата во износ поголем од 2nmol.L-1 укажуваат на тоа дека пациентот е во посебен ризик, иако постои значителна интериндивидуална варијација. Посебна грижа треба да се преземе кај пациенти со висок ризик од развој на дигоксин токсичност, како што се постарите лица и оние со бубрежно оштетување или болест на тироидната жлезда (види Посебни предупредувања, погоре). Покрај тоа, треба да се внимава кога дигоксин се зема истовремено со други лекови како што многу имаат потенцијал да влијаат на плазма дигоксин концентрацији или електролити и да предизвикаат токсичност (види дел 4.5).

- *Нарушувања на крвта и лимфниот систем*

Тромбоцитопенија е пријавена кај пациенти кои земале дигоксин. Агранулоцитоза се пријавува ретко.

- *Нарушувања на имунолошкиот систем*

Хиперсензитивни реакции се пријавени ретко кај пациенти кои земале дигоксин. Тие вклучуваат пруритус, еритематозен осип, папули, везикули и ангиоедем.

- *Ендокрини нарушувања*

Дигоксин има естрогена активност и е поврзан со гинекомастија кај мажите но пролонгирана администрација.



- *Психијатриски нарушувања*

Дигоксин е поврзан со дезориентација, ментална конфузија, амнезија и депресија. Акутна психоза, делириум, визуелни и аудитивни халуцинации биле пријавени ретко, особено кај постари пациенти. Епилепсија се пријавува ретко.

- *Нарушувања на нервиот систем*

Невролошки ефекти се исто така чести симптоми на прекумерни дигоксин дози. Тие вклучуваат главоболка, замор, слабост, вртоглавица, поспаност, лоши сонети, немир, нервоза, вознемиреност и апатија.

- *Нарушување во видот*

Визуелни нарушувања, вклучувајќи заматен вид и фотофобија, може да се случат. Гледањето во боја може да бидат засегнато ретко, со тоа што предметите се појавуваат жолти или, поретко, зелени, црвени, сини, кафеави или бели.

- *Срцеви заболувања*

Повеќето сериозни несакани ефекти на дигоксин се врз срцето. Обично во рана фаза на дигоксин токсичност е појавата на коморни предвременни контракции; тие може да продолжат до бигеминија или дури тригеминија. Токсичните дози може да предизвикаат или да ја влошат срцевата слабост. Суправентрикуларни или вентрикуларни аритмии и дефекти на спроводливоста се чести и може да биде почеток на наведување на прекумерна доза. Основната состојба на срцето влијае на појавата и тежината на аритмиите. Суправентрикуларна тахикардија, особено јункционална тахикардија на атриовентрикуларен јазол и атријална тахикардија со блок особено укажуваат на дигоксин токсичност. Вентрикуларни аритмии, вклучувајќи екстрасистоли, синоатријален блок, синус брадикардија и атриовентрикуларен блок, исто така, може да се случат.

- *Гастроинтестинални нарушувања*

Централно медирана анорексија, гадење и повраќање може да бидат рани знаци на прекумерна доза на дигоксин. Болки во stomакот и дијареа може да се случат, особено кај постари пациенти. Црвна исхемија која реагира на верапамил се пријавува ретко.

- *Несакани дејства кај децата*

Децата се особено чувствителни на ефектите на дигоксин (види дел 4.2). Анорексија, гадење, повраќање, дијареа и ЦНС нарушувања може да се случи, но тие ретко се првичните симптоми на предозирање. Срцеви аритмии се најчестите знаци на прекумерна доза со дигоксин. Најчестите се нарушувања на спроводливоста или суправентрикуларни тахиаритмии, како атријална тахикардија со или без блок. Вентрикуларни аритмии се поретки. Синус брадикардија може да укаже на дигоксин токсичност, особено кај новороденчињата.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

По непосредна ингестија, како што се акцидентално или намерно само-труење, дозата на оптеретувањето достапна за апсорпција може да се намали со лаважа на желудникот.

Пациентите со масивна ингестија на дигиталис треба да примаат големи дози на активен јаглен, со цел превенција на апсорпцијата и врзување на дигоксинот во цревата во текот на ентеро-ентеричката респикулација.

Кај возрасните без срцеви заболувања, клиничкото искуство покажува дека предозирањето со дигоксин од 10 до 15 mg и од 6 до 10mg кај деца на возраст од 1 до 3 години без срцево заболување претставува доза која доведува до смртен исход кај половина од пациентите. Ако возрасното лице без срцева болест внемло повеќе од 25 mg дигоксин, исходот е смрт или прогресивна токсичност која одговара единствено на Fab фрагментни антитела кои го врзуваат дигоксинот. Ако детето на возраст од 1 до 3 години без срцева болест внемло повеќе од 10 mg дигоксин, исходот униформно бил фатален кога не е применуван третман со Fab фрагменти.

Ако е присутна хипокалиемија, истата треба да се коригира со суплементација со калиум, орално или интравенски, во зависност од итноста на ситуацијата. Во случај на ингестија на голема количина на дигоксин може да се развие хиперкалиемија, поради ослободување на калиум од скелетните мускули. Пред примената на калиум кај предозирање со дигоксин мора да се одреди серумската концентрација на калиум.

Брадиаритмиите може да одговараат на атропин, но може да биде неопходно и вградување на привремен водич на срцевиот ритам. Вентрикуларните аритмии може да одговараат на лидокаин или фенитоин.

Дијализата не е посебно ефикасна во отстранувањето на дигоксин од организмот кај потенцијално витално загрозувачко труење.

Брз пресврт на компликациите кои се поврзани со сериозно труење од дигоксин, дигитоксин и сродните гликозиди го следи интравенска администрација на дигоксин специфични (овчи) антитела фрагменти (Fab) (Digibind ®) кога другите терапии не успеаја.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

АТС код: C01AA05 Срцеви гликозиди.

Фармаколошкиот рецептор на дигоксин е мембрански врзан катјон зависна натриум и калиум поврзана аденозин трифосфатаза (Na^+ , K^+ АТР-аза). Дигоксин се врзува со овој ензим и го инхибира, што резултира со зголемување на интрацелуларна концентрација на калциум, кој, пак, ја менува интрацелуларната диспозиција на калциум.

Ефектот на дигиталис на интрацелуларната концентрација на калциум резултира со зголемување на силата и брзината на миокардната систолна контракција (односно позитивен инотропен ефект врз миокардните клетки). Дигоксин има негативни хронотропни ефекти бидејќи ги забавува отчукувањата на срцето. Овие акции резултираат со намалување на стапката на еластичност, особено преку атриовентрикуларниот јазол, со последователни ефекти врз атријалната фибрилација. Дигоксин, исто така, има комплексни директни ефекти врз брзината на спроведувањето и рефрактерните периоди на спроводните влакна во срцевиот мускул. Во прилог на неговите директни ефекти, дигоксин делува индиректно, преку зголемување на вагалниот влез преку директни вагална стимулација и намалување на симпатичниот тонус. Овие ефекти придонесуваат за забавување на вентрикуларниот ритам со дигоксин, во синус ритам и во атријална фибрилација.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

• *Апсорпција*

Дигоксин нецелосно (околу 70%) се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, најмногу апсорпцијата се случува во стомакот и горното црев. Храна ја намалува стапката но не и степенот на апсорпција. Почетокот на дејството се случува во рок од околу 2 часа и го достигнува својот максимум по околу 6 часа по орална доза. Општо прифатените терапевтски плазма нивоа се 0,8-2 nmol.L-1, но постојат широки интериндивидуални варијации.

• *Дистрибуција*

Дигоксин има голем волумен на дистрибуција и е широко распространет во ткивата, вклучувајќи го и срцето, мозокот, еритроцитите и скелетните мускули, и тој преминува во крвта мозочната бариера. Концентрацијата на дигоксин во миокардот е значително повисока отколку во плазма. Од 20 до 30% од дозата се врзува за плазма протеините. Волуменот на дистрибуција е намален кај пациенти со ренално оштетување и хипотироидизам и таа е зголемена кај пациенти со хипертироидизам.

• *Метаболизам и елиминација*

Повеќето од дозата на дигоксин се излачува непроменета преку бубрежите, иако дел од дозата се



метаболизира во фармаколошки активни и неактивни метаболити. Таа е предмет на гломеруларна филтрација и на активна секреција и пасивна ресорпција од страна на бубрежните тубули. Рамнотежа помеѓу овие два механизми резултира во тесна врска помеѓу реналниот клиренс на дигоксинот и креатинин. Бактериска флора во гастроинтестиналниот тракт го метаболизира дигоксин да кардио-неактивни метаболити кај околу 10% од пациентите. Полуживотот на елиминација на дигоксин е околу 40 часа кај пациенти со нормална ренална функција, но тоа може да се продолжи до 96 часа во тешка бубрежна инсуфициенција.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Нема претклинички податоци релевантни за препишувачот, кои се дополнување на тие кои се веќе вклучени во другите делови.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Лактоза, монохидрат; пченкарен скроб; растворлив скроб; силициум диоксид, колоиден, безводен; магнезиум стеарат.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пет (5) години од датумот на производство

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заради заштита од светлина и влага.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Внатрешно пакување: PVC/Alu фолија (блистер) со по 10 таблети во блистер.

Надворешно пакување: кутија со 20 таблети и упатство за употреба.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Нема специфични барања. Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. ПОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул. Никола Паралунов 66 1000 Скопје

Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2017 година

