

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
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 ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета.

Округла таблета со бела боја со разделна линија на едната страна, а на другата со заштитен знак "Zdravlje".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Срцева инсуфициенција:

Дигоксин е индициран за терапија на хронична срцева инсуфициенција кај која е доминантен проблем систолна дисфункција. Тераписката корист е најголема кај пациентите со вентрикуларна дилатација.

Дигоксин е посебно индициран кога срцевата инсуфициенција е пропратена со атријална фибрилација.

Суправентрикуларни аритмии:

Дигоксин е индициран за терапија на поедини суправентрикуларни аритмии, посебно атријален флатер и фибрилација, кога главниот корисен ефект е намалување на вентрикуларната фреквенција.



[Handwritten signatures]

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозата на дигоксин за секој пациент треба индивидуално да се прилагоди, во согласност со возраста, мускулната маса и бубрежната функција.

Сугерираните дози имаат намена само како иницијална насока.

Разликата во биолошката расположивост помеѓу парентералните и оралните формулации треба да се земе во предвид при префрлање од еден облик на дозирање на друг. На пример, ако пациентот се префрла од орална на интравенска формулација, дозата треба да се намали за приближно 33%.

Мониторинг:

Серумските концентрации на дигоксин можат да се изразат во конвенционални единици, како нанограми/ml, или SI единици, како наномоли/l. За префрлање на нанограми/ml во наномоли/l, потребо е да се помножи нанограми/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 цврсти 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 процена 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.

Возрасни и деца над 10 години

Брзо орално оптеретување:

Во колку е медицински оправдана, брза дигитализација може да се постигне на следниот начин:

0.75 до 1.5 mg како поединечна доза.



Handwritten signature or initials.

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. Потребно е да се процени клиничкиот одговор пред примената на секоја додатна доза (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања).

Споро орално оптеретување:

Кај некои пациенти, како што се оние со блага срцева инсуфициенција, дигитализацијата може да се постигне постепено, со 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.

Доза на 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 $\times$ (дневен губиток во проценти/100)

Каде што е:

Максимално депо во организмот = доза на оптеретување;

Дневен губиток (во проценти) = $14 + \text{клиренс на креатинин } (C_{cr})/5$.

C_{cr} е клиренс на креатининкорегирани на 70 kg телесна маса или површина на телото од 1.73 m^2 . 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 $\mu\text{mol/l}$ може да се претворат во mg/100 ml ($\text{mg\%}$) 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.

Новороденчиња, доенчиња и деца до 10 години (во колку срцеви гликозиди не се давани во претходните две недели)

Во колку се давани срцеви гликозиди во текот на две недели кои претходеле на започнувањето на терапијата со дигоксин, треба да се предвиди дека оптималната доза на оптеретување со дигоксин ќе биде помала од препорачаната.

Кај новороденчиња, посебно во случај на предвременно родени деца, бубрежниот клиренс на дигоксин е намален и неопходно е да се разгледа адекватно намалување на дозата, преку општите упатства за дозирање.

После периодот непосредно по раѓањето, кај децата генерално се потребни повисоки дози отколку кај возрасните, на база на телесната маса или телесната површина, како што е прикажано во шемаа подолу. За децата постари од 10 години одговара дозирање како за возрасни, во пропорција со нивната телесна маса.

Орална доза на оптеретување:

Треба да се примени во склад со следната шема:

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

Предвременно 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:

Предвременно 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.

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.

Препораки за дозирање кај посебни групи на пациенти

Видете посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Дигоксин е контраиндициран кај пациенти кои се преосетливи на дигоксин, други гликозиди на дигиталис или кон било која составна компонента на лекот.

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 аритмии предизвикани од интоксикација со срцеви гликозиди.

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 неговото присуство суспектно, а нема суправентрикуларни аритмии во анамнезата, дигоксин е исто така контраиндициран.



Дигоксин е контраиндициран кај вентрикуларна тахикардија или вентрикуларна фибрилација.

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.

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

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.

Многу од корисните ефекти на дигоксинот на аритмите се последица на блокадата на атриовентрикуларното спроведување од одреден степен. Меѓутоа, кога веќе постои некомплетен атриовентрикуларен блок, треба да се предвидат ефекти во однос на брза прогресија на блокот. Кај комплетен срцев блок, можно е дигоксинот да го супримира "избеганиот" идиовентрикуларен ритам.

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.

Примената на дигоксин во периодот непосредно после инфаркт на миокардот не е контраиндицира.

Меѓутоа, примената на инотропни лекови кај некои пациенти во овие услови може да доведе до несакано зголемување на потребата на миокардот за кислород и исхемија, и некои ретроспективни студии за следење сугерирале поврзаност помеѓу дигоксинот и зголемениот ризик од смрт. 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 запамтат и ограничувањата кои произлегуваат од тоа на кардиоверзијата со директна струја.

Лекувањето со дигоксин генерално треба да се избегнува кај пациенти со срцева инсуфициенција поврзана со амилоидоза на срцето. Сепак, во колку алтернативните третмани не се соодветни, дигоксин може да се користи за контрола на вентрикуларната фреквенција кај пациенти со амилоидоза на срцето и атријална фибрилација.

Ретко, дигоксин може да преципитира вазоконстрикција и поради тоа треба да се избегнува кај пациенти со миокардитис.



Пациентите со срцевата болест бери бери може да не одговорат адекватно на дигоксин во колку истовремено не се лекува и постоечкиот дефицит на тиамин.

Дигоксин не треба да се применува кај констриктивен перикардитис, освен во колку се применува за контрола на вентрикуларниот ритам кај атријална фибрилација или подобрување на систолната дисфункција.

Дигоксин го подобрува поднесувањето на оптеретување кај пациенти со оштетена систолна функција на левата комора и нормален синусен ритам. Тоа може, но и не мора да биде пропратено со подобрен хемодинамски профил. Кај пациенти кои примаат диуретици и АКЕ инхибитори, или само диуретици, покажано е дека прекинување на примената на дигоксин може да доведе до клиничко влошување.

Примената на терапевтски дози на дигоксин може да доведе до продолжување на PR интервалот и депресија на ST сегментот на електрокардиограмот.

Дигоксин може да предизвика лажно позитивни ST-T промени на електрокардиограмот во текот на тестирање на оптеретувањето. Овие електрофизиолошки ефекти го одржуваат очекуваниот ефект на лекот и не укажуваат на токсичност.

Во случаи кога срцеви гликозиди се земани во претходните две недели, треба повторно да се разгледаат препораките за иницијално дозирање на пациентот и се советува намалување на дозата.

Препораката за дозирање треба повторно да се разгледа во колку пациентите се постари или постојат други причини за намалување на бубрежниот клиренс на дигоксин. Треба да се разгледа намалување и на иницијалната и дозата на одржување.

Кај пациентите кои примаат дигоксин треба периодично да се проценуваат серумските електролити и бубрежната функција (концентрација на креатинин во серум); зачестеноста на проценувањето зависи од клиничките околности.

Одредувањето на концентрацијата на серумски дигоксин може да биде мошне корисно при одлучување за понатамошната примена на дигоксин, но други гликозиди и ендогени супстанции слични на дигоксинот може вкрстено да реагираат во тестот, давајќи лажно-позитивни резултати. Мониторирање во текот на привремено прекинување на дигоксин може подобро да одговара.

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

Хипокалиемијата го сензибилизира миокардот на дејството на срцевите гликозиди.

Хипоксијата, хипомагнезиемијата и изразената хиперкалцемија ја зголемуваат осетливоста на миокардот на срцевите гликозиди.



Примената на дигоксин кај пациенти со болест на тиреоидната жлезда налага претпазливост.

Почетната доза и дозата на одржување на дигоксин треба да се намалат кога тиреоидната 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.

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

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.

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.

Хербалните лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) не треба да се земаат за време на примената на дигоксин поради ризикот од намалување на плазматските концентрации и клиничкиот ефект на дигоксин (види дел 4.5).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

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

Дигоксин заедно со антагонистите на бета адренергичните рецептори, може



Handwritten signature

да го зголеми атрио-вентрикуларното време на спроведување.

Средствата кои предизвикуваат хипокалиемија или интрацелуларен дефицит на калиум може да ја зголемат осетливоста на дигоксин; тие опфаќаат некои диуретици, соли на литиум, кортикостероиди и карбеноксолон.

Пациентите кои примаат дигоксин се осетливи на ефектите на суксаметониум-влошена хиперкалцемија.

Калциумот, посебно ако се примени брзо интравенски, може да предизвика сериозна аритмија кај дигитализирани пациенти (види дел 4.4).

Серумските концентрации на дигоксин може да бидат **ЗГОЛЕМЕНИ** при истовремена примена на следните лекови:

- Амјодарон, флекаинид, празосин, пропафенон, хинидин, спиронолактон, макролидни антибиотици на пр. еритромицин и кларитромицин, тетрациклини (а може и други антибиотици), гентамицин, итраконазол, хинин, триметоприм, алпразолам, индометацин, пропантелин, нефазодон, аторвастатин, циклоспорин.

Серумските концентрации на дигоксин може да бидат **НАМАЛЕНИ** при истовремена примена на следните лекови:

- Антациди, некои лаксативи кои делуваат со волуменот, каолин-пектин, акарбоза, неомицин, пенициламин, рифампицин, некои цитостатици, метоклопрамид, сулфасалазин, адреналин, салбутамол, холестирамин, фенитоин и кантарион (*Hypericum perforatum*).

Блокаторите на калциумовите канали може или да ги зголемат серумските концентрации на дигоксин или да не влијаат на нив. Верапамил, фелодипин и тиапамил ги зголемуваат серумските концентрации на дигоксин. Нифедипин и дилтиазем може да ги зголемат серумските концентрации на дигоксин или да не влијаат на нив, додека исрадипин не предизвикува промени. Исто така, АКЕ инхибиторите може да ги зголемат серумските концентрации на дигоксин или да не влијаат на нив.

Милринон не ги менува серумските концентрации на дигоксин во состојба на рамнотежа.

Истовремената примена на хербални лекови кои содржат кантарион (*Hypericum perforatum*) може да ги намали серумските концентрации на дигоксин. Тоа е последица на индукцијата на ензимите за метаболизам на лекот и/или на П-гликопротеинот под влијание на кантарионот. Према тоа, хербалните лекови кои содржат кантарион не треба да се комбинираат со дигоксин. Во колку пациентот веќе зема кантарион, треба да се проверат концентрациите на дигоксин и да се прекине кантарионот. Концентрациите на дигоксин може да се зголемат по прекинувањето на кантарионото. Дозата на дигоксинот може ќе треба да се прилагоди.

Дигоксинот е супстрат за П-гликопротеинот. Поради тоа, инхибиторите на П-



гликопротеинот може да ги зголемат концентрациите на дигоксин во крвта поради зголемување на апсорбцијата и/или намалување на бубрежниот клиренс на лекот (види Фармакокинетика).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Тератогеност:

Нема податоци за тератоген потенцијал на дигоксин.

Фертилитет:

Нема достапни податоци за влијанието на дигоксин на хуманиот фертилитет.

Бременост и лактација:

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 било кој можен 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.

Штетни ефекти се регистрирани кај мајките кај кои е постигната токсичност на дигиталис.

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 сетилото 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

Генерално, несаканите дејства на дигоксин се дозно-зависни и се јавуваат при



Handwritten signature

доза повисоки од оние кои се потребни за постигнување на тераписки ефект.

Последователно на тоа, несаканите реакции се поретки кога дигоксин се користи во рамките на препорачаните дози или тераписки концентрации во серумот и кога се внимава ма лековите кои истовремено се употребуваат и пропратните состојби.

Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($> 1/10000$) вклучувајќи и излирани случаи.

Многу честите, честите и помалку честите несакани настани по правило се одредени на основа на податоците од клиничките испитувања. Инциденцата во плацебо групата е земена во предвид.

Несаканите дејства на лекот идентификувани во тек на постмаркетиншкото следење се сметаат како ретки или многу ретки (вклучувајќи и излоирани извештаи).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу ретко: тромбоцитопенија.

Метаболни и нутритивни нарушувања

Многу ретко: анорексија

Психијатриски нарушувања

Помалку често: депресија

Многу ретко: психози, апатија, конфузија.

Нарушувања на нервниот систем

Често: нарушувања поврзани со централниот нервен систем, вртоглавица

Многу ретко: главоболка.

Нарушувања на окото

Често: визуелни нарушувања (замаглен или жолто пребоен вид)

Срцеви нарушувања

Често: аритмија, нарушена спроводливост, бигеминија, тригеминија, продолжен PR интервал, синусна брадикардија.

Многу ретко: суправентрикуларна тахиаритмија, атријална тахикардија (со блок или без него), нодална тахикардија, вентрикуларна аритмија,



предвременни вентрикуларни контракции, депресија на ST сегментот.

Гастроинтестинални нарушувања

Често: мачнина, повраќање, дијареа.

Многу ретко: интестинална исхемија, интестинална некроза.

Нарушувања на кожата

Често: кожен исип од уртикаријален или скарлатиниформен карактер, кој може да биде пропратен со изразена еозинофилија.

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојка

Многу ретко: гинекомастија, може да се јави при продолжена примена.

Општи нарушувања и состојби на местото на примена

Многу ретко: замор, исцрпеност, слабост.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми и знаци

Симптомите и знаците за токсичност на дигоксин се во основа слични со оние опишани во делот Несакани дејства, но може да бидат почести и потешки.

Знаците и симптомите на токсичност на дигоксин стануваат почести при концентрации над 3.0 ng-ml (3.84 pmol), иако постои значајна интериндивидуална варијабилност. При одлучување дали симптомите кај пациентот се последица на дејството на дигоксин, важни фактори се клиничката состојба, серумските концентрации на дигоксин и функцијата на тиреоидната жлезда (види Дозирање и начин на употреба).

Возрасни

Кај возрасните без срцеви заболувања, клиничкото искуство покажува дека предозирањето со дигоксин од 10 до 15 mg 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.

Кардијални симптоми



Срцевите симптоми се најчести и најсериозни знаци како за акутната така и за хроничната токсичност. Максималните ефекти на срцето по правило се јавуваат 3 до 6 часа по предозирањето и може да се одржуваат во текот на наредните 24 часа и подолго. Токсичноста на дигоксин може да доведе до речиси секаков тип на аритмија. Вообичаени се повеќеструки нарушувања на ритмот кај еден ист пациент. Тие вклучуваат пароксизмална атријална тахикардија со варијабилан атриовентрикуларен (AV) блок, занодален ритам, спора атријална фибрилација (со мошне мали варијации во брзината на вентрикулите) и двонасочна вентрикуларна тахикардија.

Повремените вентрикуларни контракции се често најраните и најчестите аритмии. Бигеминија или тригеминија исто така често се јавуваат.

Синусна брадикардија и други брадиаритмии се мошне вообичаени.

Срцев блок од прв, второ и трет степен и AV дисоцијација се исто така вообичаени.

Раната токсичност може да се манифестира единствено со продолжување на PR интервалот.

Вентрикуларната тахикардија исто така може да биде манифестација на токсичност.

Срцев застој или асистолија или вентрикуларна фибрилација поради токсичност на дигоксин е обично фатален.

Акутно масивно предозирање со дигоксин може да доведе до изразена хиперкалиемија поради инхибиција на натриум калиум пумпата. Хипокалиемијата може да допринесе за токсичност (види дел 4.4).

Не-кардијални симптоми

Гастроинтестиналните симптоми се мошне вообичаени и кај акутна и кај хронична токсичност. Овие симптоми претходат на срцевите манифестации кај приближно половина од пациентите во повеќето литературни извештаи. Анорексија, мачнина и повраќање се присутни во извештаите со фреквенција до 80%. Овие симптоми обично се присутни во раната фаза на предозирањето.

Невролошки и визуелни симптоми се јавуваат и кај акутна и кај хронична токсичност. Многу честа е појавата на вртоглавица, разни нарушувања во CNS, замор и исцрпеност. Најчесто визуелно нарушување е аберација на колоритниот вид (предоминанција на жолто-зелено). Овие невролошки и визуелни симптоми може да перзистираат дури и по повлекување на другите знаци на токсичност.

Кај хроничната токсичност може да доминираат неспецифични екстракардијални симптоми, како што се исцрпеност и слабост.



Деца

Кај деца на возраст од 1 до 3 години, без срцева болест, клиничкото искуство покажува дека предозирањето со дигоксин од 6 до 10 mg претставува доза која доведува до летален исход кај половина од пациентите. Ако детето на возраст од 1 до 3 години без срцева болест внело повеќе од 10 mg дигоксин, исходот униформно бил фатален кога не е применуван третман со Fab фрагменти.

Повеќето од манифестациите на токсичност кај децата се манифестираат во текот или брзо по фазата на оптеретување со дигоксин.

Кардијални симптоми

Исти аритмии или комбинации на аритмии кои се јавуваат кај возрасните може да се јават и кај децата. Синусна тахикардија, суправентрикуларна тахикардија и брза атријална фибрилација се среќаваат поретко кај педијатриската популација.

Кај педијатриските пациенти поверојатно ќе се јави нарушување во AV спроводливоста или синусна брадикардија.

Вентрикуларна ектопија поретко се јавува, но при масивно предозирање се регистрирани вентрикуларна ектопија, вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација.

Кај новороденчиња, чести знаци за труење се синусна брадикардија или синусен застој и/или продолжување на PR интервалот. Синусна брадикардија е почеста кај доенчињата и децата. Кај постарите деца, AV блоковите се најчесто нарушување во спроводливоста.

За секоја аритмија или промена во спроводливоста во срцето која се развива кај детето кое приема дигоксин треба да се смета дека е предизвикана од дигоксин, додека понатамошните испитувања не докажат спротивно.

Не-кардијални симптоми

Чести екстракардијални симптоми слични на оние кои се среќаваат кај возрасните се гастроинтестинални, CNS и визуелни. Сепак, мачнината и повраќањето не се чести кај доенчињата и малите деца.

Покрај несаканите ефекти кои се среќаваат при употреба на препорачаните дози, кај предозирањето е регистрирано и губиток во телесна тежина кај постарите возрасни групи, прекинување на растот кај доенчињата, абдоминална болка поради исхемија на мезентеричната артерија, поспаност и бихевиорални пречки, вклучувајќи психотични манифестации.

Третман



По непосредна ингестија, како што се акцидентално или намерно само-труење, дозата на оптеретувањето достапна за апсорбција 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 апсорбцијата и врзување на дигоксинот во цревата во текот на ентеро-ентеричката рециркулација.

Ако е присутна хипокалиемија, истата треба да се корегира 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.

Дигоксин-специфични Fab антитела се специфичен и мошне ефикасен третман за токсичност на дигоксин. Интравенската примена дигоксин-специфични (овчји) фрагменти на антител (Fab) е пропратена со брза реверзија на компликациите поврзани со сериозното труење со дигоксин, дигитоксин и сродните гликозиди. За детаљите, потребно е да се консултира литература позрзана со фрагментите на антителата.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Срцеви гликозиди.

АТС код: C01AA05

Механизам на дејство

Дигоксин ја појачува контрактилноста на индуфициентниот микард со директно дејство. Ефектот е пропорционален на дозата при понизок распон на дози, а одреден ефект се постигнува и со сосема мали дози; дејството се јавува дури и на нормален миокард, иако е тогаш комплетно без физиолошка корист. Механизмот на позитивното инотропно дејство на дигоксин е инхибиција на ензимот калиум-натриум-АТП-аза, со што се менува интра/екстра целуларната размена на калиум и натриум. Промената на дистрибуцијата на јони преку мембраната доведува до зголемен влез на калциум во клетките на миокардот, поголема концентрација на калциум во



Handwritten signature in blue ink.

миофибрилите, што резултира со појака контракција на миокардот. Хиперкалиемијата го појачува дејството на дигоксин.

Дигоксин остварува ист базичен ефект на инхибиција на механизмот на размена на на натриум-калиум и на клетките од автономниот нервен систем, стимулирајќи ги да остваруваат индиректна активност на срцето, како што е намалување на брзината на спроведување на импулсите преку преткоморите и атриовентрикуларниот јазол (ваготоничен ефект) и сензитизација на нервите на каротидниот синус (симпатомиметичен ефект). Освен тоа, индиректните промени на контрактилноста на срцето настануваат поради промена на венската комплијанса предизвикани со промената на автономната активност и директната стимулација на вените. Вкупниот циркулаторен одговор не е ист кај сите лица, и зависи од меѓусебниот однос на директните и индиректните ефекти. Во присуство на одредени суправентрикуларни аритмии, најважно е неврогеното успорување на AV спроводливоста.

Степенот на неврохуморалната активација која се јавува кај пациентите со срцева инсуфициенција е поврзан со клиничкото влошување и зголемување на ризикот од смрт. Дигоксин ја намалува активацијата и на симпатикусниот нервен систем и системот на ренин-ангиотензин независно од својата инотропна активност и на тој начин би можел поволно да влијае на преживувањето. Останува нејасно дали ова се постигнува со директни симпатиоинхибиторни ефекти или со ресензитизација со барорефлексни механизми.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорбција

Интравеснаката примена на дозата на оптеретување предизвикува манифестен ефект после 5 до 30 минути; максималниот ефект се постигнува во тек на 1 до 5 часа. После орална примена, дигоксин се ресорбира од желудникот и горните делови на тенкото црево. Кога дигоксин се зема после јадење, брзината на ресорпцијата е намалена, но вкупната количина на ресорбиран дигоксин обично не е променета. Кога се зема со оброк богат со растителни влакна, количината на апсорбиран дигоксин по орално дозирање може да биде намалена.

После орална примена, дејството настапува за 0.5 до 2 часа, а својот максимум го постигнува после 2 до 6 часа. Биолошката расположивост на орално применетиот дигоксин изнесува приближно 63% од таблети и 75% од орален раствор.

Дистрибуција

Иницијалната дистрибуција на дигоксин од централниот во периферниот простор генерално трае 6 до 8 часа. После тоа, настапува постепено намалување на серумските концентрации на дигоксин, кое зависи од елиминацијата на лекот од организмот. Волуменот на дистрибуција е голем



Handwritten signature or initials.

($V_{dss}=510$ литри кај здрави доброволци), што укажува на тоа дека дигоксин се врзува за ткивата. Највисоки концентрации на дигоксин се наоѓаат во срцето, црниот дроб и бубрезите; концентрацијата во срцето е 30 пати поголема во однос на системската циркулација. Иако концентрацијата во скелетните мускули е многу пониска, ова депо не може да се занемари, бидејќи скелетните мускули претставуваат 40% од вкупната телесна маса. Од малата пропорција на вкупен дигоксин која циркулира во плазмата, 25% е врзано за протеините.

Метаболизам

Главните метаболити на дигоксин се дихидродигоксин и дихидрогенин.

Елиминација

Главен пат на елиминација е бубрежна екскреција на непроменет лек.

Дигоксин е супстрат за П-гликопротеинот. Како ефикасен протеин на апикалната мембрана на ентероцитите, П-гликопротеинот може да ја ограничи апсорбцијата на дигоксин. Се смета дека П-гликопротеинот во бубрежните проксимални тубули е важен фактор за бубрежната елиминација на дигоксин (види Интеракции).

После интравенска примена кај здрави доброволци, помеѓу 60% и 75% од дозата на дигоксин се елиминира преку урината во непроменета форма во тек на 6 дена следење. Покажана е директна поврзаност на вкупниот клиренс на дигоксин и бубрежната функција. Поради тоа, процентот на дневниот губиток на дигоксин е функција на клиренсот на креатинин, кој може да се процени од стабилниот серумски креатинин. Вкупниот клиренс на креатинин кај здравата контролна популација изнесува $193 \pm \text{ml/min}$, бубрежен клиренс $152 \pm 24 \text{ ml/min}$.

Кај поголемиот број случаи, главен пат на елиминација на дигоксин е бубрежната екскреција на непроменет лек.

Терминалното полувреме на елиминација на дигоксин кај пациенти со нормална бубрежна функција изнесува 30 до 40 h. Продолжено е кај пациентите со оштетена бубрежна функција и кај анурични пациенти може да изнесува 100 h.

Кај новороденчиња е намален бубрежниот клиренс на дигоксин и мора да се примени адекватно прилагодување на дозата на дигоксин. Тоа е посебно изразено кај предвремено родените деца, бидејќи бубрежниот клиренс го одржува созревањето на бубрезите. Кај деца најдено е дека клиренсот на дигоксин изнесува $65.6 \pm 30 \text{ ml/min}$ со три месеци, во споредба со само $32 \pm 7 \text{ ml/min/1.73m}^2$ со една недела старост. По периодот непосредно после раѓањето, децата генерално бараат пропорционално поголеми дози отколку возрасните, базирано на телесната маса и површината на телото.

Бидејќи поголем дел од лекот е врзан за ткивата, а не циркулира во крвта,



дигоксин не се отстранува ефикасно во тек на кардиопулмоналното премостување. Освен тоа, само околу 3% од дозата на дигоксин се отстранува од организмот во тек на 5 часовна хемодијализа.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Не се применливи.

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 недостапни 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.



Handwritten signature

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АКТАВИС ИНТЕРНАЦИОНАЛ ЛИМИТЕД - Претставништво, 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

Јуни, 2012

