

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Digoxin Sopharma 0,25 mg/ml solution for injection/infusion

20070265
B6/MK/MP-46575

17-07-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 0,25 mg дигоксин (*digoxin*).
Всяка ампула от 2 ml съдържа 0,5 mg дигоксин.

Помощни вещества с известно действие: етанол, пропиленгликол и натрий.
Всяка ампула от 2 ml съдържа 168 mg етанол, 824 mg пропиленгликол и 1,65 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор.
Бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Дигоксин е показан за овладяване на хроничната сърдечна недостатъчност, когато основният проблем е систолична дисфункция. Най-значителна терапевтична полза се наблюдава при пациенти с камерна дилатация.
Дигоксин е показан особено, когато сърдечната недостатъчност се придружава от предсърдно мъждене.
- Надкамерни тахиаритмии, особено предсърдно мъждене или трептене - за контрол на камерната честота.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да бъде строго индивидуална и зависи от възрастта, безмастната телесна маса и бъбречната функция на всеки пациент.

Посочените дози са само ориентировъчни.

Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, началната доза трябва да бъде преразгледана, и по-ниска от препоръчаната.

Нужно е разликите в биодостъпността между парентералните и пероралните форми, да бъдат отчитани, когато се преминава от един начин на приложение към друг. Когато пациентите преминават от перорален към интравенозен път на въвеждане, дозата трябва да бъде редуцирана с около 33%.

Възрастни и деца над 10-годишна възраст

Бърза дигитализация

Забележка: Прилага се при пациенти, които не са приемали сърдечни гликозиди през последните две седмици.



Натоварващата доза е от 500 до 1 000 µg (0,5 до 1,0 mg), и зависи от възрастта, безмастната телесна маса и бъбречната функция на всеки пациент.

Натоварващата доза трябва да бъде разделена на няколко приема, като първоначално се приема половината, а останалото количество се дозира през интервали от 4-8 часа като терапевтичният отговор трябва да бъде оценен преди прилагане на всяка следваща доза.

Приложението е парентерално, с продължителност на венозната инфузия 10-20 минути (вж. точка 6.6 „Инструкции за разреждане“).

Поддържаща дигитализация

Определянето на поддържащата доза се основава на изчисляването на дневните загуби през отделителната система. В клиничната практика си използва широко следната формула:

$$\text{Поддържаща доза} = \text{максимални телесни запаси} \times \frac{\% \text{ дневни загуби}}{100}$$

Където:

$$\begin{aligned} \text{Максимални телесни запаси} &= \text{натоварваща доза} \\ \% \text{ дневни загуби} &= 14 + \frac{\text{креатининов клирънс (C}_{cr}\text{)}}{5} \end{aligned}$$

C_{cr} е креатининовия клирънс, коригиран към 70 kg телесно тегло или 1,73 m² телесна повърхност. C_{CR} (коригиран към 70 kg телесно тегло) може да бъде изчислен, ако разполагате и само със серумната креатининова концентрация (S_{CR}) както следва:

Мъже

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{възрастта})}{S_{cr} \text{ (в mg/100 ml)}}$$

Забележка: Когато серумната концентрация на креатинина (S_{cr}) е представена в µmol/l, стойностите трябва да се преизчислят в mg на 100 ml (mg%), както следва:

$$S_{cr} \text{ (в mg/100 ml)} = S_{cr} \text{ (µmol/l)} \times \frac{113,12}{10\,000} = \frac{S_{cr} \text{ (µmol/l)}}{88,4}$$

където 113,12 е молекулната маса на креатинина.

Жени

Полученият резултат за C_{cr} се умножава по 0,85.

Забележка: Тези формули не могат да се използват за изчисляване на креатининовия клирънс при деца.

На практика, това означава, че повечето пациенти се нуждаят от 0,125 до 0,25 mg дигоксин дневно. При чувствителни пациенти, с повишен риск от поява на нежелани реакции, е подходяща дозата от 0,0625 mg дневно.

Обратно, при някои пациенти е подходяща по-висока доза.

Новородени, кърмачета и деца до 10-годишна възраст (ако в предходните две седмици не са прилагани сърдечни гликозиди)



Бъбречният клирънс на дигоксин при новородените, особено при недоносените, е понижен, затова, освен общите инструкции за дозиране, трябва да се предвиди адекватна редукция на дозата и индивидуално дозиране.

След неонаталния период, децата като цяло се нуждаят от по-висока дозировка спрямо телесното тегло и телесната повърхност, отколкото възрастните. При децата над 10 години, се изисква дозиране както при възрастните, като дозите се коригират спрямо телесното им тегло.

Парентерална натоварваща доза (прилага се по следната схема):

Недоносени новородени с телесно тегло под 1,5 kg	20 µg/kg на 24 часа
Недоносени новородени с телесно тегло 1,5 – 2,5 kg	30 µg/kg на 24 часа
Новородени до 2-годишна възраст	35 µg/kg на 24 часа
Деца от 2 до 5-годишна възраст	35 µg/kg на 24 часа
Деца от 5 до 10-годишна възраст	25 µg/kg на 24 часа

Натоварващата доза трябва да бъде разделена на няколко приема, като първоначално се приема половината, а останалото количество се дозира през интервали от 4-8 часа като терапевтичният отговор трябва да бъде оценен, преди прилагане на всяка следваща доза. Приложението е парентерално, с продължителност на венозната инфузия 10-20 минути (вж. точка 6.6 „Инструкции за разреждане“).

Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, оптималната натоварваща доза ще бъде по-ниска от препоръчаната.

Поддържаща дигитализация (прилага се по следната схема):

Недоносени новородени:

Дневна доза = 20% от натоварващата доза за 24 часа (орална или интравенозна)

Доносени новородени и деца до 10-годишна възраст:

Дневна доза = 25% от натоварващата доза за 24 часа (орална или интравенозна)

Тези схеми на дозиране се предлагат като общи насоки. За приспособяване на дозите при педиатрични пациенти е необходим мониторинг на серумните нива на дигоксин и стриктно проследяване в клинични условия.

Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, оптималната натоварваща доза ще бъде по-ниска от препоръчаната.

Пациенти над 65-годишна възраст

Въпреки че при пациенти в напреднала възраст се използват по-ниски дози, съществуващата тенденция към влошаване на бъбречната функция и ниската им безмастна телесна маса повлияват фармакокинетиката на дигоксин, като при тях лесно се стига до високи серумни нива на дигоксин, със съпътстващите токсични явления. Серумното ниво на дигоксин трябва да се проследява редовно и да се избягва хипокалиемията.

Препоръки за дозиране при бъбречни увреждания

При пациенти в напреднала възраст, както и когато са налице причини за понижен бъбречен клирънс на дигоксин, трябва да се обмисли редукция както на натоварващите, така и на поддържащите дози. (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Дигоксин Софарма е предназначен за парентерално приложение.

Прилага се бавно венозно, разреден с подходящ инфузионен разтвор, като продължителността на инфузията е 10-20 минути (вж. точка 6.6).



Общата натоварваща доза трябва да бъде разделена на няколко дози. Първоначално се прилага приблизително половината от общата доза, а останалата част от общата доза се дели и прилага на интервали от 4 до 8 часа. Преди прилагането на всяка допълнителна доза, трябва да се направи оценка на клиничната реакция.

Не се препоръчва интрамускулно въвеждане на дигоксин. То е силно болезнено и води до мускулна некроза.

Бързото венозно инжектиране може да причини вазоконстрикция, последвана от хипертензия и понижен коронарен кръвоток. Затова бавното венозно въвеждане е от голямо значение при сърдечна недостатъчност с хипертония и остър миокарден инфаркт.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дигоксин, други сърдечни гликозиди или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Проводни нарушения - интермитентен пълен AV-блок и AV-блок II степен, особено при анамнеза за синдром на Стокс-Адамс;
- Наличие на аритмии, причинени от дигиталисова интоксикация;
- Дигоксин е противопоказан при надкамерни аритмии, асоциирани с допълнително атриовентрикуларно снопче, като WPW-синдром (пристъпи на надкамерна тахикардия - предсърдно мъждене, протичащо с деформирани, разширени QRS-комплекси), освен ако електрофизиологичните характеристики на снопчето са известни и всички възможни негативни ефекти на дигоксин върху тези характеристики са предварително оценени. Дигоксин е противопоказан при наличие или съмнение за наличие на допълнително атриовентрикуларно снопче, дори и без анамнеза за надкамерни аритмии.
- Пристъпи на камерна тахикардия или камерно мъждене;
- Сърдечна недостатъчност при хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, освен в случаи с придружаващо предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност, но дори и в тези случаи дигоксин трябва да се прилага особено предпазливо.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мониторинг

При пациенти на лечение с дигоксин е необходимо периодично проследяване на серумните нива на електролитите и бъбречната функция (серумната концентрация на креатинин).

Честотата на проследяване зависи от състоянието на пациента.

Серумната концентрация на дигоксин може да бъде изразена в конвенционални единици като нанограм на милилитър (ng/ml) или в единици по системата SI като наномол на литър (nmol/l). За да превърнете ng/ml в nmol/l, умножете ng/ml по 1,28.

Серумната концентрация на дигоксин се определя с радиоимунна абсорбциометрия.

Кръвта за изследване се взема най-малко 6 часа след последната приложена доза дигоксин.

Изследвания на пациенти от групата за проучване на дигиталис показват, че оптималното серумно ниво на дигоксин между приемите трябва да бъде между 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) и 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

Проявите на токсичност обичайно се асоциират със серумни нива на дигоксин над 2,0 ng/ml, но понякога прояви на токсичност могат да се наблюдават и при по-ниски серумни концентрации.

Оценка дали симптомите на пациента се дължат на терапията с дигоксин, може да бъде направена след като се вземат предвид важни фактори като клиничния статус на пациента, серумното ниво на калия и функциите на щитовидната жлеза (вж. точка 4.9).

Други видове гликозиди, включително метаболитите на дигоксин, могат да интерферират с резултатите от тестовете, което изисква внимание по отношение на стойности, некореспондиращи с клиничния статус на пациента.



Мониторингът на серумното ниво на дигоксин може да бъде много полезен за определяне на курса на терапията, но трябва да се има предвид, че токсични дози от други гликозиди могат да компрометират резултатите от анализите и да имитират привидно задоволителни резултати. Уместно е наблюденията да се проведат при временно прекратяване на приема на дигоксин.

Аритмии

Токсичността на дигоксин може да провокира изявата на аритмии, някои от които могат да наподобяват аритмиите, за които се назначава лекарствения продукт. Например, надкамерната тахикардия с променлив AV блок изисква особено внимание, защото ритъмът много наподобява предсърдно мъждене.

Много от благотворните ефекти на дигоксин върху ритъмните нарушения са резултат от забавяне на атриовентрикуларното провеждане. При наличие на съществуващ непълен AV блок следва да се очаква бърза прогресия на блока. При наличие на съществуващ пълен блок, може да бъде потиснат идиовентрикуларният ритъм.

Синоатриални увреждания

В някои случаи на синоатриално увреждане (Sick Sinus синдром), дигоксин може да причини синоатриален блок или влошаване на синусовата брадикардия.

Миокарден инфаркт

Дигоксин не е противопоказан в първите дни след остър миокарден инфаркт. Приложението на инотропни медикаменти в този период може да доведе до нежелано повишение на потребностите на миокарда от кислород и исхемия при някои пациенти, затова някои ретроспективни проучвания асоциират дигоксина с повишен риск от летален изход. Във всеки случай, при нестабилни пациенти с пресен миокарден инфаркт и хипокалиемия, трябва да се има предвид възможността за възникване на аритмии.

Сърдечна амилоидоза

При пациенти страдащи от амилоидоза на сърцето, придружена от сърдечна недостатъчност, приложението на дигоксин като цяло трябва да се избягва. При пациенти с амилоидоза на сърцето и предсърдно мъждене, при липса на друга подходяща терапия, дигоксин може да бъде използван при условие, че камерната честота се контролира внимателно.

Миокардит

В редки случаи дигоксин може да предизвика вазоконстрикция и следва да се избягва при пациенти с миокардит.

Пациенти с бери-бери и увреждане на сърцето

Пациенти с бери-бери и увреждане на сърцето не реагират адекватно на терапията с дигоксин, ако подлежащият тиаминов дефицит не се третира своевременно. В научната литература има данни, че при бери-бери с увреждане на сърцето дигоксин може да инхибира навлизането на тиамин в миоцитите.

Констриктивен перикардит

Дигоксин не трябва да се назначава при констриктивен перикардит, освен когато се използва за контрол на камерния ритъм при предсърдно мъждене или за подобряване на систолната дисфункция.

Издръжливост при физическо натоварване

При пациенти с нарушена систолна левокамерна функция и нормален синусов ритъм, дигоксин подобрява издръжливостта на физическо натоварване. Възможно е това да се дължи на подобрената хемодинамика. Ползата от дигоксин за пациентите с надкамерни аритмии е по-отчетлива в покой, отколкото при физическо натоварване.



Прекратяване приема на дигоксин

Прекратяването на приема на дигоксин при пациенти на терапия с диуретици, самостоятелно или в комбинация с АСЕ-инхибитори, води до клинично влошаване.

Електрокардиография

При приложение на дигоксин в терапевтични дози може да се наблюдават ЕКГ- промени (удължаване на PR-интервала и депресия на ST-сегмента; както и фалшиво положителни ST-промени на теста с натоварване), които са обусловени от електрофизиологичните свойства на дигоксин и не са проява на интоксикация.

Тежки респираторни заболявания

Пациентите със сериозни респираторни заболявания могат да проявят повишена чувствителност на миокарда към дигиталисови гликозиди.

Хипоксия, хипокалиемия, хипомагнезиемия и хиперкалциемия

Хипоксията, хипокалиемията, хипомагнезиемията и подчертаната хиперкалциемия повишават чувствителността на миокарда към действието на сърдечните гликозиди.

Заболявания на щитовидната жлеза

При пациенти със заболявания на щитовидната жлеза дигоксин се прилага с особено внимание. При хипофункция на жлезата натоварващите и поддържащите дози трябва да бъдат понижени. При хипертиреозидизъм съществува релативна резистентност към дигоксин и е възможно да се наложи повишаване на дозите. По време на курс за лечение на тиреотоксикоза, дозите трябва да бъдат понижени, докато тиреотоксикозата не бъде овладяна.

Хронична конгестивна сърдечна недостатъчност

Въпреки че повечето пациенти с хронична конгестивна сърдечна недостатъчност се подобряват при бърза дигитализация с дигоксин, при някои от тях липсва изявено, постоянно и дълготрайно подобрене на хемодинамиката. Затова, преди избора на дигоксин като средство за поддържаща дигитализация, отговорът на терапията трябва да се оцени за всеки пациент поотделно.

Електрокардиоверзия

При пациенти с предсърдно мъждене, за които е планирана електрокардиоверзия, 1-2 дни преди манипулацията е необходимо да се намали дозата на дигоксин (с оглед избягване появата на камерни аритмии). При пациенти със съмнение за дигиталисова интоксикация електрокардиоверзията трябва да бъде отложена. При необходимост от спешна кардиоверзия се използва електрошок с по-малка мощност. Директната кардиоверзия е неподходяща за лечение на аритмии, причинени от сърдечни гликозиди.

Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, на пациентите се препоръчва по-ниска натоварваща доза.

Този лекарствен продукт съдържа 10 об.% етанол (алкохол), т.е. до 168 mg в една ампула, еквивалентни на 4 ml бира или 1,67 ml вино в една ампула. Вреден за хора, страдащи от алкохолизъм. Да се има предвид при бременни или кърмачки, деца и рискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Това лекарство съдържа 824 mg пропиленгликол във всяка ампула, които са еквивалентни на 412 mg/ml. Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата като етанол, може да причини нежелани реакции при деца под 5-годишна възраст.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една ампула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействието може да бъде резултат от въздействие върху реналната екскреция, свързването в тъканите, свързване с плазмените протеини, разпределението в тъканите, абсорбцията в гастроинтестиналния тракт и чувствителността към дигоксин. Възможността за взаимодействие между медикаментите трябва да се има предвид винаги, когато се назначава комбинирана терапия и най-добрата предпазна мярка при възникнало съмнение е проверката на серумната концентрация на дигоксин.

Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеина, затова инхибиторите на Р-гликопротеина могат да повишат концентрацията на дигоксин в кръвта чрез подобряване на резорбцията и/или понижаване на бъбречния клирънс (вж. точка 5.2).

Комбинации които трябва да бъдат избегнати

Серумните нива на дигоксин могат да бъдат повишени при едновременно приложение с:
Едновременното приложение на дигоксин с бета-блокери може да потисне допълнително предсърдно-камерната проводимост.

Лекарства, които предизвикват хипокалиемия или вътретъканен калиев дефицит, може да повишат чувствителността към дигоксин. С такова действие са диуретици, литиеви соли, кортикостероиди, карбенексон. При едновременно приложение с бримкови диуретици, или хидрохлортиазид, серумните електролити и бъбречната функция, трябва да се следят стриктно.

При дигитализирани пациенти калцият може да причини сериозни аритмии, особено ако е въведен бързо венозно.

Симпатомиметиците имат директен положителен хронотропен ефект, който може да предизвика сърдечни аритмии и да доведе също до хипокалиемия, която да причини или да влоши сърдечни аритмии. Едновременното приложение на дигоксин и симпатомиметици може да повиши риска от сърдечни аритмии.

Комбинации изискващи повишено внимание

Серумните нива на дигоксин могат да бъдат повишени при едновременно приложение с:
Амиодарон, канаглифлозин, даклатасвир, флибансерин, флекаинид, празозин, пропafenон, хинидин, спиронолактон, макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), тетрациклин (вероятно и други антибиотици), гентамицин, изавуконазол, итраконазол, ивакафтор, хинин, триметоприм, алпразолам, индометацин, пропантелин, мирабегрон, нефазодон, аторвастатин, циклоспорин, епопростенол, вазопресин рецепторни антагонисти (толпатан и кониваптан), карведиол, ритонавир/ритонавир съдържащи режими, талепревир, дронедарон, ранолазин, симепревир, телмисартан, лапатиниб, тикагрелор, вандетаниб, велпатасвир. При едновременна употреба на дигоксин с някои от изброените по-горе продукти е необходимо повишено внимание. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се мониторира и да се използват за титриране на дозата му.

Едновременното приложение на дигоксин и сенозиди може да се асоциира с умерено повишаване на риска от дигоксинова токсичност при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Пациентите приемащи дигоксин са по-чувствителни към хипокалиемията, предизвикана от суксаметониум.

Лекарства, които модифицират съдовия тонус на аферентните и еферентни артериоли, променят гломерулната филтрация. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензиновите рецепторни блокери (ARB) понижават медираната от ангиотензин II вазоконстрикция на еферентните артериоли, докато нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и инхибиторите на ензима циклооксигеназа-2 (COX-2) понижават медираната от простагландин вазодилатация на аферентните артериоли. ARB, ACE



инхибиторите, НСПВС и инхибиторите на COX-2 не променят в значителна степен фармакокинетиката на дигоксин нито РК-параметрите по един последователен начин. Въпреки това, тези лекарства могат да променят бъбречната функция при някои пациенти, което да доведе до вторично повишаване на плазмената концентрация на дигоксин.

Блокерите на калциевите канали могат да повишат или да не предизвикат промяна в серумните нива на дигоксин. Верапамил, фелодипин и тиапамил повишават нивата на серумния дигоксин. Нифедипин и дилтиазем могат да повишат или да не окажат никакъв ефект върху нивата на серумния дигоксин, докато исрадипин не предизвиква никаква промяна. Блокерите на калциевите канали са известни също с това, че имат потискащо въздействие върху синоатриалната или атриовентрикуларна нодална проводимост, особено дилтиазем и верапамил.

Серумните нива на дигоксин могат да бъдат понижени при едновременно приложение с: Антиациди, някои осмотични лаксативи, каолин-пектин, акарбоза, неомицин, пенициламин, рифампицин, някои цитостатици, метоклопрамид, сулфасалазин, адреналин, салбутамол, холестирамин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), бупропион и допълнително ентéralно хранене.

Бупропион и неговият главен циркулиращ метаболит, със и без дигоксин, стимулират OATP4C1-медирания транспорт на дигоксин. Дигоксин се идентифицира като субстрат за aOATP4C1 в базолатералната страна на проксималните бъбречни тубули. Свързването на бупропион и неговите метаболити към OATP4C1 е възможно да усилва транспорта на дигоксин и, следователно, да повишава бъбречната секреция на дигоксин.

Други взаимодействия:

Мирлинон не променя равновесното състояние на серумното ниво на дигоксин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Въпреки че дозировката и контролът на терапията с дигоксин са по-слабо предсказуеми при бременни жени, отколкото при пациенти, които не са бременни, бременността не се явява противопоказание за употреба на дигоксин, като в някои случаи дори е необходимо повишаване на дозата по време на бременност. Както при всички лекарства, дигоксин трябва да бъде предписван на бременни жени само когато ползата на майката от лечението превишава възможния риск за плода.

Не са наблюдавани забележими нежелани реакции при плода и новороденото, когато серумните концентрации на дигоксин при майката се поддържат в нормални граници, дори и при продължителна пренатална експозиция на дигиталисови гликозиди. Макар че се е смятало, че директното въздействие на дигоксин върху миомериума може да доведе до незрялост на плода и ниско тегло при раждане, не може да бъде пренебрегнат приносът на подлежащото сърдечно заболяване за това. Приложението на дигоксин на майката е метод, който успешно се използва за третиране на тахикардия и конгестивна сърдечна недостатъчност при плода. Нежелани реакции при плода са наблюдавани в случаи с дигиталисова интоксикация на майката.

Кърмене

Дигоксин се екскретира с майчиното мляко в незначителни количества, поради което лечението с дигоксин на кърмещи жени не е противопоказано.

Фертилитет

Няма информация дали дигоксин има ефект върху фертилитета при хора. Не е известно дали дигоксин има тератогенни ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Има съобщения за нарушения в зрението и функциите на ЦНС при пациенти, приемащи дигоксин, следователно пациентите трябва да внимават, когато шофират, работят с машини или извършват опасни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително единични съобщения.

Много честите, честите и нечестите реакции са установени при клинични проучвания, като случаите с плацебо са взети под внимание. Нежеланите лекарствени реакции, установени при постмаркетингови наблюдения се считат за редки или много редки (включително отделни съобщения).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: понижен апетит

Психични нарушения

Нечести: депресия

Много редки: психични разстройства, апатия, обърканост

Нарушения на нервната система

Чести: смущения във функциите на ЦНС, замаяност

Много редки: главоболие

Нарушения на очите

Чести: нарушено зрение (размазано виждане или виждане в жълто)

Сърдечни нарушения

Чести: аритмия, синусова брадикардия, проводни нарушения, проявяващи се на ЕКГ с удължен PR интервал, камерни екстрасистоли (моно- или политопни, с характер на бигеминия или тригеминия)

Много редки: надкамерна тахиаритмия, предсърдна тахикардия (с или без блок), надкамерна тахикардия (нодална тахикардия), камерна екстрасистолия, преждевременни камерни контракции (PVC), депресия на ST-сегмента в ЕКГ

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, диария

Много редки: чревна исхемия и некроза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив с уртикариален или скарлатиноформен характер, който може да бъде придружен от еозинофилия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: гинекомастия (при продължително приложение)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много редки: слабост, неразположение, уморяемост



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Признаците на предозиране са подобни на тези, описани в точка 4.8, но могат да бъдат по-чести и по-тежки.

Признаците на интоксикация с дигоксин започват да се проявяват с повишена честота при нива над 2,0 ngr/ml (2,56 pmol/l), макар че чувствителността при отделните индивиди варира значително. Оценка дали симптомите на пациента се дължат на терапията с дигоксин, може да бъде направена след като се вземат предвид важни фактори като клиничния статус на пациента, серумното ниво на калия и функциите на щитовидната жлеза (вж. точка 4.2). При пациенти провеждащи хемодиализа, употребата на дигоксин е свързана с повишена смъртност, най-рискови са пациентите с ниски преддиализни стойности на калий.

Възрастни

Клиничните наблюдения показват, че при възрастни без сърдечно заболяване, свръхдоза дигоксин от 10 до 15 mg води до смърт на половината пациенти.

Ако възрастен без сърдечно заболяване, приеме повече от 25 mg дигоксин, резултатът е смърт или прогресивна интоксикация, което може да бъде предотвратено единствено с въвеждане на дигоксин-свързващи антители.

Симптоми на предозиране от страна на сърцето

Симптомите от страна на сърцето са най-честият и сериозен знак за остра или хронична дигиталисова интоксикация. Най-изразените сърдечни симптоми се проявяват 3 до 6 часа след предозиране и могат да персistirат през следващите 24 часа или по-дълго. На практика, интоксикацията с дигоксин може да се прояви като произволен тип аритмия. Чести са и множествените ритъмни нарушения при един и същи пациент. Те включват пароксизмална предсърдна тахикардия с променлив AV-блок, нодална тахикардия, брадифреквентно предсърдно мъждене (с много малки вариации в камерната честота) и бифасцикуларна камерна тахикардия.

Камерните екстрасистоли са най-ранната и честа проява на аритмия. Често се проявяват бигеминия или тригеминия.

Често се появяват синусовата брадикардия и други брадиаритмии.

Чест е сърдечният блок от I, II и III степен, както и AV дисоциацията.

Ранен признак на интоксикация може да бъде удължаването на PR-интервала.

Признак на интоксикация може да бъде и камерната тахикардия.

Интоксикацията с дигоксин може да доведе до сърдечен арест, обикновено фатален, като следствие от асистолия или камерно мъждене.

Хипокалиемията може да допринесе за настъпване на интоксикация (вж. точка 4.4).

Симптоми на предозиране от страна на други органи и системи

Бързото натоварване с много високи дози води от лека до изразена хипокалиемия, следствие от блокиране на натрий-калиевата помпа.

Гастроинтестиналните симптоми са много чести при остра или хронична интоксикация. Повече от половината пациенти те предхождат симптомите от страна на сърцето (по литературни данни). В повечето случаи (до 80%) се съобщава за анорексия, гадене и повръщане. Тези симптоми се проявяват сравнително бързо след предозиране.



Симптоми от страна на зрението и нервната система се проявяват както при остра, така и при хронична интоксикация. Много чести симптоми са замаяност, различни смущения във функциите на ЦНС, умора и общо неразположение. Най-чести са нарушенията в цветното зрение (виждане в жълто-зелено). Зрителните и неврологични симптоми могат да персистират дори след като другите симптоми на интоксикация вече са отзвучали.

При хронична интоксикация могат да преобладават неспецифичните общи оплаквания като слабост и неразположение.

Деца

Клиничните наблюдения показват, че при деца на възраст от 1 до 3 години без сърдечно заболяване, свръхдоза дигоксин от 6 до 10 mg води до смърт на половината пациенти. Ако дете на възраст от 1 до 3 години, без сърдечно заболяване, приеме повече от 10 mg дигоксин и не бъдат въведени дигоксин-свързващи антитела, фаталният изход е гарантиран. Повечето симптоми на интоксикация при децата се проявяват по време на началната дигитализация или скоро след това.

Симптоми на предозиране от страна на сърцето

При децата се проявяват същите аритмии или комбинации от аритмии, както при възрастните. В педиатричната популация се наблюдават по-рядко синусова тахикардия, надкамерна тахикардия и тахифреквентно предсърдно мъждене. По-чести са проводните (AV) нарушения и синусовата брадикардия.

Камерната екстрасистолия е по-рядка, има съобщения за камерна екстрасистолия, камерна тахикардия и камерно мъждене само в случаи на мощно предозиране.

При новородени, синусовата брадикардия или синусовият арест и/или удължените PR интервали са чести признаци на токсичност. Синусовата брадикардия е обичайна при малки бебета и деца. При по-големи деца, най-честите проводни разстройства са под формата на AV-блок.

При деца, приемащи дигоксин, всяко ритмно или проводно нарушение следва да се счита за причинено от дигоксин, освен ако последващата оценка докаже противното.

Симптоми на предозиране от страна на други органи и системи

Подобно на възрастните, чести екстракардиални симптоми са тези от страна на зрението, ЦНС и гастроинтестиналния тракт. При кърмачета и малки деца по-рядко се срещат гадене и повръщане.

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани при приложение на препоръчаните дози, при предозиране се съобщава и за забавен растеж и развитие при кърмачетата, загуба на тегло при по-големите деца, коремни болки вследствие от исхемия на мезентериалните артерии, замаяност и поведенчески нарушения, включително психотична симптоматика.

Лечение

Промивката на стомаха след скорошно поглъщане (случайно или умишлено самоотравяне) спомага за редуциране на количество дигоксин, налично за абсорбция. Пациентите, погълнали големи количества дигоксин трябва да приемат голяма доза активен въглен, който свързва дигоксин в гастроинтестиналния тракт и предотвратява абсорбцията.

Наличната хипокалиемия трябва да бъде коригирана. В случаи на поглъщане на големи количества дигоксин, скелетните мускули отделят калий и това може да доведе до хиперкалиемия, затова, преди прилагането на препарати, коригиращи хипокалиемията, трябва да бъде изследвано серумното ниво на калия.

Брадиаритмиите се повлияват от атропин, но може да се наложи временно поставяне на пейсмейкър. Камерните аритмии се повлияват от лидокаин и фенитоин.

При интоксикация със съществуваща опасност за живота, диализата не е подходящ метод за отстраняване на дигоксин от организма.

Интравенозното приложение на специфични дигоксин-свързващи (овчи) антитела води до бързо отзвучаване на симптомите и усложненията свързани с дигиталисовата интоксикация.



Прилагането на Fab антитяло е единственото специфично лечение на интоксикацията с дигоксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сърдечни гликозиди, дигиталисови. АТС код C01AA05

Механизъм на действие

Дигоксин е лекарствен продукт от групата на дигиталисовите гликозиди. Притежава мощен положителен инотропен и батмотропен и отрицателен хроно- и дромотропен ефект върху миокарда. Благоприятните ефекти на дигоксин са резултат на директното му действие върху сърдечния мускул. Ефектите са пропорционални на дозата и се постигат със сравнително ниски дози. Дигоксин въздейства върху електрическата деполяризация на клетките на миокарда и повлиява на техния контрактилитет. Това се постига, като се повиши вътреклетъчният натрий чрез инхибирането на Na/K-АТР-аза. При това се активира Na/Ca канал и се стига до повишаване на вътреклетъчната калциева концентрация. В резултат на това се подобрява електромеханичното предаване. Ефикасността на дигоксин се може да бъде значително повишена при ниска екстрацелуларна концентрация на калия, докато хиперкалиемията има обратен ефект.

В терапевтични граници сърдечните гликозиди инхибират йонната помпа (K/Na-АТР-аза) само отчасти, което не променя вътреклетъчното калиево ниво. При интоксикация йонната помпа е потисната в такава степен, че вътреклетъчната концентрация на натрия се повишава, а на калия се понижава. По такъв начин потенциалът на мембраната спада и склонността към спонтанна активност се повишава.

Освен директното действие върху сърдечния мускул, дигоксин има и индиректен ефект, осъществяван чрез автономната нервна система (АНС), който отново се дължи на инхибиране на Na⁺/K⁺ помпа в клетките на АНС. Вагомиметичното действие води до понижаване на симпатиковия тонус и намалена честота на провеждане на импулсите през предсърдията и AV-възела. Следователно, главен благоприятен ефект на дигоксина е забавяне на камерната честота.

Интравенозното приложение на натоварваща доза предизвиква значим фармакологичен ефект в рамките на 5 до 30 минути, докато при използване на пероралния път, ефектът настъпва след половин до 2 часа.

Фармакодинамични ефекти

Проучването PROVED има за цел да определи ефективността на дигоксин при 88 пациенти с хронична, стабилно лека до умерена сърдечна недостатъчност. Отнемането на дигоксин или продължаването му е осъществено в проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано мултицентрово проучване на пациенти с хронична, стабилно лека до умерена сърдечна недостатъчност, вторична на левокамерна систолна дисфункция, които имат нормален синусов ритъм и са на дългосрочно лечение с диуретици и дигоксин. Пациентите, изтеглени от терапията с дигоксин, показват влошен максимален капацитет при физическо натоварване ($p = 0.003$), повишена честота на неуспешно лечение ($p = 0.039$) и скъсен период до неуспех на лечението ($p = 0.037$). Пациентите, продължили приема на дигоксин, имат по ниско телесно тегло ($p = 0.044$) и сърдечна честота ($p = 0.003$) и по-висока левокамерна фракция на изтласкване ($p = 0.016$). Цялостният процент на участниците с едно или повече нежелани събития е сходен при двете групи: 59 % в плацебо групата и 69 % в групата с дигоксин. Това уточнява вида на нежеланите събития.

Проучването RADIANCE изследва ефектите от прекратяването на дигоксин при стабилни пациенти NYHA клас II и III, получавали диуретици и ACE инхибитори. 178-те пациента са



първоначално стабилизиран с комбинация от каптоприл или еналаприл, диуретици и дигоксин, след това са рандомизирани да продължат терапията с дигоксин или да променят на плацебо. Относителният риск от влошаване на болестта в плацебо групата е 5.9, сравнен с групата на дигоксин. Прекратяването на дигоксин се придружава от влошаване на симптомите, понижен толеранс към физически усилия и влошено качество на живот, което показва, че пациентите с ХСН са изложени на значителен риск при прекъсване на лекарството, независимо от продължаващата терапия с диуретици и АСЕ инхибитори. Приблизително 56 % от плацебо групата и 49% от групата на дигоксин изпитват неуточнени странични ефекти.

В проучването DIG 6800 пациенти със сърдечна недостатъчност са рандомизирани да приемат дигоксин или плацебо. При всички смъртни случаи не се установява разлика между пациентите, лекувани с дигоксин и пациентите, приемали плацебо. В групата с дигоксин се наблюдава тенденция към намаляване риска от смърт, който се приписва на влошена сърдечна недостатъчност (рисково съотношение, 0.88; 95% доверителен интервал, 0.77 до 1.01; $p = 0.06$). Все пак, пациентите, приемали дигоксин, имат значително ($p < 0.001$) по-малко хоспитализации, когато лекарството е приемано в допълнение към диуретици и АСЕ инхибитори. Терапията с дигоксин е най-благоприятна при пациенти с фракция на изтласкване от $\leq 25\%$, пациентите с уголемени сърца (кардиоторакално съотношение > 0.55), и пациентите от NYHA функционален клас III или IV. При проучването DIG, за 11.9 % от пациентите в групата с дигоксин и 7.9 % от пациентите в групата с плацебо има подозрение за дигоксинова токсичност, като най-честите симптоми са нови епизоди на камерна фибрилация, надкамерна аритмия, тахикардия или напреднал атриовентрикуларен блок.

Проучването AFFIRM включва общо 4060 пациенти, включени в рандомизирано, мултицентрово сравнение на две лечебни стратегии при пациенти с предсърдно мъждене и висок риск от удар или смърт, първичната крайна точка е цялостната смъртност. Установени са 356 смъртни случая сред пациентите, включени към терапия с контрол на ритъма (амиодарон, дизопирамид, флекаинид, морицизин, прокаинамид, пропафенон, хинидин, соталол и комбинации от тези лекарства) и 310 смъртни случая при пациентите с контрол на пулса (β -блокери, блокери на калциевите канали (верапамил и дилтиазем), дигоксин и комбинации от тези лекарства) терапия (смъртност след пет години, съответно 23.8% и 21.3%; коефициент на опасност, 1.15 [95% доверителен интервал, 0.99 до 1.34]; $p = 0.08$). Повече пациенти в групата с контрол на ритъма, отколкото в групата с контрол на пулса са били хоспитализирани и е имало повече нежелани лекарствени реакции в групата с контрол на ритъма. Непреки промени в сърдечния контрактилитет също са резултат от промени във венозния комплайънс, предизвикани от променената автономна активност и от пряка венозна стимулация. Взаимодействието между пряката и непряка активност управлява общия циркулаторен отговор, който не е еднакъв при всички лица. При наличие на някои надкамерни аритмии, неврогенно медираното забавяне на AV проводимостта е от първостепенно значение. Степента на неврохормонална активация при пациенти със сърдечна недостатъчност се асоциира с клинично влошаване и повишен риск от смърт. Дигоксин намалява активирането както на симпатичната нервна система, така и на (ренин-ангиотензин) системата, независимо от нейните йонотропни действия и по този начин би могъл да повлияе благоприятно на преживяемостта. Остава неясно дали това се постига чрез преки симпатинхибиторни ефекти или чрез ре-сенсibiliзиращи барорефлексни механизми.

Индиректните промени в сърдечния контрактилитет се дължат също и на промените във венозния комплайънс, които са резултат от променената активност на АНС и директно стимулиращо въздействие върху вените. Общият ефект върху циркулацията не е еднакъв при отделните субекти и се управлява от взаимодействието между директния и индиректния механизъм на действие на дигоксин. При някои надкамерни аритмии е водещо неврогенно медираното забавяне на провеждането в AV-възела.

При пациенти със сърдечна недостатъчност степента на неврохормонална активация асоциира с клинично влошаване и риск от повишена смъртност. Независимо от своя йонотропен ефект, дигоксин понижава активността на симпатиковата нервна система и системата ренин



ангиотензин и така може да повлияе благоприятно преживяемостта. Механизмите за това остават неясни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Терапевтичните серумни концентрации са в диапазона от 0,5 - 2 ng/ml.

Абсорбция

При интравенозно приложение на продукта, ефектът настъпва бързо - от 5 до 30 минути след началото на инфузията (зависи от скоростта ѝ), като достига своя максимум след 1 до 5 часа.

Разпределение

Първоначалното разпределение на дигоксин продължава от 6 до 8 часа. То е следвано от постепенно понижаване на серумната концентрация, зависещо от скоростта на екскреция на дигоксин от организма. Дигоксин има голям обем на разпределение ($V_{d_{ss}} = 510 \text{ l}$ при здрави доброволци), което демонстрира, че той се разпределя в значителна степен и се свързва с много от тъканите. Най-високи концентрации на дигоксин са измерени в сърцето, черния дроб и бъбреците, като концентрациите в сърцето надвишават 30 пъти тези в кръвообращението. Макар че концентрацията в скелетните мускули е доста по-ниска, това депо не трябва да бъде подценявано, защото те представляват 40% от телесното тегло. Свързва се с плазмените протеини до 25%.

Биотрансформация

По-голямата част от дигоксин се отделя чрез бъбреците в непроменен вид, макар че малка част от дозата се метаболизира до фармакологично активни и неактивни метаболити. Главните метаболити на дигоксин са дихидродигоксин и дигоксигенин.

Елиминиране

Отделя се от организма основно чрез бъбреците, в непроменен вид. Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеина, който е транспортен протеин в апикалната мембрана на ентероцитите и може да ограничи абсорбцията на дигоксин. Р-гликопротеина в проксималните бъбречни тубули е важен фактор в регулацията на бъбречната екскреция на дигоксин (вж. точка 4.5).

При 6-дневен период на проследяване след венозно приложение, между 60 и 75% от приложената доза се открива непроменена в урината. Дигоксин се екскретира основно чрез бъбреците, като процентът дневни загуби е функция на креатининовият клирънс, получен от концентрацията на серумния креатинин. Тоталният и бъбречен клирънс на дигоксин при здрави хора е $193 \pm 25 \text{ ml/min}$, респективно $152 \pm 24 \text{ ml/min}$.

При малка част от индивидите, над 40% от орално приетият дигоксин се трансформира от бактериите в дебелото черво до кардионеактивни продукти (продукти от редукцията на дигоксин или DRPs), които се екскретират с урината. Установено е, че бъбречният клирънс на двата основни метаболита дихидродигоксин и дигоксигенин е $79 \pm 13 \text{ ml/min}$, респективно $100 \pm 26 \text{ ml/min}$.

При пациенти с нормална бъбречна функция времето на полуетелиминиране ($t_{1/2}$) от организма е от 30 до 40 часа.

По-голямата част от дигоксин е свързана с тъканите и е извън циркулацията, затова той не се елиминира ефективно при кардиопулмонален байпас. След 5-часова хемодиализа едва 3% от дигоксин се отстранява от тялото.

Елиминиране при специални групи пациенти

Деца

Бъбречният клирънс на дигоксин при новородените е понижен, затова трябва да се предвиди адекватна редукция на дозата и индивидуално дозиране. Това е особено изразено при недоносените, защото бъбречният клирънс е свързан със зрелостта на бъбречната функция. Клирънсът на дигоксин на 3-месечна възраст е $65,6 \pm 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, за сравнение с 32 ± 7



ml/min/1,73m² на възраст 1 седмица. След неонаталния период, децата като цяло се нуждаят от по-висока дозировка спрямо телесното тегло и телесната повърхност отколкото възрастните.

Бъбречни увреждания

При пациенти с нарушена бъбречна функция времето на полуелиминиране се удължава, а при анурия може да бъде от порядъка на 100 часа.

Чернодробни увреждания

Чернодробните увреждания не оказват особен ефект върху елиминирането на дигоксин.

Пациенти в напреднала възраст

Влошаването на бъбречната функция в резултат от възрастта, при пациенти в напреднала възраст може да доведе до по-ниски нива на дигоксинов клирънс, отколкото при по-млади лица, като съобщените нива на клирънс при пациенти в напреднала възраст са 53 ml/min/1,73m².

Полови особености

Елиминирането на дигоксин при жени е 12-14% по-ниско от това при мъжете. Това трябва да се има предвид при изчисляване на дозите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза, мутагенеза

Дигоксин не показва генотоксичен потенциал при ин-витро изследвания (тест на Ames и лимфом при мишки). Няма данни за канцерогенен потенциал на дигоксин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол

Пропиленгликол

Лимонена киселина монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не се препоръчва смесване на продукта с други лекарства в една спринцовка или банка.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Ампули от безцветно стъкло I-ви хидролитичен клас, с вместимост 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка/пръстен. По 10 ампули в блистер от PVC фолио. По 1 или 10 блистера в кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и начин на употреба

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Инструкции за разреждане

Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор може да се прилага неразреден или разреден в съотношение най-малко 1 към 4. Ако разредителят е с по-малък обем, това може да доведе до преципитация на дигоксина.

Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор, разреден в съотношение 1 към 250 (1 ампула от 2 ml, съдържаща 0,5 mg дигоксин, се разтваря в 500 ml инфузионен разтвор) може да се прилага съвместно със следните инфузионни разтвори:

натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

натриев хлорид 1,8 mg/ml (0,18%) и глюкоза 40 mg/ml (4%) инфузионен разтвор

глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор

Разтворите са химически стабилни до 96 часа при стайна температура (20°C -25°C).

С цел съблюдаване на микробиологична безопасност, разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, това би могло да стане в рамките на 24 часа и съхранение при температура от 2°C до 8°C, единствено на отговорността на потребителя, освен ако дозирането и разреждането се извършват в контролирани и валидирани асептични условия.

Неизполваните количества от приготвения разтвор трябва да се изхвърлят.

Ампулите имат маркировки за отваряне (точка), което се извършва както следва:

Хванете ампулата с една ръка в долната и част. Хванете върха на ампулата с другата си ръка, като палецът е позициониран над точката и натиснете в обратната посока.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040265

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

06.04.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2019

