

ИЗПЪЛНЕНИЕ	ПО ЛЕКАРСТВАТА
Критерии: характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ <u>11-5323 / 02.07.09</u>	
<u>37 / 19.05.09</u>	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIGOXIN SOPHARMA 0,25 mg/ml solution for injection/infusion
ДИГОКСИН СОФАРМА 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа активно вещество дигоксин (digoxin) 0,5 mg.
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

- Хронична сърдечна недостатъчност, преди всичко при III и IV функционален клас по NYHA с фракция на изтласкване под 45%; при всички случаи с водеща систолна дисфункция и понижени стойности на контрактилните показатели, при които не е получен достатъчен ефект и редукция на симптоматиката от лечението с ACE-инхибитори и диуретици;
- Надкамерни тахиаритмии, особено предсърдно мъждене или трептене - за контрол на камерната честота.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: парентерално, препоръчва се венозна инфузия. Интрамускулното инжектиране може да бъде много болезнено и съществува риск от мускулна некроза, поради което не се препоръчва. Дигоксин инжекционен/инфузионен разтвор се прилага разреден в четирикратно или по-голямо количество стерилизирана вода за инжекции; 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза. Разреждането с по-малко количество разтворител може да предизвика преципитация на дигоксин. Препоръчва се незабавна употреба на изготвения разтвор. Бавната венозна инфузия на дигоксин (в продължение на 10-20 минути) е за предпочитане пред използването на болус-инжекция. Бързото въвеждане на дигиталисови гликозиди може да предизвика системна или коронарна вазоконстрикция. Не се препоръчва смесване на продукта с други лекарства в една спринцовка или банка. Дозировката трябва да бъде строго индивидуализирана, като при определянето ѝ се вземат под внимание състоянието, телесното тегло, бъбречната функция, възрастта, наличието на други заболявания или прием на други лекарства. С оглед получаване на ефект от лечението с дигоксин може в началото да се използва доза за насищане на пациента (дигитализация), след което да се приложи поддържаща доза.

При възрастни

Желателно е дигоксин да бъде прилаган по възможност заедно с диуретик и инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим.



Бърза дигитализация (24 часа). Обща доза (за пациент с тегло 70 kg и желани пикови концентрации в организма 8 до 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$) – 0,8 до 1,2 mg; Начална венозна инфузия - 0,25 - 0,5 mg и след това по 0,125 - 0,25 mg през 6-8 часа до постигане на адекватен клиничен ефект. Този вид дигитализация се използва най-често за прекъсване на пристъпи от надкамерни тахикардии, предсърдно мъждене или трептене. Дигоксин инжекционен/инфузионен разтвор се използва често за постигане на бърза дигитализация, след което се преминава на дигоксин под формата на таблетки за поддържаща терапия. Ако пациентът трябва да премине от интравенозна към перорална лекарствена форма дигоксин, е необходимо да се преизчисли поддържащата доза, като се вземат предвид разликите в бионаличността на лекарствените форми (виж Табл.).

Табл. Сравнения между системната бионаличност и еквивалентните дози на дигоксиновите продукти					
Продукт	Абсолютна бионаличност	Еквивалентни дози (μg)* при различните лекарствени форми			
Дигоксин таблетки	60-80%	62,5	125	250	500
Дигоксин инжекционен разтвор i.v.	100%	50	100	200	400
*Пример: дигоксин таблетки 125 μg са еквивалентни на дигоксин инжекционен разтвор 100 μg					

Бавна дигитализация. Дигоксин е средство на избор при постигане на бавно дигиталисово насищане. Лечението започва направо с поддържаща доза, без да се прилага по-голяма начална доза. С приложение на 0,25 mg дневно след 7-10 дни се достига фармакокинетично равновесие при ефективна терапевтична концентрация.

Поддържаща дигитализация. Дневната поддържаща доза е около 1/8 - 1/10 от общата доза за насищане. Препоръчва се период на поддържане без дни на пауза. При част от болните поддържащата доза е 0,25 mg, при останалите 0,125 mg дневно.

При пациенти над 70 години

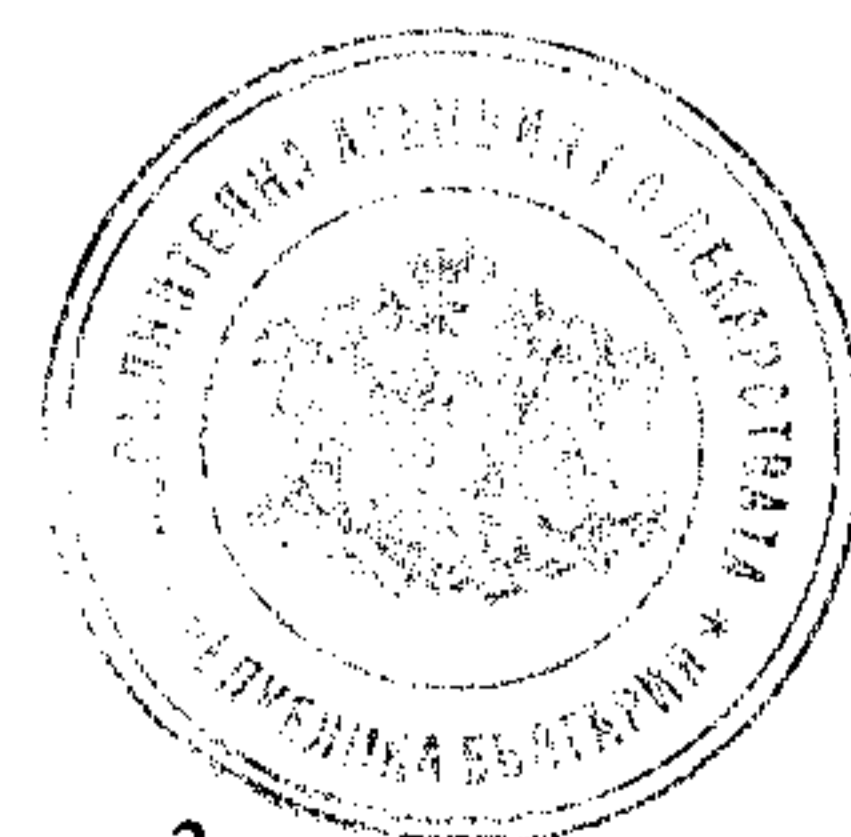
При болни в старческа възраст екскрецията на гликозиди може да бъде удължена, дори когато липсват данни за бъбречна недостатъчност. При такива пациенти няма увеличение на серумното креатининово ниво поради забавяне на метаболитните процеси и увеличаване на мускулната маса. Във връзка с това трябва да се има предвид, че при тези пациенти може да бъде забавено елиминирането на гликозиди дори при нормални стойности на серумния креатинин, поради което е необходимо дозировката да бъде съответно адаптирана. Препоръчва се редовно проследяване на серумните дигоксинови нива и избягване на хипокалиемията.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)

Дозите при болни с нарушена бъбречна функция е необходимо да се съобразяват с креатининовия клирънс. При тях лечението с дигоксин започва с доза 0,1 - 0,125 mg. При ХБН натоварваща доза не се прилага.

Дози на дигоксин съобразно креатининовия клирънс:

Cl Cr ml/min	Дигоксин
под 10	1/4 до 1/10 от дозата
10-25	0,1 mg през ден
26-50	0,1 mg дневно
51-80	0,15-0,2 mg дневно



За контрол на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене/трептене се препоръчва доза 10-15 µg/kg. Предпочита се минимално ефективна доза на дигоксин, при която обикновено липсват нежелани ефекти.

При деца

Дозата при деца се определя в зависимост от телесното тегло и телесната повърхност. При новородени бъбречният клирънс на дигоксин е намален и е необходимо съответно адаптиране на дозировката. Това важи особено за недоносените деца. При деца с бъбречни заболявания дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана въз основа на клиничния ефект.

Могат да бъдат препоръчани следните дозировки за дигитализация и поддържаща терапия (с необходимия терапевтичен ефект и минимален риск от интоксикация) при деца с нормален синусов ритъм и нормална бъбречна функция:

Дигитализиращи дневни дози/24h, i.v.

Недоносени деца 15 µg до 25 µg/kg

Новородени - 20 µg до 30 µg/kg

Деца от 1 месец до 2 години - 20 µg до 35 µg/kg

Деца от 2 до 5 години - 25 µg до 35 µg/kg

Деца от 5 до 10 години - 15 µg до 30 µg/kg

Деца над 10-годишна възраст - 8 µg до 12 µg/kg.

Натоварваща доза се прилага на няколко порции, като първоначално се въвежда близо 1/2 от изчислената доза. Останалото количество от общата доза може да бъде инжектирано на 6-8-часови интервали (при внимателно определяне на клиничния ефект преди прилагането на всяка следваща доза).

Поддържаща доза (прилагането ѝ започва 24 часа след дигитализацията).

Недоносени деца - 20 до 30% от общата дигитализираща доза i.v., разделено в няколко порции;

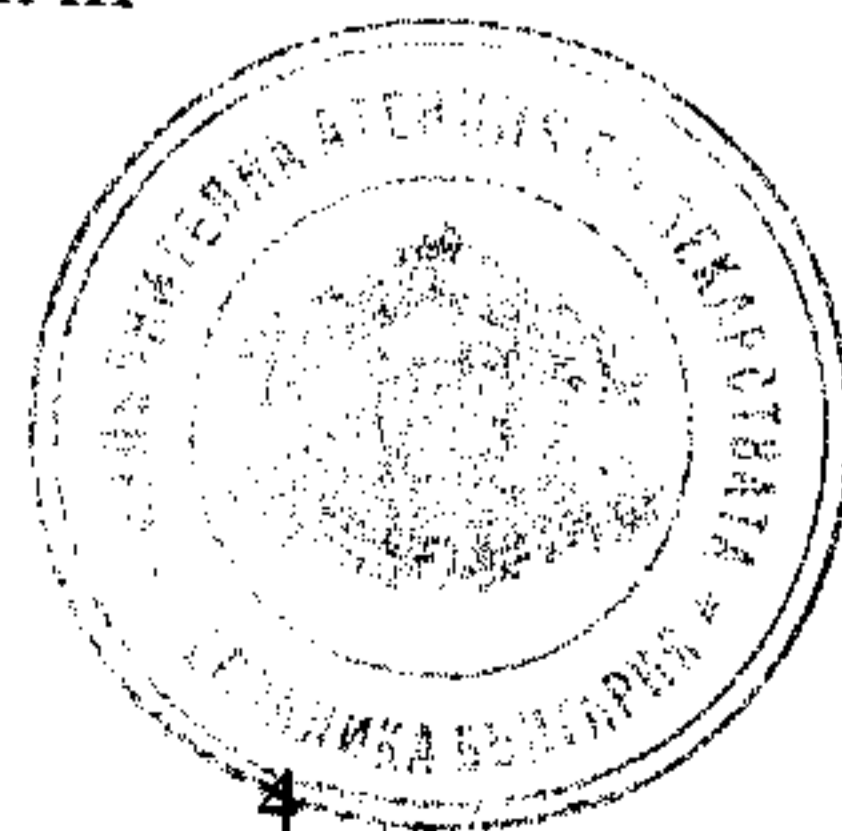
Новородени и деца до 10 години - 25 до 35% от общата дигитализираща доза i.v., разделено в няколко порции.

Мониториране на серумните концентрации на дигоксин

За избягване на дигоксинова интоксикация е необходимо мониториране на серумните концентрации на дигоксин. Оптималната серумна концентрация на дигоксин е в рамките на 0,5 – 1 ng/ml. Дигоксинова интоксикация се наблюдава обикновено при серумна концентрация над 2 ng/ml, но може да се появи и при по-ниска серумна концентрация. При преценка за поява на дигоксинова интоксикация се вземат под внимание и фактори като клиничното състояние на пациента, ниво на серумния калий и тиреоидната функция.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дигоксин, други сърдечни гликозиди или някое от помощните вещества на продукта;
- Наличие или съмнение за дигиталисова интоксикация;
- Сърдечна недостатъчност при хипертрофична кардиомиопатия със субаортна стеноза;
- Остър миокарден инфаркт през първите 1-2 денонощия;
- Високостепенна синусова брадикардия под 45-50 удара/мин, най- често при синдрома на болния синусов възел;
- Проводни нарушения - пълен интермитентен AV-блок или AV-блок II и III степен; анамнеза за MAS-синдром;
- Високостепенна хипокалиемия;
- Хиперкалциемия;
- Лечение с калциеви продукти;
- Повишена камерна възбудимост с опасност от камерно мъждене;



- Чести, политопни, групирани и ранни камерни екстрасистоли и пристъпи на камерна тахикардия, камерно мъждене или трептене;
- Синдром на преждевременно възбуждане на камерите по пренатално оформени преки проводни пътища (WPW-синдром).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При болни с ниско телесно тегло се променя дозата и продължителността на лечението;
- 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 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;
- При електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия), при дихателна недостатъчност и хипоксия с различна генеза, хипотиреоидизъм, ацидоза, алкалоза, тежко миокардно увреждане, остър миокарден инфаркт, кардиомиопатия, бъбречна недостатъчност и тежка чернодробна недостатъчност има намалена поносимост и опасност от интоксикация с дигоксин.
- Предразположени към дигоксинова интоксикация могат да бъдат и пациенти с констриктивен перикардит, амилоидоза на сърцето и остро *cor pulmonale*.
- Повишена поносимост (необходимост от по-високи дози за насищане) се наблюдава при някои надкамерни ектопични тахикардии и тахиаритмии, тиреотоксикоза, в детска възраст, както и в редки случаи при образуване на антидигиталисови антитела.
- **Предупреждение:** Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 10 об.% етанол. В една ампула се съдържат 0,2 g алкохол.
- На пациентите на лечение с дигоксин трябва периодично да се проследяват серумните електролити и показатели на бъбречната функция (серумната креатининова концентрация).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничният ефект на дигоксин може да се промени съществено при едновременна употреба с други лекарствени продукти, които променят нивата му в кръвта. Те могат да се повишат поради повлияване на бъбречната екскреция, тъканно свързване, свързване с плазмените протеини, разпределение в организма, повишена чувствителност към дигоксин. При едновременно приложение на дигоксин с други лекарства тези взаимодействия трябва да се имат предвид и при съмнение да се проверяват серумните концентрации на дигоксин.

- Калций, особено при бързо венозно приложение, може да предизвика тежки нарушения на сърдечния ритъм у дигитализирани пациенти.
- Лекарства, които предизвикват хипокалиемия или вътретъканен калиев дефицит, може да повишат чувствителността към дигоксин. С такова действие са диуретици, литиеви соли, кортикостероиди, карбенексолон.
- Паратиреоидният хормон и витамин Д увеличават нивото на калция в кръвта, като по този начин могат да повишат чувствителността на миокарда към дигоксина.
- Повишаване на плазмените нива на дигоксин и засилване на ефекта му настъпват при едновременно приложение с: алпрозолам, амиодарон, верапамил,



гентамицин, индометацин, итраконазол, празозин, пропафенон, хинидин, спиронолактон, макролидни антибиотици, неомицин, тетрациклин, триметоприм. Кларитромицин потиска бъбречния клирънс на дигоксин, което води до повишен риск от дигоксинова интоксикация. Амфотерицин Б повишава токсичността на дигоксина.

- Намаляване на плазмените нива на дигоксин и понижаване на ефекта му се наблюдава при едновременно приложение със: салбутамол, сулфасалазин, неомицин, рифампицин, някои цитостатици, фенитоин, метоклопрамид.
- Комбинацията на дигоксин и симпатикомиметици или сукцинилхолин повишава риска от сърдечни аритмии.
- Едновременното приложение на дигоксин с пропранолол и други бета-блокери може да потисне допълнително предсърдно-камерната проводимост.
- Калциевите антагонисти оказват влияние на плазмените дигоксинови нива - верапамил и фелодипин ги повишават, а нифедипин и дилтиазем могат да ги повишат или да не ги променят. АСЕ-инхибиторите могат също да повишат или да не променят плазмените дигоксинови концентрации.

4.6 Бременност и кърмене

Продуктът се прилага само при абсолютни показания и под лекарски контрол.

Бременност

Употребата на дигоксин по време на бременност не е контраиндицирана. Досегашният терапевтичен опит с дигиталисови гликозиди не е дал доказателства за увреждания на ембриона или плода при приложение в нормални терапевтични дози.

Кърмене

Използва се с повишено внимание при кърмещи майки, независимо че концентрациите в кърмата са под нивото на поддържащите дози на дигоксин за кърмачета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дигоксин може да причини зрителни нарушения и нарушения на нервната система, което може да повлияе неблагоприятно способностите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено нежеланите реакции, дължащи се на терапия с дигоксин са дозозависими и настъпват при въвеждане в организма на по-високи дози от необходимите за постигане на желаня терапевтичен ефект. Следователно, нежеланите реакции са по-редки, когато дигоксин се прилага в границите на препоръчваните дозировки или в границите на терапевтичните серумни концентрации и когато е налице внимателно проследяване на конкурентните взаимодействия с други лекарствени вещества, както и общото състояние на пациента.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително единични съобщения.

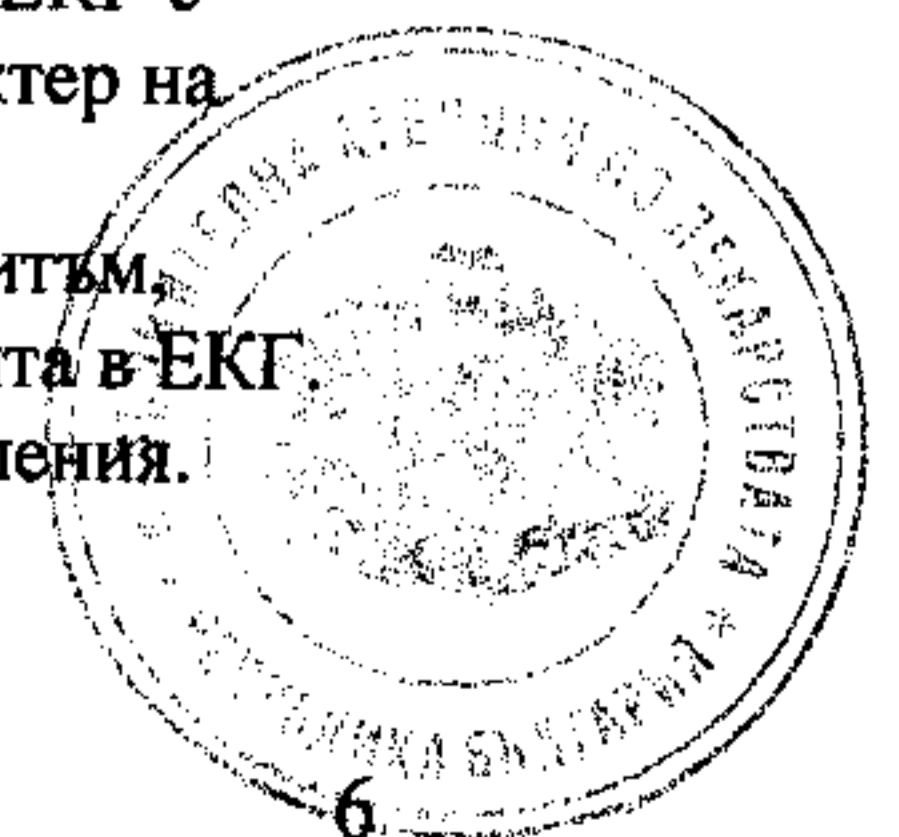
При възрастни

Сърдечни нарушения

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

Редки - високостепенни проводни нарушения до пълен AV-блок с нодален ритъм, предсърдна тахикардия с AV-блок, камерно мъждене, депресия на ST-сегмента в ЕКГ.

Нарушения на кръвта и лимфната система - редки случаи на тромбоцитопения.



Нарушения на нервната система

Чести - замаяност; редки – главоболие..

Нарушения на очите

Чести - размазано виждане или виждане в жълто, скотоми.

Стомашно-чревни нарушения – по-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.

Психични нарушения

Нечести – депресия; много редки – психоза, апатия, обърканост.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Много редки – гинекомастия (при продължително приложение).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много редки – слабост, уморяемост.

При деца

Ранните симптоми на нежеланите лекарствени реакции са предимно сърдечно-съдови нарушения - предсърдна тахикардия, нодална тахикардия, синусова брадикардия.

4.9 Предозиране

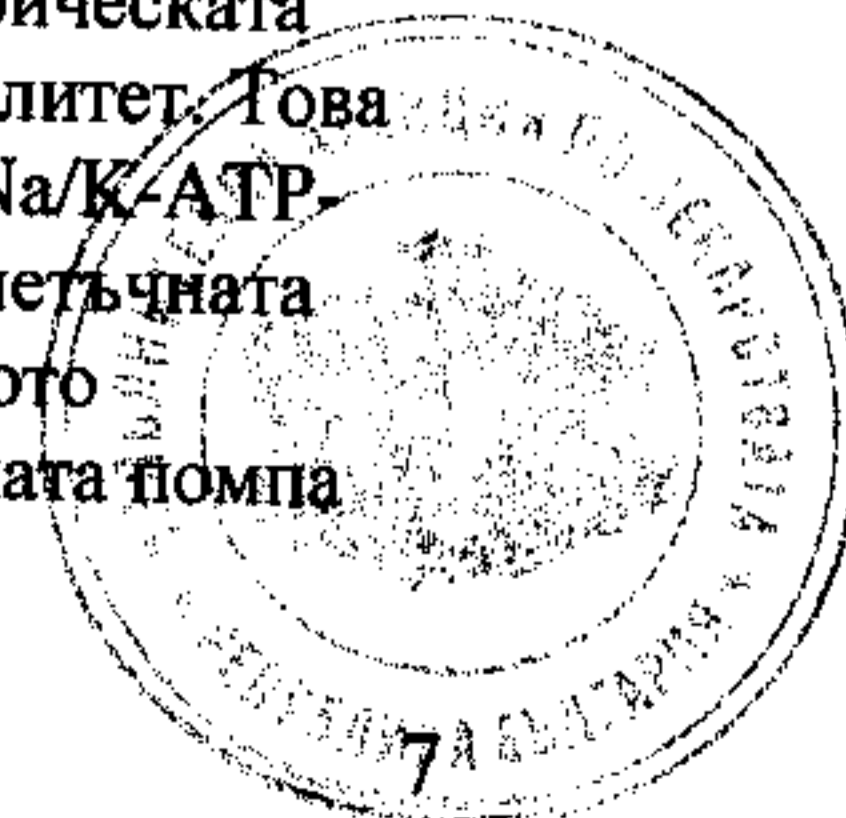
Дигоксин, подобно на другите сърдечни гликозиди, се характеризира с тясна терапевтична ширина. Поради това, при провеждане на лечение с дигоксин се отчитат прояви на интоксикация при 5 до 30% от пациентите. При поява на симптоми на дигиталисова интоксикация (гадене, повръщане, замаяност, цветно виждане) се налага прекъсване на лечението. При тежка дигиталисова интоксикация с изразени ритъмни и проводни нарушения (камерна тахикардия или камерно мъждене, прогресираща брадиаритмия или AV-блок) лечението с дигоксин се прекъсва и се провежда спешна терапия в болнична обстановка в зависимост от конкретната проява. Необходима е корекция на факторите, допринасящи за появата на интоксикация: електролитни нарушения, ацидоза, хипоксия. За спешно лечение на аритмиите при интоксикация се прилагат калиеви соли с 5% глюкоза венозно. При тежка дигиталисова интоксикация има риск от хиперкалиемия. В такъв случай се предприемат следните мерки: вливане на глюкоза с инсулин, приложение на антидигоксинови антитела (Digoxin Immune Fab). Медикаменти, прилагани за лечение на ритъмните нарушения при дигиталисова интоксикация са лидокаин, прокаинамид, пропранолол. За лечение на проводните нарушения - брадикардия, AV-блок, освен атропин може да се наложи поставяне на временен кардиостимулатор (пейсмейкър).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сърдечни гликозиди, дигиталисови. АТС код C01AA05

Дигоксин е лекарствен продукт от групата на дигиталисовите гликозиди. Притежава мощен положителен инотропен и батмотропен и отрицателен хроно- и дромотропен ефект върху миокарда. Тези ефекти се дължат на въздействие върху електрическата деполяризация на клетките на миокарда и повлияване 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. 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. Автономните ефекти включват:

- 1) Вагомиметично действие, на което се дължат ефектите на дигоксин върху синоатралния и атриовентрикуларния възли;
- 2) Понижена активност на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензиновата система.

Продуктът е най-ефективен при нискодебитна и по-малко ефективен при високодебитна сърдечна недостатъчност.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Резорбция

При парентерално приложение на продукта ефектът настъпва бързо - от 5 до 35 минути след началото на инфузията, като зависи от скоростта ѝ.

Разпределение

Приблизително 20 до 30% от продукта, намиращ се в кръвообращението, се свързва с плазмените протеини. Полуживотът е 1,5 дни, а концентрации се откриват до 3-6 дни. Дигоксин има голям обем на разпределение и се разпределя в значителна степен в тъканите, включително сърце, мозък, еритроцити и скелетна мускулатура. Концентрацията на дигоксин в миокарда е значително по-висока в сравнение с плазмата.

Метаболизъм

Дигоксин не се метаболизира.

Екскреция

Екскретира се непроменен, главно през бъбреците и в по-малка степен с фекалиите. При продължително лечение дигоксин кумулира, а при стойности над 2 - 3 ng/ml се наблюдават явления на интоксикация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания при животни за евентуално ембриотоксично, тератогенно и канцерогенно действие не са провеждани.

Изследвания на клетъчни култури от хепатоцити на плъхове показват, че продуктът има хепатотоксично действие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (80%), 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

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

6.5 Данни за 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

Няма специални изисквания.

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

Май, 2009

