

1. **ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
DIGOXIN-Richter tablets 0.25 mg
ДИГОКСИН-Рихтер таблетки 0.25 mg

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**
Всяка таблетка съдържа 0.25 mg digoxin.

За помощните вещества, виж 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**
Таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № <i>1-6 288/08-11-02</i>	
<i>627/22.10.02</i>	<i>[Signature]</i>

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1. **Терапевтични показания**

Сърдечна недостатъчност: Основното терапевтично приложение на дигоксин е при лечение на застойна сърдечна недостатъчност с предсърдно мъждане. Увеличеният минутен сърдечен обем вследствие на инотропното действие на дигоксина подобрява нарушенията, характерни за сърдечната недостатъчност (венозен застой, отоци, диспнея, ортопнея и сърдечна астма). Дигоксин е по-ефективен при "low output" сърдечна недостатъчност (намалена помпена функция), отколкото при "high output" сърдечна недостатъчност вследствие на артерио-венозна фистула, анемия, инфекция или хипертиреоидизъм. Прилагането на дигоксин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и синусов ритъм или синусова тахикардия без застойна сърдечна недостатъчност остава спорно.

Предсърдно мъждане: Дигоксин намалява честотата на камерните съкращения и по този начин подобрява хемодинамиката. В тези случаи лечението обикновено е продължително.

Предсърдно трептене: Дигоксин забавя сърдечната честота и е възможно да се появи нормален синусов ритъм. Често предсърдното трептене преминава в предсърдно мъждане с контролирана честота на камерните съкращения.

Пароксизмална суправентрикулна тахикардия: Дигоксин може да възстанови синусовия ритъм чрез забавяне на провеждането в AV-възела. Дигоксин трябва да бъде прилаган при пациенти за лечение на пароксизмална суправентрикулна тахикардия, ако диагнозата е безспорна, тъй като дигоксин е опасен при пациенти с камерна тахикардия.

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Препоръчаната дозировка включва средни дози, като е възможно да се наложи значително изменение поради индивидуална чувствителност или придружаващи състояния. Факторите, които трябва да бъдат взети под внимание, включват: възрастта на пациента, мускулната телесна



маса, бъбречната функция, тиреоидната функция, електролитния баланс, степента на тъканна оксигенация и естеството на основното сърдечно или белодробно заболяване.

Ефектът на таблетката Дигоксин настъпва след около 2 часа, като максималният ефект се достига след около 6 часа.

Ако се налага *бърза дигитализация*, може да бъде приета перорална доза от 0.5 до 0.75 mg Дигоксин (2-3 таблетки), последвана от 0.25 mg (1 таблетка) на всеки 6 часа, докато бъде получен желания терапевтичен ефект. Общата доза от 1.0 до 1.5 mg (4-6 таблетки), приета за 24 часа, е обикновено достатъчна.

Бавна дигитализация: Ако няма спешни показания, не се прилага натоварваща доза и дигитализацията се извършва бавно, за една седмица, с дози от 0.5-0.75 mg (2-3 таблетки) дневно. Равновесни плазмени концентрации се достигат за около 6 до 7 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

Обикновено *поддържащата* доза на дигоксин е 0.25 mg (1 таблетка), приета перорално, 1 или 2 пъти дневно.

В таблицата са дадени средните дози на дигоксин:

Ден от лечението	Умерено бърза дигитализация		Бавна дигитализация		Поддържаща дигитализация	
	mg/дневно	табл./дневно	mg/дневно	табл./дневно	mg/дневно	табл./дневно
1-ви	1.50	6	0.75	3		
2-ри	1.00	4	0.75	3		
3-ти	0.75	3	0.75	3		
4-ти	0.75	3	0.75	3		
5-ти	0.75	3	0.50	2		
6-ти	-	-	0.50	2		
7-ми	-	-	0.50	2		
След 7-ия ден непрекъснато					0.25-0.50	1 - 2

При пациенти *в старческа възраст* терапията в повечето случаи трябва да се започне постепенно и с по-малки дози; поддържащите дози от 0.125 до 0.25 mg дневно (0.5-1 таблетка) обикновено са достатъчни.

Деца: Предложената доза за кърмачета и деца е 0.01 до 0.035 mg/kg телесно тегло, разделена на 3 или 4 отделни перорални дози за 24 часа, след което - 0.004 до 0.01 mg/kg дневно. Поддържащи дози: 20-25% от натоварващата 24-часова доза. Недоносените и преждевременно родените деца са особено чувствителни към дигоксин, докато децата на възраст от 1 месец до 2 години е възможно да изискват относително по-високи дози, отколкото по-големите деца.



4.3. Противопоказания

Дигоксин е противопоказан при камерно мъждене, камерна тахикардия, при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, освен ако е налице тежка сърдечна недостатъчност.

Дигоксин е противопоказан също при пациенти с WPW-синдром, особено ако е придружен с предсърдно мъждене, тъй като дигоксин може да предизвика камерна тахикардия или мъждене.

Противопоказан е също: при дигиталисова интоксикация, брадикардия, остър ревмокардит.

Свръхчувствителността към дигоксин е противопоказание за неговата употреба. Макар и рядко, може да бъде наблюдавана алергична реакция към дигоксин.

Дигоксин не е показан за лечение на синусова тахикардия, освен ако е придружена със сърдечна недостатъчност.

Употребата на дигоксин при пациенти с остър инфаркт на миокарда и неговата употреба с профилактична цел са все още спорни.

Непълният AV-блок, особено при пациенти с пристъпи на синдрома на Adams-Stokes, може да прогресира до по-тежка степен или до пълен сърдечен блок, ако се прилага дигоксин.

При някои пациенти със синдрома на "болния" синусов възел (Sick Sinus Syndrome), дигоксин може да влоши синусовата брадикардия или синоатриалния блок.

Употребата на дигоксин или други сърдечни гликозиди при лечението на затлъстяване е нежелано и опасно.

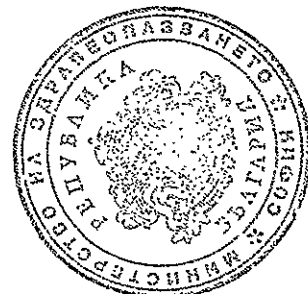
4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Дигоксиновата интоксикация се развива по-често и продължава по-дълго при пациенти с бъбречно увреждане, поради намалената екскреция на дигоксина.

При пациенти с хипокалиемия може да настъпи интоксикация независимо от наличието на серумни концентрации дигоксин в "нормални терапевтични граници", тъй като намаленото съдържание на калий повишава чувствителността на миокарда към дигоксин. Хипокалиемията може да бъде в резултат на използване на диуретици, амфотерицин В, кортикостероидна терапия, както и на хемодиализа, недохранване, диария, продължително повръщане, старческа възраст и продължителна сърдечна недостатъчност.

Хиперкалциемията може да предизвика тежки аритмии при дигитализирани пациенти или да предразположи болния към дигиталисова интоксикация. От друга страна, хипокалциемията може да неутрализира ефектите на дигоксин при хора, така че дигоксин може да бъде неефективен, докато не се възстанови серумното ниво на калция до нормалните му стойности.

Наличието на хипомагнезиемия може да предразположи към дигиталисова интоксикация. Ако се установят ниски нива на магнезий при пациенти, приемащи дигоксин, е необходимо да бъде проведена заместителна терапия.



Хинидин, верапамил, амиодарон, пропафенон, индометацин и итраконазол предизвикват повишение на серумната концентрация на дигоксин, което може да доведе до дигиталисова интоксикация.

Дигоксин може да предизвика фалшиво позитивни ST-T промени в ЕКГ по време на електрокардиографско изследване с натоварване.

Дигоксин може да увеличи появата на аритмии при пациенти, подложени на кардиоверзия, и трябва да бъде преустановен 1-2 дни преди тази процедура, при възможност. Ако кардиоверзията е необходима и терапията с дигоксин продължава, трябва да бъдат използвани електрошокове с ниска мощност.

При пациенти с бъбречна недостатъчност се изискват по-ниски от обикновено прилаганите поддържащи дози дигоксин.

Новородените деца показват значителна вариабилност в поносимостта към дигоксин. Негоносените и преждевременно родените деца са особено чувствителни и дозировката не само трябва да бъде редуцирана, но и да бъде индивидуализирана в съответствие със степента на незрялост. Дигиталисовите гликозиди са една от важните причини за случайни отравяния при деца.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствата, предизвикващи нарушения в електролитния баланс, повишават риска от дигоксинова интоксикация. *Тиазидните диуретици и бримковите диуретици* предизвикват намаление на калиевото съдържание, а също така хипомагнезиемия, които могат да доведат до сърдечни аритмии. Други причини за развитие на хипокалиемия включват лечение с *кортикостероиди, амфотерицин, sodium polystyrene sulphate, карбеноксолон, както и хемодиализа.*

Хиперкалциемията може също да увеличи риска от интоксикация и затова е по-добре да се избягва интравенозното приложение на *калциеви соли* при пациенти, приемащи дигоксин. Дигоксин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи *паратиреоиден екстракт* или високи дози *витамин D*.

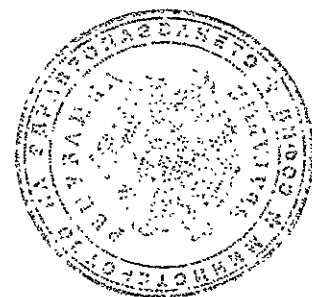
Абсорбцията на дигоксин може да бъде повлияна в чревния тракт от *адсорбиращи вещества и антиацидни средства.* *Сулфасалазин, неомицин* и някои *антинеопластични средства* могат да предизвикат клинично значима малабсорбция, но *метоклопрамид* и *пропантелин* вероятно повлияват значително само дигоксиновата абсорбция, като е намалена бионаличността. **(При понижаване на чревния мотилитет абсорбцията на дигоксин може да се увеличи).**

Хинидин взаимодейства с дигоксин, като плазмените концентрации на дигоксин могат да се повишат двукратно.

Спиронолактон може да намали бъбречната екскреция на дигоксин.

Фенитоин може да индуцира чернодробния метаболизъм на дигиталисовите гликозиди. Подобен ефект може да се наблюдава с *фенобарбитал* или с *рифампицин*.

Едновременното приложение на *верапамил* и дигоксин може да повиши плазмените концентрации на дигоксин и да доведе до атрио-



вентрикуларен блок. *Нифедипин* и *амиодарон* също могат да повишат плазмените концентрации на дигоксин.

Суксаметониум (сукцинилхолин) може да увеличи риска от сърдечни аритмии и може да бъде очаквана поява на брадикардия при пациенти, приемащи *бета-блокери* заедно с дигоксин.

Антибиотиците (напр. макролиди) могат да намалят метаболизирането на дигоксин от чревната флора, което да доведе до повишени плазмени концентрации на дигоксин при малък брой от болните.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност категория С. Дигоксин трябва да бъде прилаган при бременни жени само при несъмнена необходимост.

Кърмене: Концентрациите на дигоксин в серума и в млякото на майката са подобни. Изчислената дневна доза за кърмачето обаче ще бъде далеч по-ниска от обичайната детска поддържаща доза. Следователно, това количество няма да има фармакологичен ефект върху детето. Въпреки това се изисква повишено внимание, когато се прилага дигоксин при жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за какъвто и да било ефект на дигоксин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Общата честота на съобщаваните нежелани реакции е 5 до 20%, като 15 до 20% от тях се оценяват като сериозни.

Сърдечни: Унифокални или полиморфни, политопни камерни екстрасистоли, особено под формата на бигеминия или тригеминия, камерна тахикардия, атрио-вентрикуларна (AV) дисоциация, нодална и предсърдна тахикардия с блок, са най-често срещаните ритъмни нарушения, предизвикани от предозиране на дигоксин.

Дигоксин може да предизвика също и други промени в ЕКГ (напр. удължаване на P-R интервала, депресия на S-T сегмента), дължащи се на ефекта на дигоксин, които могат или не могат да бъдат свързани с дигоксинова интоксикация.

Гастро-интестинални: Анорексия, гадене, повръщане и по-рядко диария са обикновено ранните симптоми на предозиране. (Обаче неконтролираната застойна сърдечна недостатъчност може също да дава такива симптоми).

Много рядко: коремни болки и хеморагична чревна некроза.

ЦНС: зрителни нарушения (неясно зрение или виждане в жълт цвят), главоболие, слабост, замаяност, апатия и психоза.

Други: гинекомастия, макуло-папулозен обрив или други кожни реакции.

4.9. Предозиране

Дигоксин обикновено предизвиква нежелани реакции поради малката разлика между терапевтични и токсични дози.



Гадене и повръщане могат да бъдат най-ранните симптоми на предозирването с дигоксин; възможно е също да се появят диария и коремни болки. Някои неврологични реакции са също обичайни и симптомите включват: главоболие, фациална болка, отпадналост, слабост, замаяност, сънливост, дезориентация, психична обърканост, кошмарни сънища и много по-рядко делириум, остри психози и халюцинации. Съобщава се и за гърчове.

Най-сериозните нежелани реакции са тези върху сърцето: предсърдни и камерни аритмии и проводни нарушения (виж Нежелани лекарствени реакции).

Лечение на предозирването:

За лечение на *хроничната интоксикация* временното спиране приема на дигоксин може да бъде всичко, което е необходимо, с последваща корекция на дозата според нуждите на пациента. Необходимо е да бъдат измервани нивата на серумните електролити и да се следи ЕКГ. За корекция на хипокалиемията трябва да се приемат калиеви продукти.

В ранните стадии на *острата интоксикация* стомахът трябва да бъде изпразнен посредством повръщане или аспирация и стомашна промивка. Може да бъде приложен активен въглен за предотвратяване на абсорбцията на дигоксин. Могат също да бъдат използвани холестирамин или колестипол. Опитите да бъде елиминиран дигоксин чрез хемодиализа или перитонеална диализа са неефективни. Форсираната диуреза с фуросемид е също неефективна и може да бъде опасна. Калиев хлорид може да бъде прилаган при хипокалиемични и нормокалиемични пациенти при наличие на нормална бъбречна функция и липса на сърдечен блок. Фенитоин или лидокаин (лидокаин) също се използват при лечението на предизвикани от дигоксин аритмии. Използват се също пропранолол и прокаинамид. За контрол на брадикардията и при пациенти със сърдечен блок се прилага атропин интравенозно.

Интоксикацията, дължаща се на приети големи количества дигоксин, може да бъде третирана успешно с фрагменти от специфични дигоксинови антители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: С01А А05

Кристалният дигоксин, получен от гликозида ланатозид С, е активната субстанция на продукта. Основното действие на дигоксин върху сърцето е директното кардиотонично действие върху миокарда, увеличаващо силата на контракцията. Увеличеният контрактилитет е в резултат на инхибиция на мембранната Na^+/K^+ активизирана АТФ-аза, което увеличава интрацелуларните калциеви депа. Увеличените количества на калция, достъпни или на разположение на контрактилните елементи на миокарда, осигуряват наблюдавания положителен инотропен ефект. Дигоксин повишава чувствителността

на синусовия възел, предсърдната и атрио-вентрикуларния възел към вагусовите импулси. Дигоксин също има директно действие върху гладката съдова мускулатура и индиректни ефекти, осъществявани основно посредством вегетативната нервна система. Тези действия водят до положителен инотропен ефект, отрицателен хронотропен ефект и намалена AV нодална активност.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Около 70-80% от приложената доза се абсорбира от таблетките в гастро-интестиналния тракт. Когато таблетките дигоксин се приемат след хранене, скоростта на абсорбция е бавна, но общото количество на резорбирания дигоксин обикновено остава непроменено. Когато обаче се приема с храна, богата на целулоза, резорбираното количество от оралната доза може да бъде намалено.

Разпределение

Терапевтичните плазмени концентрации са в границите от 0.5 до 2.0 ng/ml. Серумните концентрации на дигоксин не се повлияват значително от големи промени в теглото на мастната тъкан, така че обемът на разпределение корелира най-добре с теглото на мускулната маса (идеалното телесно тегло), а не с общото телесно тегло.

Свързването с плазмените протеини е 20-30%.

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.

Дигоксин се открива в цереброспиналната течност и майчиното мляко, преминава също така през плацентата.

Времето му на полуелиминиране е от 1.5 до 2 дни.

Екскреция

Дигоксин се екскретира главно в непроменен вид в урината посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция, като е възможна и реабсорбция. Екскрецията на дигоксин е пропорционална на гломерулната филтрация.

При пациенти с нормална бъбречна функция дигоксин има време на полуелиминиране от 1.5 до 2 дни. Времето на полуелиминиране при анурични пациенти се удължава на 4-6 дни.

Дигоксин не се елиминира от организма посредством диализа и само малки количества се елиминират чрез обменна трансфузия и чрез кардиопулмонарен байпас.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни. Въз основа на опита от няколко десетилетия, продуктът може да бъде прилаган безопасно.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, gelatin, talc, maize starch, lactose monohydrate.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Флакон 10 ml от плътен бял полипропилен с капачка FG8 и разделител тип хармоника.

Големина на опаковката: 50 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.

1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21., Hungary

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9700233/17.04.1997

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1965

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

13 април 1999

