

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА (КХП)**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIGOXIN SOPHARMA

ДИГОКСИН СОФАРМА

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Digoxin 0,25 mg/ml – 2 ml в една ампула.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор инфузионен/инжекционен

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Хронична сърдечна недостатъчност, изключително при трети и четвърти функционален клас по NYHA с фракция на изтласкване по-малка от 45% и при всички случаи с понижени стойности на контрактилните показатели, при които не е получен достатъчен ефект и редуция на симптоматиката от лечението с ACE инхибитори и диуретици; тахиаритмия при предсърдно мъждене или трептене за контрол на камерната честота.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: парентерално, препоръчва се като венозна инфузия.

Дигоксин инжекционен разтвор се прилага само при необходимост от спешна и бърза дигитализация или когато не може да се приемат перорални форми дигоксин. Предпочита се интравенозното приложение, тъй като интрамускулното инжектиране може да бъде много болезнено и съществува риск от мускулна некроза. Ако лекарството трябва да бъде приложено мускулно, инжектирането се извършва дълбоко в мускула, след което мястото на инжектирането се масажира. Дигоксин може да се прилага неразреден или разреден с четирикратно или по-голямо количество стерилизирана вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза. Разреждането с по-малко количество разтворител може да предизвика преципитация на дигоксина. Препоръчва се незабавната употреба на изготвения дигоксинов разтвор.



Препоръчва се бавната венозна инфузия на дигоксин (в продължение на 5 минути и повече) пред използването му под формата на болус-инжекция. Бързото въвеждане на дигиталисови гликозиди може да предизвика системна или коронарна вазоконстрикция, която може да представлява нежелан клиничен ефект. Не се препоръчва смесване на дигоксиновия разтвор за инжектиране 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.

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 разтвор се използва често за постигане на бърза дигитализация, след което се преминава към дигоксин под форма 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 двете лекарствени форми. (виж Табл.).

Сравнения между системната бионаличност и еквивалентните					
Дози на дигоксинови продукти					
Продукт	Абсолютна бионаличност	Еквивалентни дози			
		(μg)* при различните лекарствени форми			
Дигоксин таблетки	60-80%	62,5	125	250	500
Дигоксин ампули/ 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 за достигане 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 дневно, при останалите 0,125 mg дневно.

При пациенти над 70 години

При възрастни болни екскрецията на гликозиди може да бъде удължена, дори когато липсват данни за бъбречна недостатъчност. При такива пациенти няма увеличаване на серумното креатининово ниво поради забавяне на метаболитните процеси и намаляване на мускулната маса. Във връзка с това трябва да се има предвид, че при възрастни пациенти може да бъде забавено елиминирането на гликозиди дори при нормални стойности на серумния креатинин, поради което е необходимо дозировката да бъде съответно адаптирана за такива случаи.

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 0,100-0,125 mg. При ХБН натоварваща доза не се прилага.

Дози на дигоксин съобразно креатининовия клирънс:

Clcr ml/min	Дигоксин
Под 10	¼ до 1/10 от дозата
10-25	0,10 mg през ден
26-50	0,10 mg дневно
51-80	0,15-0,20 mg дневно

За контрол на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене/трептене се препоръчва доза 10-15 mcg/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. През периода на новороденото 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/24 h, i.v.

Недоносени деца 15 mcg до 25 mcg/kg

Новородени - 20 до 30 mcg/kg

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

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

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

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

Натоварващата доза се прилага на няколко порции, като първоначално се въвежда близо 1/2 от изчислената обща 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.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към дигоксин или други сърдечни гликозиди; 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; AV-блок I, II и-III степен; високостепенна хипокалиемия; повишена камерна възбудимост поради опасност от камерно мъждене; чести, политопни групирани и ранни камерни екстрасистоли и пристъпи на камерна тахикардия, камерно мъждене или трептене; WPW-синдром; хиперкалциемия; лечение с калциеви продукти.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

- При лечение с дигоксин се налага промяна в дозата и продължителността на лечение ако се касае за болни с ниско телесно тегло.
- При пациенти с предсърдно мъждене, при 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 при теста с натоварване), които са обусловени от електрофизиологичните свойства на дигоксин и не са проява на интоксикация.
- Намалена поносимост и опасност от интоксикация с дигоксин се установява при хипокалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, при белодробна недостатъчност и хипоксия с различна генеза, хипотиреоидизъм, ацидоза, алкалоза, тежко миокардно увреждане, остър миокарден инфаркт, кардиомиопатия, бъбречна недостатъчност и тежка чернодробна недостатъчност.
- 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 при редки случаи на дигиталисови антитела.
- *Предупреждение:* Дигоксин инжекционен разтвор съдържа 10 об.% етанол. В една ампула се съдържат 0,2 g алкохол.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Клиничният ефект на дигоксин може да се промени съществено при едновременната употреба с други лекарствени вещества, 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 могат да повишат чувствителността към дигоксин: диуретици, литиеви соли, кортикостероиди, карбеноксолон.
- Паратиреоидният хормон и витамин Д увеличават нивото на калция в кръвта, като по този начин могат да повишат чувствителността на миокарда към дигоксина.
- Повишаване плазмените нива на дигоксин и засилване на ефекта му настъпва при едновременно приложение с: алпразолам, амиодарон, верапамил, гентамицин, индометацин, итраконазол, празозин, пропafenон, хинидин, спиронолактон, макролидни антибиотици, неомицин, тетрациклин, триметоприм. Кларитромицин потиска бъбречния клирънс на дигоксин, което води до повишен риск от дигоксиново интоксикация. Амфотерицин В повишава токсичността на дигоксина.
- Намаляване 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.
- При едновременно приложение на дигоксин с пропранолол и други бета-блокери може да се потисне допълнително предсърдно-камерната проводимост.
- Калциевите антагонисти могат да повишат или да не повлияят плазмените дигоксинови нива. Верапамил и фелодипин повишават плазмените нива на дигоксина, 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. Употреба при бременност и кърмене

Прилага се само при абсолютни показания и под лекарски контрол.

Досегашният терапевтичен опит с дигиталисови гликозиди не е дал доказателства за увреждания на ембриона или плода при приложение в нормални терапевтични дози. Да се използва с повишено внимание при кърмещи майки, независимо че концентрациите в кърмата са под нивото на поддържащите дози на дигоксин за кърмачета.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено влияние на дигоксин върху активното внимание, способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено нежеланите лекарствени реакции, дължащи се на терапия с дигоксин са дозозависими и настъпват при въвеждането в организма на по-високи дози от необходимите за постигане на желания 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.

При възрастни

- По-често се наблюдават реакции от страна на **гастро-интестиналния тракт** – гадене, повръщане, диария. Гаденето и повръщането са първите симптоми на дигиталисова интоксикация и могат да предхождат появата на аритмии.
- От страна на **сърдечно-съдовата система** – камерни екстрасистоли, бигеминия, тригеминия, политопни камерни екстрасистоли, камерно мъждене, предсърдна тахикардия с AV-блок, нодален ритъм, синусова брадикардия, камерна тахикардия в съчетание с блок, удължаване на PR-интервала, депресия на ST-сегмента, високостепенни проводни нарушения до пълен блок.



- От страна на **централната нервна система** – главоболие, отпадналост, безпокойство, апатия, обърканост, депресивни състояния, халюцинации; зрителни смущения – скотоми, размазано виждане, жълто виждане.
- **Кожни алергични реакции** – сърбеж, уртикария, обриви се наблюдават много рядко.
- **Други реакции** – изключително редки случаи на тромбоцитопения и гинекомастия при продължително приложение.

При деца

Ранните симптоми на нежелани лекарствени реакции са предимно от страна на **сърдечно-съдовата система** - предсърдна тахикардия, нодална тахикардия, синусова брадикардия и поява на аритмия.

4.9. Предозиране

При проява на симптоми на дигиталисова интоксикация (гадене, повръщане, замаяност, цветно виждане) се налага прекъсване на лечението с дигоксин. При тежка дигиталисова интоксикация (изразена камерна тахикардия или камерно мъждене, прогресираща брадиаритмия или сърдечен блок) лечението с дигоксин се прекъсва и се провежда спешна терапия в болнична обстановка в зависимост от конкретната проява (вид на ритъмно-проводното нарушение). Необходима е корекция на факторите, допринасящи за появата на интоксикация: електролитни нарушения, ацидоза, хипоксия. За спешно лечение на аритмиите в резултат на интоксикация се прилагат калиеви соли заедно с 5% глюкоза венозно. При тежка дигиталисова интоксикация има риск от хиперкалиемия. В такъв случай се предприемат следните мерки: вливания с глюкоза и инсулин, приложение на дигоксинови антитела (Digoxin Immune Fab).

Други лекарства, прилагани за лечение на ритъмни нарушения, възникнали в резултат на дигиталисова интоксикация са лидокаин, прокаинамид и пропранолол. При лечението на проводните нарушения – брадикардия, AV-блок, освен атропин може да се наложи и поставяне на временен кардиостимулатор (пейсмейкър).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

ATC code: C01AA05

Сърдечно-съдова система. Сърдечни гликозиди.

5.1. Фармакодинамични свойства

Дигоксин е лекарствен продукт от групата на дигиталисовите гликозиди. Притежава мощен положителен инотропен и батмотропен и отрицателен хроно- и дромотропен ефекти върху миокарда. Тези ефекти се дължат на въздействие върху електрическата деполяризация на клетките на миокарда и повлияване на техния контрактилитет. Дигоксин се свързва с висок афинитет и специфичност с инхибиторните места на Na^+ и K-ATP -ензимен комплекс по външната част на клетъчната мембрана, изразяващо се в по-висока концентрация на Na^+ вътреклетъчно и навлизане на Na^+ , водещо до активиране на контрактилитета. Благоприятните ефекти на дигоксин са резултат на директното му действие върху сърдечния мускул, както и на индиректното му действие върху сърдечно-съдовата система, осъществяващо се чрез автономната нервна система. Автономните ефекти включват: 1) Вагомиметично действие, на което се дължат ефектите на дигоксин върху синоатриалния и атриовентрикуларния възли; 2) Понижена активност на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензиновата система. Дигоксин подобрява сърдечната дейност и така води до повишена диуреза и общо подобрене на нарушенията, характерни за системния венозен застой. Продуктът е най-ефективен при нискодебитна и по-малко-ефективен при високодебитна сърдечна недостатъчност.

5.2. Фармакокинетични свойства

Терапевтичните серумни концентрации на дигоксин са в диапазона от 0,5 до 2,0 ng/ml. Началото на действие варира между 5 и 30 мин като зависи от скоростта на инфузията; достига максимум на 1–4 час. Плазменото свързване с белтъци е между 20 и 30%. Плазменият му полуживот е 1,5 дни, а концентрации се откриват до 3–6 дни. Дигоксин се екскретира непроменен, главно през бъбреците и в по-малка степен с фекалиите. Бъбречната екскреция се осъществява предимно чрез гломерулна филтрация. Времето на екскреция се удължава при пациенти с бъбречна недостатъчност. Дигоксинът преминава през кръвно-мозъчната и плацентарната бариера. При продължително лечение кумулира, а при стойности над 2–3 ng/ml се наблюдават явления на интоксикация.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследването на острата токсичност (LD_{50}) на субстанция дигоксин е проведено върху бели мишки линия H_1 и бели плъхове Wistar. Дигоксин е прилаган еднократно перорално и интраперитонеално. Получени са следните резултати:

LD_{50} – мишки, перорално - > 15 mg/kg т.м.

LD_{50} – плъхове, перорално - > 25 mg/kg т.м.

LD_{50} – мишки, интраперитонеално - > 10 mg/kg т.м.

LD_{50} – плъхове, интраперитонеално - > 10 mg/kg т.м.

При изследване на **подостра едномесечна токсичност** дигоксин е прилаган перорално на плъхове под формата на воден разтвор в дози 1,0 и 2,0 mg/kg т.м. Проведените клинично-лабораторни изследвания не са показали данни за токсични изменения у опитните животни. Няма налични данни за проява на мутагенен или карциногенен ефект при дигоксина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ethanol 80%, Propylene glycol, Citric acid monohydrate, Disodium phosphate dihydrate, Water for injections.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не се препоръчва смесване на дигоксиновия разтвор за инжектиране с други лекарства в една спринцовка или банка.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години.

6.4. Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C. Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка-Ампули от безцветно стъкло 1^{-ви} хидролитичен клас с вместимост 2 ml.

Вторична опаковка-10 броя ампули в блистер от твърдо PVC фолио, по 1 или 10 блистери в картонени кутии, заедно с листовки.



6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

София 1220, ул. "Илиенско шосе" 16, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ИЗГОТВЯНЕ НА КХП: Април 2004 г.

