

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Digoxicor[®]; 0,25 mg; tablete

INN: digoksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,25 mg digoksina.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, ravne fasetirane tablete prečnika 7 mm, bele do skoro bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani, bez mirisa.

Tableta je deljiva na dva jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Digoxicor indicovana je u slučajevima hronične srčane insuficijencije, kada je dominantni poremećaj sistolna disfunkcija. Najveću terapijsku korist imaju pacijenti sa ventrikularnom dilatacijom.

Specifična indikacija za primenu leka Digoxicor je srčana insuficijencija praćena atrijskom fibrilacijom.

Primena leka Digoxicor je indicovana kod određenih supraventrikularnih aritmija, posebno kod hroničnog atrijskog flatera i fibrilacije.

4.2. Doziranje i način primene

Doza leka Digoxicor se određuje individualno za svakog pacijenta i zavisi od godina pacijenta, telesne mase i njegove renalne funkcije. Preporučene doze su navedene samo kao inicijalni vodič.

Razlika u raspoloživosti između oralnih i parenteralnih formulacija leka mora se imati u vidu prilikom razmatranja zamene jednog farmaceutskog oblika drugim. Na primer, ukoliko se oralna formulacija zameni i.v. formulacijom dozu leka treba redukovati za približno 33%.

Odrasli sa hroničnom srčanom insuficijencijom u odsustvu supraventrikularnih aritmija:

Nije potrebno primeniti udarnu dozu. Uobičajena dnevna doza je 125 do 250 mikrograma (0,125 do 0,25 mg odnosno ½-1 tableta) kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Kod starijih pacijenata treba razmotriti niže doze, 62,5 mikrograma (0,0625 mg).

Tableta leka Digoxicor nije deljiva na četvrtine, tako da se ovaj lek ne može koristiti za primenu doze od 62,5 mikrograma.

Odrasli i deca starija od 10 godina sa atrijskom fibrilacijom ili flaterom:

Brza oralna udarna doza (24h):

Ukoliko je medicinski opravdana, brza digitalizacija se može postići, između ostalog, primenom inicijalne doze od 0,75 do 1,5 mg (750 – 1500 mikrograma) kao pojedinačne doze.

Kada je stanje pacijenta manje urgentno, ili kada je povećan rizik od toksičnosti, npr. kod starijih, oralnu udarnu dozu treba dati u podeljenim dozama u razmacima od 6 sati, sa procenom kliničkog odgovora pre primene svake sledeće doze (videti odeljak 4.4).

Spora oralna udarna doza:

Zasićenje (digitalizacija) digoksinom se može postići sporije, primenom početne doze od 0,25 mg do 0,75 mg (250-750 mikrograma) (1-3 tablete) dnevno tokom nedelju dana, a zatim sledi primena odgovarajuće doze održavanja. Terapijski odgovor se javlja u roku od jedne nedelje.

NAPOMENA: Izbor između spore i brze oralne udarne doze zavisi od kliničke slike pacijenta i hitnosti stanja.

Doza održavanja:

Doza održavanja digoksina treba da se bazira na utvrđivanju procenta gubitka depoa leka koji se eliminiše svakog dana, u odnosu na maksimalnu količinu u organizmu. Sledeća formula ima široku kliničku primenu:

| |
|---|
| $\text{Doza održavanja} = \text{maksimalni depo u organizmu} \times (\text{dnevni gubitak u procentima}/100)$ |
|---|

pri čemu je:

maksimalni depo u organizmu = udarna doza;

dnevni gubitak (u procentima) = $14 + \text{klirens kreatinina } (C_{cr})/5$

C_{cr} je klirens kreatinina korigovan na 70 kg telesne mase ili površinu tela od 1,73 m². Ako je dostupna samo koncentracija kreatinina u serumu (S_{cr}), vrednost C_{cr} (korigovana na 70 kg telesne mase) kod muškaraca se može računati na sledeći način:

$$C_{cr} = (140 - \text{godine starosti}) / S_{cr} \text{ (u mg/100 mL)}$$

NAPOMENA: Vrednosti serumskog kreatinina dobijene u mikromolovima/L mogu da se prevedu u mg/100 mL (mg %) na sledeći način:

$$S_{cr} \text{ (mg/100 mL)} = (S_{cr} \text{ (mikromol/L)} \times 113,12) / 10\,000 = S_{cr} \text{ (mikromol/L)} / 88,4$$

pri čemu je: 113,2 molekulska masa kreatinina.

Za žene, ovaj rezultat treba pomnožiti sa 0,85.

NAPOMENA: Ove formule ne mogu da se koriste za određivanje klirensa kreatinina kod dece.

U praksi, ovo znači da će većina pacijenata biti na dozi održavanja od 0,125 do 0,25 mg digoksina dnevno; kod pacijenata koji pokazuju povećanu osetljivost na neželjena dejstva digoksina, doza od 0,0625 mg dnevno ili manje može da bude odgovarajuća. Suprotno tome nekim pacijentima može biti potrebna veća doza. Tableta leka Digoxicor nije deljiva na četvrtine, tako da se ovaj lek ne može koristiti za primenu doze od 0,0625 mg.

Novorođenčad, odojčad i deca do 10 godina (ukoliko srčani glikozidi nisu davani u prethodne dve nedelje):

Kod novorođenčadi, posebno u slučaju prevremeno rođenog deteta, bubrežni klirens digoksina je smanjen, i neophodno je sprovesti odgovarajuće smanjenje doze, izvan okvira opštih doznih instrukcija.

Izuzev novorođenčadi, deca generalno zahtevaju veće doze digoksina nego odrasli, na bazi telesne mase ili telesne površine, kao što je pokazano u tabeli ispod. Za decu stariju od 10 godina, potrebno je primeniti doze na osnovu njihove telesne mase.

Oralna udarna doza:

Oralna udarna doza treba da se primeni u skladu sa sledećom shemom:

| | |
|--|----------------------------|
| Prevremeno rođena deca telesne mase < 1,5 kg | 25 mikrograma (μg)/kg/24 h |
| Prevremeno rođena deca telesne mase 1,5-2,5 kg | 30 mikrograma (μg)/kg/24 h |
| Novorođenčad rođena u terminu i deca do 2 godine | 45 mikrograma (μg)/kg/24 h |
| Deca uzrasta 2 – 5 godina | 35 mikrograma (μg)/kg/24 h |
| Deca uzrasta 5 – 10 godina | 25 mikrograma (μg)/kg/24 h |

Udarna oralna doza se primenjuje u podeljenim dozama. Otprilike polovinu ukupne doze bi trebalo primeniti kao prvu dozu a ostatak bi trebalo primeniti u podeljenim frakcijama sa razmakom od 4 do 8 sati, nakon procene kliničkog odgovora pre primene svake sledeće doze.

Doza održavanja:

Dozu održavanja treba primenjivati u skladu sa sledećom shemom:

Prevremeno rođena novorođenčad:

Dnevna doza = 20% od 24-časovne udarne doze (intravenski ili oralno)

Novorođenčad rođena u terminu i deca uzrasta do 10 godina:

Dnevna doza = 25% od 24-časovne udarne doze (intravenski ili oralno)

Ove sheme doziranja služe kao smernice, a pažljivo kliničko praćenje i merenje serumskih koncentracija digoksina treba koristiti kao osnovu za prilagođavanje doziranja u ovim grupama pedijatrijskih pacijenata.

Ukoliko su se srčani glikozidi primenjivali tokom dve nedelje pre početka terapije lekom Digoxin, pretpostavka je da će optimalna udarna doza digoksina biti manja od prethodno prikazanih doza.

Stariji pacijenti:

Tendencija oštećenja funkcije bubrega i smanjenja telesne mase kod starijih pacijenata utiče na farmakokinetiku digoksina, tako da se visoke koncentracije digoksina u serumu i prateća toksičnost mogu prilično brzo javiti, ukoliko se ne primene doze digoksina koje su niže od doza namenjenih mlađim pacijentima. Treba redovno pratiti koncentraciju digoksina u serumu i izbegavati pojavu hipokalemije.

Preporuke za doziranje kod renalnih poremećaja ili prilikom istovremene primene diuretika:

Videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka

Praćenje:

Koncentracije digoksina u serumu mogu biti izražene u konvencionalnim jedinicima nanogram/mL (ng/mL) ili jedinicama SI sistema kao nanomol/L (nmol/L). Za konverziju ng/mL u nmol/L, vrednost u ng/mL se

pomnoži sa 1,28.

Koncentracija digoksina se može odrediti RIA metodom. Uzorak krvi treba uzeti 6 ili više sati nakon poslednje uzete doze leka Digoxin. Nekoliko *post hoc* analiza *Digitalis Investigation Group* kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom su pokazale da je optimalna minimalna koncentracija digoksina u serumu verovatno u intervalu 0,5 nanogram/mL (ng/mL) (0,64 nanomol/L) do 1,0 nanogram/mL (ng/mL) (1,28 nanomol/L).

Toksičnost digoksina je mnogo češće povezana sa koncentracijama digoksina u serumu iznad 2 nanogram/mL (ng/mL), ali se može javiti i pri nižim koncentracijama digoksina u serumu. Prilikom procene da li su simptomi koji su se javili kod pacijenta povezani sa uzimanjem digoksina, potrebno je proceniti pacijentovo opšte stanje, koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju tireoidee.

Ostali glikozidi, uključujući metabolite digoksina, mogu da utiču na testove koji se koriste za praćenje koncentracija digoksina, pa treba biti oprezan kada dobijene vrednosti nisu u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Lek Digoxin je kontraindikovan kod intermitentnog kompletnog srčanog bloka ili atrioventrikularnog bloka drugog stepena, posebno ukoliko postoje *Stokes-Adams*-ovi napadi u anamnezi.

Lek Digoxin je kontraindikovan kod aritmija uzrokovanih intoksikacijom srčanim glikozidima.

Lek Digoxin je kontraindikovan kod supraventrikularnih aritmija koje su povezane sa sporednim atrioventrikularnim putem, kao što je slučaj kod *Wolff-Parkinson-White* sindroma, izuzev u slučaju kada su već procenjene elektrofiziološke karakteristike sporednog puta kao i bilo koji mogući štetni efekat digoksina na ove karakteristike. Ukoliko je sporedni put poznat ili je njegovo prisustvo suspektno, a nema supraventrikularnih aritmija u anamnezi, digoksin je takođe kontraindikovan.

Lek Digoxin je kontraindikovan kod ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije.

Lek Digoxin je kontraindikovan kod hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, osim ukoliko su uporedo prisutne atrijska fibrilacija i srčana insuficijencija, ali i tada je potreban oprez ukoliko se želi primeniti lek Digoxin.

Lek Digoxin je kontraindikovan kod pacijenata koji su preosetljivi na digoksin, druge glikozide digitalisa ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Toksičnost digoksina može da precipitira pojavu aritmija; neke od njih mogu da podsećaju na aritmije zbog kojih se ovaj lek propisuje. Na primer, atrijska tahikardija sa različitim atrioventrikularnim blokom zahteva poseban oprez, budući da klinički ovakav ritam liči na atrijsku fibrilaciju.

U nekim slučajevima sinoatrijskih poremećaja (npr. *sick sinus* sindrom), primena digoksina može da izazove ili pogorša sinusnu bradikardiju ili da izazove sinoatrijski blok.

Određivanje koncentracije digoksina u serumu može biti veoma korisno prilikom donošenja odluke da li da se nastavi terapija digoksinom ili ne, pri čemu treba imati u vidu da toksične doze drugih glikozida mogu da daju unakrsnu reakciju i da daju lažne zadovoljavajuće vrednosti. Opservacija tokom privremene obustave terapije digoksinom može biti prikladnija metoda.

U slučajevima gde su srčani glikozidi primenjivani tokom prethodne dve nedelje, potrebno je razmotriti inicijalnu dozu i preporučuje se primena niže doze.

Prilikom određivanja doze potrebno je razmotriti da li je pacijent starija osoba i da li postoji drugi razlog za smanjeni renalni klirens digoksina. Treba razmotriti redukciju inicijalne doze i doze održavanja.

Hipokalijemija senzitivije miokard na delovanje srčanih glikozida.

Hipoksija, hipomagnezijemija i značajna hipokalcijemija povećavaju osetljivost miokarda na srčane glikozide.

Primena leka Digoxin kod pacijenata sa oboljenjem štitaste žlezde zahteva obazrivost. Kada je smanjena funkcija štitaste žlezde treba smanjiti inicijalnu i dozu održavanja digoksina. U slučaju hipertiroidizma prisutna je rezistencija na digoksin te može biti potrebno povećanje doze. Tokom lečenja tireotoksikoze potrebno je da se doza smanjuje kada se tireotoksikoza stavi pod kontrolu.

Pacijentima sa sindromom malapsorpcije ili gastrointestinalnom rekonstrukcijom mogu biti potrebne veće doze digoksina.

Rizik od nastanka opasnih aritmija primenom kardioverzije jednosmernom strujom je u velikoj meri povećan pri toksičnosti digitalisa a proporcionalan je primenjenoj energiji kardioverzije.

Kada se planira kardioverzija jednosmernom strujom kod pacijenta koji uzima digoksin potrebno je obustaviti primenu leka 24 sata pre kardioverzije. U urgentnim stanjima, kao što je srčani zastoj, kada se primenjuje kardioverzija potrebno je primeniti najmanju efektivnu energiju. Kardioverziju jednosmernom strujom ne treba primenjivati kod aritmija za koje se smatra da su uzrokovane srčanim glikozidima.

Mnogi povoljni efekti digoksina na aritmije zavise od stepena blokade atrioventrikularnog provođenja. Međutim, kada već postoji nepotpuni AV blok, potrebno je predvideti efekte brze progresije provođenja. Kod kompletnog AV bloka idioventrikularni *escape* ritam može biti suprimiran.

Primena digoksina u periodu neposredno nakon infarkta miokarda nije kontraindikovana. Međutim primena inotropnih lekova kod nekih od ovih pacijenata može da dovede do neželjenog povećanja potrebe miokarda za kiseonikom i ishemije. Neke retrospektivne *follow-up* studije praćenja pacijenata sugerišu povezanost digoksina sa povećanim rizikom od smrti. Međutim, treba imati na umu i mogućnost pojave aritmija kod pacijenata sa hipokalcijemijom nakon infarkta miokarda i koji su verovatno kardiološki nestabilni. Takođe, ne smeju se zaboraviti ni posledična ograničenja vezano za sprovođenje direktne kardioverzije jednosmernom strujom.

Primenu digoksina generalno treba izbegavati kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koja je povezana sa amiloidozom srca. Međutim, ukoliko alternativne terapije nisu odgovarajuće, može se obazrivo primeniti digoksin radi kontrole ventrikularne frekvencije kod pacijenata sa amiloidozom srca i atrijalnom fibrilacijom.

Digoksin može u retkim slučajevima da precipitira vazokonstrikciju pa ga treba izbegavati kod pacijenata sa miokarditisom.

Kod pacijenata sa beri beri oboljenjem srca može da izostane adekvatan odgovor na digoksin, ukoliko se osnovni deficit tiamina ne leči istovremeno. Postoje neke publikovane informacije koje nagoveštavaju da kod beri beri oboljenja srca digoksin inhibira preuzimanje tiamina u miocite.

Digoksin ne treba koristiti u konstriktivnom perikarditisu, osim ako se ne primenjuje radi kontrole ventrikularne frekvencije kod atrijalne fibrilacije ili za poboljšanje sistolne disfunkcije.

Digoksin poboljšava toleranciju na fizičko opterećenje kod pacijenata sa oštećenjem sistolne disfunkcije leve komore i normalnim sinusnim ritmom. Ovo može, ali ne mora, da bude povezano sa poboljšanim hemodinamskim profilom. Međutim, korist za pacijente sa supraventrikularnim aritmijama je najuočljivija

tokom mirovanja, a manja tokom fizičkog napora.

Kod pacijenata na terapiji diureticima i ACE inhibitorima ili samo diureticima primećeno je pogoršanje simptoma nakon obustave digoksina.

Primena terapijskih doza digoksina može uzrokovati produženje PR intervala i depresiju ST segmenta na EKG-u.

Digoksin može da da lažno pozitivne ST-T promene na EKG-u tokom testa opterećenja. Ovi elektrofiziološki efekti reflektuju očekivano dejstvo leka i nisu indikator toksičnosti. Pacijenti koji uzimaju digoksin treba periodično da provere koncentraciju elektrolita u serumu i bubrežnu funkciju (koncentracija kreatinina u serumu). Učestalost ovih kontrola zavisiće od kliničkog stanja pacijenta.

Iako mnogi pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom imaju korist od akutne primene digoksina, ima nekih kod kojih ne dolazi do konstantnog, značajnog ili trajnog hemodinamskog poboljšanja. Zato je značajno da se kod dugotrajne primene leka Digoxin proceni odgovor svakog pacijenta ponaosob.

Pacijenti sa teškim respiratornim oboljenjem mogu imati povećanu senzitivnost miokarda na glikozide digitalisa.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije mogu da nastanu usled efekta na bubrežnu ekskreciju, vezivanje u tkivima, vezivanje za proteine plazme, distribuciju u organizmu, resorptivni kapacitet creva i osetljivost na lek Digoxin. Razmatranje mogućnosti interakcije uvek kada se planira istovremena terapija je najbolja mera opreza, a provera koncentracije digoksina u serumu, preporučuje se ukoliko postoji bilo kakva sumnja.

Digoksin zajedno sa antagonistima beta-adrenergičkih receptora, može da poveća atrioventrikularno vreme sprovođenja.

Lekovi koji izazivaju hipokalijemiju ili intracelularnu deficijenciju kalijuma mogu dovesti do povećane osetljivosti na lek Digoxin; oni uključuju diuretike, soli litijuma, kortikosteroide i karbenoksolon.

Pacijenti koji su na terapiji lekom Digoxin su osetljiviji na efekte suksametonijumom–pogoršane hiperkalijemije.

Kalcijum, posebno ako se primeni intravenski, može da izazove ozbiljne aritmije kod digitalizovanih pacijenata.

Nivo digoksina u serumu može biti **povećan** prilikom istovremene primene sa sledećim lekovima:

Alprazolam, amiodaron, flekainid, gentamicin, indometacin, itrakonazol, prazosin, propafenon, hinidin, hinin, spironolakton, makrolidni antibiotici (npr. eritromicin ili klaritromicin), tetraciklini (moguće i drugi antibiotici), trimetoprim, propantelin, atorvastatin, ciklosporin, epoprostenol (prolazno) i karvedilol.

Nivo digoksina u serumu može biti **smanjen** prilikom istovremene primene sa sledećim lekovima:

Adrenalin (epinefrin), anatacidi, kaolin-pektin, pojedini laksativi, holestiramin, akarboza, salbutamol, sulfasalazin, neomicin, rifampicin, neki citostatici, fenitoin, metoklopramid, penicilamin i biljni preparati kantariona (*Hypericum perforatum*).

Blokatori kalcijumskih kanala mogu ili povećati ili ne uticati na serumske koncentracije digoksina. Verapamil, felodipin i tiapamil dovode do povećanja koncentracije digoksina u serumu. Nifedipin i diltiazem mogu povećati ili uopšte ne delovati na koncentraciju digoksina u serumu. Isradipin ne utiče na koncentraciju digoksina u serumu. Antagonisti angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) mogu povećavati ili uopšte ne delovati na koncentracije digoksina u serumu.

Milrinon ne utiče na ravnotežno stanje (*steady state*) nivoa digoksina u serumu.

Digoksin je supstrat P-glikoproteina. Zbog toga, inhibitori P-glikoproteina mogu povećati koncentraciju digoksina u krvi povećavajući njegovu resorpciju i/ili smanjujući bubrežni klirens (videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema podataka o teratogenom dejstvu digoksina.

Nema dostupnih informacija o uticaju digoksina na plodnost kod ljudi.

Primena digoksina u trudnoći nije kontraindikovana, iako doza i kontrola mogu manje da budu predvidljivi u trudnoći nego van trudnoće. Kod nekih žena je potrebno povećanje doze digoksina tokom trudnoće. Kao sa svim lekovima, primenu digoksina treba razmatrati samo kada očekivana klinička korist od terapije za majku prevazilazi bilo koji mogući rizik za fetus u razvoju.

Uprkos velikoj antenatalnoj izloženosti preparatima digitalisa, nisu zapaženi značajni neželjeni efekti na fetus ili novorođenče u uslovima održavanja koncentracija digoksina u serumu majke u okviru normalnog raspona. Iako je spekulirano da direktni efekat digoksina na miometrijum može da dovede do relativne nedonesenosti i male telesne mase na rođenju, nije moguće isključiti doprinos inherentnog srčanog oboljenja. Kod trudnica, digoksin je uspešno primenjivan za tretman tahikardije i kongestivne srčane insuficijencije fetusa.

Neželjeni efekti na fetus su zapaženi kod majki kod kojih je postignuta toksičnost digitalisa.

Iako se digoksin izlučuje u majčino mleko, količine su minimalne i dojenje nije kontraindikovano.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da su prijavljeni poremećaji centralnog nervnog sistema i vida kod pacijenata koji su primali digoksin, pacijentima se savetuje oprez pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su navedene ispod prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retka ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); veoma retka ($<1/10\ 000$), uključujući i izolovane prijave. Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva su uglavnom određena prema podacima iz kliničkih studija. Incidenca kod primene placeba je uzeta u obzir. Neželjene reakcije na lek koje su zabeležene tokom postmarketinškog praćenja se smatraju retkim ili veoma retkim (uključujući izolovane prijave).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retka: trombocitopenija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma retka: anoreksija

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: depresija

Veoma retka: psihoza, apatija, konfuzija

Poremećaji nervnog sistema

Česta: poremećaji centralnog nervnog sistema, vrtoglavica

Veoma retka: glavobolja

Poremećaji oka

Česta: poremećaj vida (zamućen vid ili ksantopija - žuto obojeno vidno polje)

Kardiološki poremećaji

Česta: aritmija, poremećaji provodljivosti srca, bigeminija, trigeminija, produženje PR intervala, sinusna bradikardija

Veoma retka: supraventrikularna tahikardija, tahikardija pretkomora (sa ili bez bloka), nodalna tahikardija, ventrikularna aritmija, prevremena kontrakcija komora, depresija ST segmenta.

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: mučnina, povraćanje, dijareja

Veoma retka: intestinalna ishemija, intestinalna nekroza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: kožni osip urtikarijalnog ili skarlatiniformnog oblika, koji može biti praćen izraženom eozinofilijom.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retka: ginekomastija u slučajevima kada se lek koristi duže vreme

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma retka: zamor, malaksalost, slabost

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci toksičnosti su u principu slični onima opisanim u odeljku Neželjena dejstva, ali mogu da budu češća i ozbiljnija.

Znaci i simptomi toksičnosti digoksina postaju učestaliji kad je nivo digoksina iznad 2.0 nanogram/L (2,56 nanomol/L), iako postoje značajne interindividualne razlike. Međutim, u odlučivanju da li su se simptomi razvili usled dejstva digoksina, klinički status zajedno sa koncentracijom elektrolita u serumu i tireoidnom funkcijom predstavljaju vrlo važne faktore (videti odeljak Doziranje i način primene).

Odrasli

Kod odraslih osoba bez srčanog oboljenja, kliničkom opservacijom utvrđeno je da je kod polovine pacijenata primena prekomernih doza digoksina, od 10 do 15 mg, rezultovala smrtnim ishodom.

Kardiološke manifestacije

Srčane manifestacije su najčešći i najozbiljniji znakovi kako akutne tako i hronične toksičnosti. Maksimalni efekti na srce po pravilu nastupaju 3 do 6 sati nakon predoziranja, i mogu perzistirati tokom narednih 24 sata ili duže. Toksičnost digoksina može dovesti do gotovo svakog tipa aritmije. Uobičajeni su višestruki poremećaji ritma kod istog pacijenta. Oni uključuju paroksizmalnu atrijalnu tahikardiju sa varijabilnim atrioventrikularnim (AV) blokom, ubrzani nodalni ritam, sporu atrijalnu fibrilaciju (sa veoma malim varijacijama brzine ventrikula) i dvostruko usmerenu ventrikularnu tahikardiju.

Prevmene ventrikularne kontrakcije, često su najranije i najčešće aritmija. Bigeminija ili trigeminija se takođe često javljaju.

Sinusna bradikardija i druge bradiaritmije su veoma česte.

Srčani blokovi prvog, drugog i trećeg stepena i AV provodljivost su takođe česti.

Rana toksičnost može da se manifestuje jedino produženjem PR intervala.

Ventrikularna tahikardija takođe može da bude manifestacija toksičnosti.

Srčani zastoj iz asistole ili ventrikularne fibrilacije uzrokovane toksičnošću digoksina obično je fatalan.

Hipokalijemija može da doprinese toksičnosti (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Nekardiološke manifestacije

Akutno masivno trovanje digoksinom može se manifestovati u vidu blage i jako izražene hiperkalijemije koja je posledica inhibicije natrijum kalijumske pumpe.

Gastrointestinalni simptomi su vrlo uobičajeni i kod akutne i kod hronične toksičnosti. Ovi simptomi prethode srčanim manifestacijama kod približno polovine pacijenata u većini izveštaja iz literature. Anoreksija, mučnina i povraćanje su u izveštajima prisutni sa incidencom učestalošću do 80%. Ovi simptomi su obično prisutni u ranoj fazi predoziranja.

Neurološke i vizuelne manifestacije se javljaju i kod akutne i kod hronične toksičnosti. Simptomi koji se javljaju veoma često su vrtoglavica, različite smetnje CNS-a, zamor i iscrpljenost. Najčešća vizuelna smetnja je aberacija kolornog vida (predominacija žuto-zelene boje). Ovi neurološki i vizuelni simptomi mogu da perzistiraju čak i po povlačenju drugih znakova toksičnosti.

U hroničnoj toksičnosti, mogu da dominiraju nespecifični ekstrakardijalni simptomi, kao što su iscrpljenost i slabost.

Deca

Kod dece uzrasta od 1 do 3 godine, bez srčanog oboljenja, kliničko iskustvo pokazuje da predoziranje digoksinom u dozi od 6 do 10 mg, predstavlja dozu koja dovodi do smrtnog ishoda kod polovine pacijenata.

Većina manifestacija toksičnosti kod dece dešava se tokom ili brzo nakon faze primene udarne doze digoksina.

Kardiološke manifestacije

Iste aritmije ili kombinacije aritmija koje se javljaju kod odraslih mogu da se dese i kod dece. Sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija i brza atrijska fibrilacija se sreću ređe u pedijatrijskoj populaciji.

Kod pedijatrijskih pacijenata će se verovatnije javiti poremećaj AV sprovođenja ili sinusna bradikardija.

Ventrikularna ektopija je ređa, ali kod masivnog predoziranja su zabeleženi slučajevi ventrikularne ektopije, ventrikularne tahikardije i ventrikularne fibrilacije.

Za bilo koji oblik aritmije ili promenu u srčanom sprovođenju, koji se razvija kod deteta kome se primenjuje digoksin, treba smatrati da su izazvane digoksinom, dok dalje ispitivanje ne dokaže suprotno.

Ekstrakardijalne manifestacije

Česte ekstrakardijalne manifestacije slične onima koje se sreću kod odraslih su gastrointestinalne, neurološke i vizuelne. Međutim, mučnina i povraćanje nisu česti kod odojčadi i male dece.

Pored neželjenih efekata koji se sreću pri primeni preporučenih doza, kod predoziranja su zabeleženi gubitak telesne mase kod starijih starosnih grupa, prestanak rasta kod odojčadi, abdominalni bol usled ishemije mezenterične arterije, pospanost i bihevioralne smetnje, uključujući psihotičke manifestacije.

Terapija

Nakon nedavne ingestije, kao što su akcidentalno ili namerno samotrovanje, doza opterećenja dostupna za resorpciju može da se smanji lavezom želuca.

Pacijenti sa masivnom ingestijom digitalisa treba da prime velike doze aktivnog uglja, u cilju prevencije resorpcije i vezivanja digoksina u crevima tokom enteroenteričke recirkulacije.

Ukoliko je odrasla osoba bez srčanog oboljenja unela više od 25 mg digoksina nastaju smrt ili progresivna toksičnost, koja reaguje samo na terapiju digoksin-vezujućim fragmentima Fab antitela. Ako je dete uzrasta od 1 do 3 godine bez bolesti srca unelo više od 10 mg digoksina, ishod je uvek bio fatalan kada nije primenjivana terapija Fab fragmentima.

Ako je prisutna hipokalijemija, treba je korigovati suplementima kalijuma, oralno ili intravenski, u zavisnosti od hitnosti situacije. U slučajevima ingestije velikih količina digoksina može da se razvije hiperkalijemija, usled oslobađanja kalijuma iz skeletnih mišića. Pre primene kalijuma kod predoziranja digoksina mora se odrediti serumska koncentracija kalijuma.

Bradikardije mogu da odgovore na terapiju atropinom, ali može biti potrebna i ugradnja privremenog vodiča srčanog ritma kardijalni *pacemaker*. Ventrikularne aritmije mogu da odgovore na lidokain ili fenitoin.

Dijaliza nije posebno efikasna u otklanjanju digoksina iz organizma kod potencijalno životno ugrožavajućeg trovanja.

Intravensku primenu digoksin-specifičnih (ovčjih) fragmenata antitela (Fab) prati brza reverzija komplikacija povezanih sa ozbiljnim trovanjem digoksinom, digitoksinom i srodnim glikozidima. Ovi fragmenti antitela su jedina specifična terapija usled toksičnosti digoksina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Srčani glikozidi; Glikozidi digitalisa

ATC šifra: C01AA05

Digoksin povećava kontraktilnost miokarda direktnim dejstvom. Efekat je srazmeran dozi u nižem rasponu doza, a određeni efekat se postiže i sa sasvim malim dozama; efekat se javlja čak i na normalnom miokardu, iako je tada u potpunosti bez fiziološke koristi. Primarno dejstvo digoksina je inhibicija adenzin trifosfataze, i time natrijum-kalijum razmene. Izmenjena distribucija jona preko membrane dovodi do povećanja ulaska kalcijuma i tako povećava dostupnost kalcijuma u periodu povezivanja ekscitacije i kontrakcije. Potentnost digoksina je stoga značajno povećana kada je ekstracelularna koncentracija kalijuma niska, dok hiperkalijemija ima suprotan efekat.

Digoksin ostvaruje isti bazični efekat inhibicije mehanizma natrijum-kalijum razmene i na ćelijama autonomnog nervnog sistema, stimulišući ih da ostvaruju indirektnu kardijalnu aktivnost. Povećanje eferentnih vagalnih impulsa rezultuje smanjenjem tonusa simpatikusa i brzine sprovođenja impulsa kroz pretkomore i atrioventrikularni čvor. Prema tome, glavni terapijski efekat digoksina je smanjenje ventrikularne frekvence.

Indirektne promene srčane kontraktilnosti takođe su posledica promena venske komplijanse uzrokovane promenjenom autonomnom aktivnošću i direktnom venskom stimulacijom. Uzajamno delovanje između direktne i indirektno aktivnosti upravlja celokupnim cirkulatornim odgovorom, koji nije identičan za sve ispitanike. Ukoliko postoje određene supraventrikularne aritmije, neurogensko usporavanje AV sprovođenja je najveće.

Stepen neurohumoralne aktivacije koja se javlja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom povezan je sa kliničkim pogoršanjem i povećanjem rizika od smrti. Digoksin smanjuje aktivaciju i simpatičkog i nervnog sistema i sistema renin-angiotenzin nezavisno od svoje inotropne aktivnosti, i tako može povoljno da utiče na preživljavanje. Ostaje nejasno da li se ovo postiže direktnim simpato-inhibitornim efektima ili resenzitizacijom barorefleksnih mehanizama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intravenska primena udarne doze proizvodi znatan farmakološki efekat unutar perioda 5 do 30 minuta; maksimalni efekat se postiže u toku 1 do 5 h. Nakon oralne primene, digoksin se resorbuje iz želuca i gornjeg dela tankog creva. Kada se digoksin primenjuje posle obroka, brzina resorpcije je smanjena, ali ukupna količina resorbovanog digoksina je obično nepromenjena. Međutim, kada se uzme sa obrokom bogatim biljnim vlaknima, količina resorbovanog digoksina nakon oralne doze može biti smanjena.

Nakon oralne primene, početak delovanja nastupa za 0,5 do 2 časa, i dostiže maksimum posle 2 do 6 časova. Biološka raspoloživost oralno primenjenog digoksina je približno 63% iz tableta i 75% iz oralnog rastvora.

Distribucija

Inicijalna distribucija digoksina iz centralnog u periferni prostor generalno traje 6 do 8 časova. Nakon toga nastupa postepeno smanjenje serumske koncentracije digoksina, koje zavisi od eliminacije leka iz organizma. Volumen distribucije je veliki ($V_{dss} = 510$ litara kod zdravih dobrovoljaca), što ukazuje da se digoksin izuzetno vezuje za tkiva. Najviše koncentracije digoksina se nalaze u srcu, jetri i bubrezima; koncentracija u srcu je 30 puta veća u odnosu na sistemska cirkulaciju. Iako je koncentracija u skeletnim mišićima mnogo manja, ovaj depo se ne može zanemariti, budući da skeletni mišići predstavljaju 40% ukupne telesne mase. Od male proporcije ukupnog digoksina koja cirkuliše u plazmi, približno 25% je vezano za proteine.

Eliminacija

Glavni put eliminacije je bubrežna ekskrecija neizmenjenog leka.

Digoksin je supstrat za P-glikoprotein. Kao efluksni protein na apikalnoj membrani enterocita, P-glikoprotein može da ograniči resorpciju digoksina. Čini se da je P-glikoprotein u bubrežnim proksimalnim tubulima važan faktor bubrežne eliminacije digoksina (videti odeljak 4.5).

Nakon intravenske primene na zdravim dobrovoljcima, između 60% i 75% doze digoksina se izlučuje neizmenjeno u urinu tokom 6-dnevnog perioda praćenja. Pokazana je direktna povezanost ukupnog klirensa digoksina i funkcije bubrega. Stoga je procenat dnevnog gubitka digoksina funkcija klirensa kreatinina, koji se može proceniti iz stabilnog serumskog kreatinina. Ukupni klirens kreatinina kod zdrave kontrolne populacije iznosi 193 ± 25 mL/min, a bubrežni klirens 152 ± 24 mL/min. Kod malog procenta osoba, oralno primenjeni digoksin se konvertuje u kardio-inaktivne redukcione proizvode (redukcioni proizvodi digoksina ili DRP) dejstvom crevnih bakterija u gastrointestinalnom traktu.

Kod ovih pojedinaca, preko 40% doze može biti izlučeno urinom u obliku DRP. Bubrežni klirensi dva glavna metabolita, dihidrodigoksina i digoksigenina, iznose 79 ± 13 mL/min, odnosno 100 ± 26 mL/min.

U većini slučajeva, glavni put eliminacije digoksina je bubrežna ekskrecija neizmenjenog leka.

Terminalno poluvreme eliminacije digoksina kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega iznosi 30 do 40 časova. Produženo je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a kod anuričnih pacijenata može biti reda veličine 100 časova. Kod novorođenčadi je smanjen bubrežni klirens digoksina i odgovarajuće prilagođavanje doziranja se mora poštovati. To je posebno izraženo kod prevremeno rođene dece, pošto bubrežni klirens odražava sazrevanje funkcije bubrega. Kod dece, nađeno je da je klirens digoksina $65,6 \pm 30$ mL/min/1,73m² sa tri meseca, u poređenju sa samo 32 ± 7 mL/min/1,73m² sa jednom nedeljom starosti. Nakon perioda neposredno po rođenju, deca generalno zahtevaju proporcionalno veće doze nego odrasli, bazirano na telesnoj masi i površini tela.

Pošto je većina leka vezana za tkiva, a ne cirkuliše u krvi, digoksin se ne otklanja efikasno tokom kardiopulmonalnog premošćavanja. Osim toga, samo oko 3% doze digoksina se otkloni iz organizma tokom 5 časova hemodijalize.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu dostupni podaci o mutagenom ili karcinogenom dejstvu digoksina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Povidon K90;
Celuloza, mikrokristalna (tip 101);
Skrob kukuruzni;
Silicijum-dioksid, koloidni bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Digoksin ne treba primenjivati uz antacide koji sadrže soli magnezijuma i aluminijuma, jer je primećeno sporije raspadanje i rastvaranje tableta digoksina.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/aluminijum folije u kome se nalazi deset (10) tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet blistera po 10 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima..

7. NOSILAC DOZVOLE

SOPHARMA TRADING D.O.O. BEOGRAD-NOVI BEOGRAD
Bulevar Zorana Đinđića 2a, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
515-01-04159-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.02.2012.
Datum poslednje obnove dozvole:
12.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.