

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Digoxin Sopharma; 0,25 mg/mL; rastvor za injekciju/infuziju

INN: digoksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora sadrži 0,25 mg (250 mikrograma) digoksina.

Jedna ampula od 2 mL rastvora sadrži 0,5 mg (500 mikrograma) digoksina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: etanol, propilenglikol, natrijum.

Jedna ampula (2 mL) sadrži 168 mg etanola; 824 mg propilenglikola; 1,65 mg natrijuma.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor, praktično bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Digoxin Sopharma indikovana je u slučajevima hronične srčane insuficijencije, kada je dominantni poremećaj sistolna disfunkcija. Terapijska korist ovog leka najveća je kod pacijenata sa ventrikularnom dilatacijom.

Specifična indikacija za primenu leka Digoxin Sopharma je srčana insuficijencija praćena atrijalnom fibrilacijom.

Primena leka Digoxin Sopharma je indikovana kod određenih supraventrikularnih aritmija, posebno kod hroničnog atrijalnog flatera i fibrilacije.

4.2. Doziranje i način primene

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

Odrasli i deca starija od 10 godina:

Parenteralna doza punjenja:

Napomena: Primenjuje se kod pacijenata koji nisu primali srčane glikozide u prethodne dve nedelje.

Ukupna doza punjenja parenteralnim digoksinom iznosi 500 do 1000 mikrograma (0,5 do 1,0 mg), u zavisnosti od uzrasta, mišićne mase i bubrežne funkcije.

Ukupna doza punjenja se primenjuje u podeljenim dozama, sa približno polovinom ukupne doze datom kao prva doza, i narednim delovima ukupne doze datim u intervalima od 4 do 8 sati. Potrebno je proceniti klinički odgovor pre primene svake dodatne doze. Svaku dozu treba primeniti i.v. infuzijom tokom vremenskog intervala 10 do 20 minuta. Za informacije o razblaživanju rastvora pre primene, videti odeljak 6.6.

Doza održavanja:

Doza održavanja 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:

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

Gde je:

maksimalni depo u organizmu = doza punjenja;

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) se može računati kao:

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

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

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

Gde je 113,2 molekulska masa kreatinina.

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

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

U praksi, ovo bi značilo da je za većina pacijenata doza održavanja 0,125 do 0,25 mg digoksina dnevno; međutim kod onih pacijenata koji pokazuju povećanu osetljivost na neželjena dejstva digoksina, doza od 62,5 mikrograma (0,0625mg) dnevno ili manje može da bude dovoljna. Suprotno tome, neki pacijenti mogu zahtevati veće doze.

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

Kod novorođenčadi, posebno u slučaju prevremeno rođenog deteta, bubrežni klirens digoksina je smanjen, i stoga je neophodno sprovesti odgovarajuće smanjenje doza, pre svega opšta uputstva doziranja.

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.

Parenteralna doza punjenja:

Intravenska doza punjenja u navedenim grupama treba da se primeni u skladu sa sledećom shemom:

| | |
|---|-----------------------|
| Prevrveno rođena deca telesne mase < 1,5 kg | 20 mikrograma/kg/24 h |
| Prevrveno rođena deca telesne mase 1,5 -2,5 kg | 30 mikrograma/kg/24 h |
| Novorođeñad rođena u terminu i deca do 2 godine | 35 mikrograma/kg/24 h |
| Deca uzrasta 2 – 5 godina | 35 mikrograma/kg/24 h |
| Deca uzrasta 5 – 10 godina | 25 mikrograma/kg/24 h |

Doza punjenja se primenjuje u podeljenim dozama, sa približno polovinom ukupne doze datom kao prva doza, a drugi delovi ukupne doze trebaju se dati u intervalima od 4 do 8 sati, uz procenjivanje kliničkog odgovora pre primene svake sledeće doze. Svaka doza treba da se primeni u obliku intravenske infuzije (videti odeljak 6.6), tokom 10 do 20 minuta.

Ukoliko su se srčani glikozidi primenjivali tokom dve nedelje pre početka terapije lekom Digoxin Sopharma, pretpostavka je da će optimalna doza punjenja biti manja od onih koje su iznad preporučenih.

Doza održavanja:

Dozu održavanja treba primenjivati u skladu sa sledećom shemom:

Prevrveno rođena novorođeñad:

Dnevna doza = 20% od 24-satne doze punjenja (intravenski ili oralno)

Novorođeñad rođena u terminu i deca uzrasta do 10 godina:

Dnevna doza = 25% od 24-satne doze punjenja (intravenski ili oralno)

Ove sheme doziranja služe kao smernice, a pažljivo kliničko praćenje i merenje koncentracije digoksina u serumu, treba da budu osnova za prilagođavanje doziranja kod ovih grupa pedijatrijskih pacijenata.

Ukoliko su se srčani glikozidi primenjivali tokom dve nedelje pre početka terapije lekom Digoxin Sopharma, pretpostavka je da će optimalna doza punjenja biti manja od onih koje su gore preporučene.

Stariji pacijenti

Tendencija oštećenja funkcije bubrega i smanjenja telesne mase kod starijih pacijenata utiče na farmakokinetiku digoksina, tako da se velike koncentracije digoksina u serumu i prateća toksičnost mogu javiti prilično brzo, osim ukoliko se ne koriste doze digoksina manje od onih kod mladih pacijenata. Treba redovno pratiti koncentraciju digoksina u serumu i izbegavati pojavu hipokalijemije.

Preporuke za doziranje kod renalnih poremećaja ili prilikom istovremene primene diuretika

Videti odeljak 4.4.

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 treba uzeti 6 ili više sati nakon poslednje uzete doze leka Digoxin Sopharma. 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 najčešće povezana sa koncentracijama digoksina u serumu iznad 2 nanogram/mL (ng/mL), međutim može se javiti i pri manjim koncentracijama digoksina. 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.

Drugi glikozidi, uključujući metabolite digoksina, mogu uticati na laboratorijske testove koji se koriste za praćenje koncentracija digoksina, i uvek treba biti obazriv prema dobijenim vrednostima koje nisu u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Digoksin je kontraindikovano kod intermitentnog potpunog srčanog bloka ili atrioventrikularnog bloka drugog stepena, posebno ukoliko postoje *Adams-Strokes*-ovi napadi u anamnezi.

Digoksin je kontraindikovano kod aritmija uzrokovanih intoksikacijom srčanim glikozidima.

Digoksin je kontraindikovano kod supraventrikularnih aritmija koje su povezane sa sporednim akcesornim atrioventrikularnim putem, kao što je slučaj u sindromu *Wolff-Parkinson-White*, osim ako elektrofiziološke karakteristike akcesornog puta ili bilo koje moguće štetno delovanje digoksina na ove karakteristike nije procenjeno. Ukoliko je sporedni put poznat ili je njegovo prisustvo suspektno, a u anamnezi ne postoje ranije supraventrikularne aritmije, digoksin je takođe kontraindikovano.

Digoksin je kontraindikovano kod ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije.

Digoksin je kontraindikovano kod hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, osim u slučaju postojanja istovremene atrijalne fibrilacije i srčane insuficijencije, ali i tada je potreban oprez ukoliko se primenjuje digoksin.

Lek Digoxin Sopharma je kontraindikovano kod pacijenata koji su preosetljivi na digoksin, druge glikozide digitalisa ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih 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 liče na aritmije zbog kojih se ovaj lek primenjuje. Na primer, atrijalna tahikardija sa različitim atrioventrikularnim blokom zahteva poseban oprez, jer klinički gledano ovakav ritam podseća na atrijalnu fibrilaciju.

U nekim slučajevima sinoatrijalnih poremećaja (npr. sindrom bolesnog sinusa) primena digoksina može da izazove ili pogorša bradikardiju sinusa ili izaziva sinoatrijalni blok.

Određivanje koncentracije digoksina u serumu može biti veoma korisno prilikom donošenja odluke o nastavku terapije digoksinom. Ovde treba imati u vidu da toksične doze drugih glikozida mogu da daju unakrsnu reakciju pa samim tim mogu maskirati rezultate analiza i dati lažno pozitivne rezultate.. Opservacija tokom privremene obustave terapije digoksinom može biti prikladnija metoda.

U slučajevima gde su srčani glikozidi primenjivani tokom prethodne dve nedelje, preporuka je da se naknadno razmotri inicijalna doza i da se primene manje doze.

Preporuke za doziranje treba ponovo razmotriti ukoliko su pacijenti starije osobe ili ukoliko postoje drugi razlozi za smanjeni renalni klirens digoksina. Treba uzeti u obzir smanjenje kako udarne tako i inicijalne i doze održavanja.

Hipokalijemija senzitivije miokard na delovanje srčanih glikozida.

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

Brza intravenska injekcija može izazvati vazokonstrikciju dovodeći do hipertenzije i/ili smanjenog koronarnog protoka. Zbog toga je veoma važna primena spore intravenske injekcije kod hipertenzivne srčane insuficijencije i akutnog infarkta miokarda.

Primena leka Digoxin Sopharma kod pacijenata sa oboljenjem štitaste žlezde zahteva oprez. Udarina i doza održavanja lekom Digoxin Sopharma treba da se smanji u slučaju smanjene funkcije štitaste žlezde. Kod hipertireoidizma postoji relativna rezistencija na digoksin te može biti potrebno povećanje doze. Tokom lečenja tireotoksikoze dozu treba smanjiti dok se tireotoksikoza ne stavi pod kontrolu.

Pacijenti sa sindromom malapsorpcije ili gastrointestinalnom rekonstrukcijom mogu zahtevati veće doze digoksina.

Rizik od izazivanja opasnih aritmija primenom kardioverzije jednosmernom strujom se povećava prisustvom toksičnosti digitalisa i u direktnoj je srazmeri sa primenjenom energijom kardioverzije.

Kada se planira kardioverzija jednosmernom strujom kod pacijenta koji primenjuje digoksin potrebno je obustaviti lek 24 sata pre izvođenja 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 misli da su izazvane srčanim glikozidima.

Mnogi povoljni efekti digoksina na aritmije zavise od stepena blokade atrioventrikularnog provođenja. Međutim, kada već postoji nepotpuni AV blok, potrebno je očekivati efekte brzog prodiranja u blok. Kod kompletnog AV bloka idioventrikularni izlazni 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, a neke retrospektivne studije sugerišu povezanost digoksina sa povećanim rizikom od smrti. Međutim, treba imati na umu i mogućnost pojave aritmija kod pacijenata koji mogu biti hipokalijemični nakon infarkta miokarda i koji su verovatno kardiološki nestabilni. Takođe ne treba zanemariti ograničenja koja se nakon toga nameću u vezi sa primenom 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 pažljivo 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.

Pacijenti sa beri beri oboljenjem srca mogu da ne odgovore adekvatno 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 kod konstriktivnog perikarditisa osim ukoliko se ne koristi za kontrolu ventrikularne frekvencije kod atrijalne fibrilacije ili za poboljšanje sistolne disfunkcije.

Digoksin povećava toleranciju na fizičko opterećenje kod pacijenata sa oslabljenom sistolnom funkcijom 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 najvidljivija tokom odmora a manja tokom fizičkog opterećenja.

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 elektrokardiogramu.

Digoksin može da da lažno pozitivne ST-T promene na elektrokardiogramu tokom testa opterećenja. Ovi elektrofiziološki efekti reflektuju očekivano dejstvo leka i nisu indikator toksičnosti.

Pacijentima koji primaju digoksin periodično treba kontrolisati elektrolite u serumu i bubrežnu funkciju (koncentraciju kreatinina u serumu), a učestalost praćenja zavisi od kliničke situacije.

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

Intramuskularna primena je bolna i povezana je sa nekrozom mišića. Ovaj način primene se ne preporučuje.

Pacijenti sa teškim respiratornim oboljenjima mogu imati povećanu osetljivost miokarda na glikozide digitalisa.

Digoxin Sopharma; 0,25 mg/mL; rastvor za injekciju/infuziju, sadrži 10 vol% etanola, tj. 168 mg po ampuli, što je ekvivalentno 4 mL piva ili 1,67 mL vina po ampuli. Lek je štetan za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Ovaj lek sadrži propilenglikol i može uzrokovati alkoholu slične simptome (u dozama preko 400 mg/kg za odrasle i preko 200 mg/kg za decu).

Lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije mogu nastati usled delovanja na bubrežnu ekskreciju, vezivanje u tkivima, vezivanje za proteine plazme, distribuciju u organizmu, resorptivni kapacitet creva i osetljivost na digoksin. Razmatranje mogućnosti interakcije uvek kada se planira istovremena terapija je najbolja mera opreza, a provera serumske koncentracije digoksina se preporučuje pri pojavi bilo kakve sumnje.

Digoksin u kombinaciji sa blokatorima beta-adrenergičkih receptora može povećati atrio-ventrikularno vreme sprovođenja.

Lekovi koji izazivaju hipokalijemiju ili intracelularnu deficijenciju kalijuma mogu uzrokovati osetljivost na digoksin: tu spadaju tiazidni diuretici, soli litijuma, karbenoksolon i kortikosteroidi..

Pacijenti koji su na terapiji digoksinom su osetljivi na efekte suksametonijum-pogoršane hiperkalijemije.

Kalcijum, posebno pri brznoj intravenskoj primeni, može izazvati ozbiljne aritmije kod digitalizovanih pacijenata.

Vrednosti digoksina mogu se **povećati** istovremenom primenom sledećih lekova:

Alprazolam, amjodaron, 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 karvediol

Vrednosti digoksina u serumu mogu biti **smanjene** istovremenom primenom sledećih lekova:

Adrenalin (epinefrin), antacidi, kaolin-pektin, pojedini laksativi, holestiramin, akarboza, salbutamol, sulfasalazin, neomicin, rifampicin, neki citostatici, fenitoin, metoklopramid, penicilamin i biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum Perforatum*).

Blokatori kalcijumskih kanala imaju različit uticaj na koncentraciju digoksina u serumu. Verapamil, felodipin i tiapamil dovode do povećanja koncentracije digoksina u serumu. Nifedipin i diltiazem mogu povećati ili biti bez uticaja na vrednosti digoksina u serumu. Isradipin ne utiče na koncentraciju digoksina u serumu. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) takođe mogu povećavati ili ne izazvati nikakvu promenu u koncentraciji digoksina u serumu.

Milrinon ne utiče na koncentracije digoksina u serumu u ravnotežnom stanju.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema podataka o teratogenom potencijalu digoksina.

Nema dostupnih informacija o uticaju digoksina na plodnost kod ljudi.

Primena digoksina u trudnoći nije kontraindikovana, mada kod trudnica za razliku od žena koje nisu u drugom stanju doziranje i kontrola mogu biti manje predvidive, a neke mogu zahtevati povećanu dozu digoksina tokom trudnoće. Kao sa svim lekovima, primenu digoksina treba razmatrati samo kada očekivana klinička korist od tretmana za majku prevazilazi bilo koji moguće rizik za fetus u razvoju.

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

Štetni efekti na fetus su zapaženi kod majki koje su imale trovanje digitalisom.

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 zabeleženi poremećaji vida i centralnog nervnog sistema kod pacijenata koji su primali digoksin, pacijenti treba da obrate dodatno pažnju pre upravljanja vozilima, rukovanja mašinama ili izvršavanja potencijalno opasnih aktivnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su klasifikovana po učestalosti i klasi sistema organa. 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 izolovane slučajeve. Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva su uglavnom dobijena iz podataka iz kliničkih studija. Incidenca učestalosti kod placeba je uzeta u obzir. Neželjene reakcije na lek koje su identifikovane u postmarketinškom praćenju se smatraju retkim ili veoma retkim (uključujući izolovane slučajeve).

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)

Kardiološki poremećaji

Česta: Aritmija, poremećaji srčane provodljivosti, bigeminija, trigeminija, produženje PR intervala, sinusna bradikardija

Veoma retka: Supraventrikularna tahiaritmija, tahikardija pretkomora (sa ili bez bloka), nodalna tahikardija, ventrikularna aritmija, prevremena ventrikularna kontrakcija 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 skarlatinoformnog oblika, koji može biti praćen izraženom eozinofilijom.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retka: Ginekomastija, može se javiti u slučajevima kada se lek koristi duže vreme.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma retka: Zamor, slabost, malaksalost.

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 obično su slični onima opisanim u odeljku 4.8 *Neželjena dejstva*, ali mogu biti češći i ozbiljniji.

Znaci i simptomi toksičnosti digoksinom postaju učestaliji kada su vrednosti digoksina iznad 2,0 nanograma/mL (2,56 nanomola/L), mada postoje značajne interindividualne razlike. Međutim, u odlučivanju da li su simptomi uzrokovani digoksinom, značajni faktori su kliničko stanje, vrednosti digoksina u serumu kao i funkcija štitaste žlezde (videti odeljak Doziranje i nacin primene).

Odrasli

Kod odraslih osoba bez srčanog oboljenja, kliničkom opservacijom utvrđeno je da polovina pacijenata umire pri prekomernim dozama digoksina od 10 do 15 mg.

Kardiološke manifestacije

Kardiološke manifestacije su najčešći i najozbiljniji znakovi kako akutne tako i hronične toksičnosti. Maksimalni kardiološki efekti po pravilu nastupaju 3 do 6 sati nakon predoziranja, i mogu se održavati tokom narednih 24 sata ili duže. Toksičnost digoksina može dovesti do gotovo svakog tipa aritmije. Česti su različiti poremećaji ritma kod istog pacijenta. Oni uključuju paroksizmalnu aatrijalnu tahikardiju sa varijabilnim atrioventrikularnim (AV) blokom, ubrzani nodalni ritam, sporu aatrijalnu fibrilaciju (sa veoma malim varijacijama brzine ventrikula) i dvosmernu ventrikularnu tahikardiju.

Prevmene ventrikularne kontrakcije su često najranija i najčešća 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 disocijacija su takođe česti.

Rana toksičnost može da se manifestuje jedino produženjem PR intervala.

Ventrikularna tahikardija takođe može da bude manifestacija toksičnosti.

Srčani zastoj usled asistole ili ventrikularne fibrilacije uzrokovane toksičnošću digoksina je obično fatalan (pogledati odeljak 4.4 Upozorenja i mere opreza prilikom upotrebe).

Hipokalijemija može da doprinese toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Ne-kardiološke 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 kardiološkim manifestacijama kod približno polovine pacijenata u većini izveštaja iz literature. Anoreksija, mučnina i povraćanje su u izveštajima prisutni sa učestalošću do 80%. Ovi simptomi su obično prisutni u ranoj fazi predoziranja.

Neurološke i vizuelne manifestacije javljaju i kod akutne i hronične toksičnosti. Vrtoglavica i razni poremećaji centralnog nervnog sistema, zamor i iscrpljenost. Najčešći poremećaj vida je promena prepoznavanja boje (predominacija žuto-zelene). 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 koja ne boluju od srčanih bolesti, kliničko praćenje pokazuje da prevelike doze digoksina od 6 do 10 mg predstavljaju doze koje dovode do smrtnog ishoda kod polovine pacijenata.

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

Kardiološke manifestacije

Iste aritmije ili kombinacije aritmija koje se javljaju kod odraslih mogu se pojaviti i kod dece. Sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija i ubrzana aatrijalna fibrilacija sreću se ređe u pedijatrijskoj populaciji.

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

Ventrikularna ektopija je ređa, međutim kod obilnog predoziranja zabeleženi su slučajevi ventrikularne ektopije, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija.

Treba pretpostaviti da je svaka aritmija ili promena u srčanom sprovođenju koje se razviju kod deteta koje prima digoksin izazvana digoksinom, dok dalje ispitivanje ne dokaže suprotno.

Ekstrakardijalne manifestacije

Česte ekstrakardijalne manifestacije slične onima koje se sreću kod odraslih su gastrointestinalne, manifestacije na centralni nervni sistem kao i vizuelne. Ipak, mučnina i povraćanje nisu česti kod odojčadi i male dece.

Pored neželjenih dejstava koja se sreću pri primeni preporučenih doza, kod predoziranja su zabeleženi gubitak telesne mase kod starijih starosnih grupa, zastoj u rastu kod odojčadi, kod predoziranja su prijavljena i sledeća neželjena dejstva: abdominalni bol usled ishemije mezenterične arterije, pospanost i bihevioralne smetnje, uključujući psihotičke manifestacije.

Lečenje

Ubrzo nakon ingestije, kao što je akcidentalno ili namerno samo-trovanje, doza opterećenja dostupna za resorpciju može da se smanji lavažom želuca.

Pacijenti sa obimnim trovanjem digitalisom trebalo bi da prime velike doze aktivnog uglja, u cilju prevencije resorpcije i vezivanja digoksina u crevima tokom entero-enteričke recirkulacije.

Ukoliko je odrasla osoba bez kardiološkog oboljenja unela više od 25 mg digoksina nastaju smrt ili progresivna toksičnost ukoliko nije primenjivan tretman sa Fab fragmentima digoksin-vezujućih antitela. Ako je dete uzrasta od 1 do 3 godine bez kardioloških bolesti unelo više od 10 mg digoksina, ishod bi bio jednako fatalan kao kada nije primenjivan tretman sa 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, moraju se utvrditi vrednosti kalijuma u serumu.

Bradikardije mogu da odgovore na atropin, ali i ugradnja privremenog vodiča srčanog ritma (pacemaker) može da bude neophodna. Ventrikularne aritmije mogu da odgovore na lidokain ili fenitoin.

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

Brz obrt komplikacija koje su povezane sa ozbiljnim trovanjem digoksinom, digoksinom i sličnim glikozidima dešava se nakon intravenske primene za digoksin karakteristične (ovčije) (Fab) fragmente antitela kada druge terapije nisu dale rezultat. Pomenuti fragmenti predstavljaju jedino konkretno lečenje trovanja digoksinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kardiotonični glikozidi, glikozidi digitalisa, digoksin

ATC šifra: C01AA05

Mehanizam delovanja

Digoksin povećava kontraktilnost miokarda direktnim dejstvom. Efekat je srazmeran dozi u donjem rasponu doza, a određeni efekat se postiže i sa prilično malim dozama; efekat se javlja čak i u zdravom miokardu, mada tada ne postoji fiziološka koristi. Primarno dejstvo digoksina je inhibicija adenzin trifosfataze, a time i 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 mala, 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 aktivnost na srce. 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 simpatikusnog 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 simpatoinhibitorskim efektima ili resenzitizacijom barorefleksnih mehanizama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Intravenska primena udarne doze izaziva značajan farmakološki efekat u roku od 5 do 30 minuta; a maksimalni efekat se postiže u toku 1 do 5 sati. Nakon oralne primene, digoksin se resorbuje iz želuca i gornjeg dela tankog creva. Kada se digoksin uzme posle jela, brzina resorpcije je smanjena, ali ukupna količina resorbovanog digoksina je obično neizmenjena. Međutim, kada se uzme sa obrokom bogatim biljnim vlaknima, količina resorbovanog digoksina nakon oralne doze može biti smanjena.

Nakon oralne primene, početak delovanja se javlja za 0,5 do 2 sata, i dostiže svoj maksimum za 2 do 6 h. 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 sati. 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. Najveće koncentracije digoksina se nalaze u srcu, jetri i bubrezima; koncentracija u srcu je 30 puta veća u odnosu na sistemsku 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 Interakcije sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija).

Nakon intravenske primene na zdravim dobrovoljcima, između 60% i 75% doze digoksina se izlučuje neizmenjeno u urin tokom 6 dana 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 kreatinina u serumu. Utvrđeno je da su ukupni i bubrežni klirensi digoksina 193 ± 25 mL/min, odnosno 152 ± 24 mL/min kod zdrave kontrolne populacije.

Kod malog procenta osoba, oralno primenjeni digoksin se konvertuje u kardio-inaktivne redukcione proizvode (redukciono proizvodi digoksina ili DRP) pomoću bakterija u debelom crevu u gastrointestinalnom traktu. Kod ovih pojedinaca, preko 40% doze može biti izlučeno urinom u obliku DRP. Bubrežni klirensi dva glavna metabolita, dihidrodigoksina i digoksigenina, iznosila su 79 ± 13 mL/min, odnosno 100 ± 26 mL/min. Međutim 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 sati. Produženo je kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a kod anuričnih pacijenata može biti reda veličine 100 sati. 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 sati 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

Etanol;
propilenglikol;
limunska kiselina monohidrat;
dinatrijum-fosfat dihidrat;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi do 25°C.
Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I, zapremine 2 mL, sa oznakom (u obliku tačke) za otvaranje ampule.

10 ampula je smešteno u plastični (PVC) uložak.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan plastični uložak sa 10 ampula i Uputstvo za lek.

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

Injekcije digoksina treba primeniti razblažene sa 4-strukom ili većom zapreminom vode za injekcije, sterilne; 9 mg/mL (0,9%) rastvora natrijum-hlorida ili 50 mg/mL (5%) rastvoru glukoze. Rastvaranje sa manjim zapreminama rastvarača može dovesti do precipitacije digoksina. Pripremljeni rastvor digoksina treba upotrebiti odmah nakon pripreme. Ne preporučuje se mešanje sa drugim lekovima u istom špricu ili boci. Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04864-16-001

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

05.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2017.