

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

Srčana insuficijencija

Primena leka Digoxin Sopharma indicovana 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 atrijskom fibrilacijom.

Supraventrikularne aritmije

Primena leka Digoxin Sopharma je indicovana kod određenih supraventrikularnih aritmija, posebno kod hroničnog atrijskog 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.

U slučajevima kada su kardiotonični glikozidi primenjivani u prethodne dve nedelje, treba preispitati preporuke za početno doziranje pacijenata i savetovati smanjenje doze.

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 intravenskom formulacijom, dozu leka treba redukovati za približno 33%.

Odrasli i deca starija od 10 godina:

Inicijalna parenteralna doza:

NAPOMENA: Primenjuje se kod pacijenata koji nisu primali kardiotionične glikozide u prethodne dve nedelje.

Ukupna inicijalna parenteralna doza digoksina iznosi 500 do 1000 mikrograma (0,5 do 1,0 mg), u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i renalne funkcije.

Ukupna inicijalna doza 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 naredne doze.

Svaku dozu treba primeniti intravenskom infuzijom tokom vremenskog intervala od 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 maksimalnog depoa leka koji se eliminiše svakog dana. 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 = individualna inicijalna 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) se može računati kod muškaraca 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 većinu 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 (0,0625 mg) dnevno ili manje može da bude dovoljna. Suprotno tome, neki pacijenti mogu zahtevati veće doze.

Novorođenčad, odojčad i deca do 10 godina

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

Kod novorođenčadi, posebno u slučaju prevremeno rođenog deteta, renalni klirens digoksina je smanjen, i stoga je neophodno sprovesti odgovarajuće smanjenje doza, preko opštih uputstava za doziranje. Nakon perioda neposredno po rođenju, deca generalno zahtevaju proporcionalno 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 za odrasle, proporcionalno njihovoj telesnoj masi.

Inicijalna parenteralna doza:

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

Prevremeno rođena deca telesne mase < 1,5 kg	20 mikrograma/kg/24 h
Prevremeno rođena deca telesne mase 1,5 -2,5 kg	30 mikrograma/kg/24 h
Novorođenčad 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

Ukupna inicijalna doza 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 naredne doze. Svaka doza treba da se primeni u obliku intravenske infuzije tokom 10 do 20 minuta (videti odeljak 6.6).

Doza održavanja:

Dozu održavanja treba primenjivati u skladu sa sledećom shemom:

Prevremeno rođena novorođenčad:

Dnevna doza = 20% od 24-satne inicijalne doze

Novorođenčad rođena u terminu i deca uzrasta do 10 godina:

Dnevna doza = 25% od 24-satne inicijalne doze

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 (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije bubrega i smanjenu telesnu masu. Ukoliko je potrebno, dozu leka treba smanjiti i prilagoditi izmenjenoj farmakokinetici, da bi se sprečile povećane doze digoksina u serumu i rizik od toksičnosti. Treba redovno pratiti koncentraciju digoksina u serumu i izbegavati pojavu hipokalemije.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporuke za doziranje treba ponovo razmotriti ako su pacijenti stariji ili postoje drugi razlozi za smanjenje renalnog klirensa digoksina. Treba razmotriti smanjenje i početnih i doza održavanja (videti odeljak 4.4).

Način primene:

Za informacije o razblaživanju rastvora pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Digoksin je kontraindikovan kod aritmija uzrokovanih intoksikacijom kardi toničnim glikozidima.

Digoksin je kontraindikovan kod supraventrikularnih aritmija koje su povezane sa sporednim atrioventrikularnim putem, kao što je slučaj u sindromu *Wolff-Parkinson-White*, osim ukoliko su procenjene elektrofiziološke karakteristike sporednog puta i svaki mogući štetni efekat digoksina na ove karakteristike. Ukoliko je sporedni put poznat ili je njegovo prisustvo suspektno, a u anamnezi nema supraventrikularnih aritmija, digoksin je takođe kontraindikovan.

Digoksin je kontraindikovan kod ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije.

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

Digoxin je kontraindikovan 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

Terapijsko praćenje:

Pacijentima koji primaju digoksin treba periodično pratiti serumske elektrolite i funkciju bubrega (koncentraciju kreatinina u serumu); učestalost procena zavisice od kliničke situacije.

Koncentracije digoksina u serumu mogu biti izražene u konvencionalnim jedinicama nanogram/mL (ng/mL) ili jedinicama SI sistema kao nanomol/L (nmol/L). Za konverziju ng/mL u nmol/L, pomnožiti vrednost u ng/mL sa 1,28.

Koncentracija digoksina se može odrediti RIA metodom. Uzorak treba uzeti 6 ili više sati nakon poslednje primenjene doze leka Digoxin Sopharma. Ne postoje rigidne smernice u odnosu na to koji je opseg koncentracija digoksina u serumu terapijski najefikasniji. Nekoliko *post hoc* analiza *Digitalis Investigation Group* kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ukazuju na to da optimalne koncentracije digoksina mogu biti u intervalu od 0,5 nanogram/mL (0,64 nanomol/L) do 1,0 nanogram/mL (1,28 nanomol/L).

Toksičnost digoksina je najčešće povezana sa koncentracijama digoksina u serumu iznad 2 nanogram/mL, međutim serumska koncentracija digoksina bi trebalo da se interpretira u okviru kliničkog konteksta. Toksičnost se može pojaviti 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 (videti odeljak 4.9).

Određivanje koncentracije digoksina u serumu može biti veoma korisno kod donošenja odluke o tome da li terapiju treba i dalje nastaviti, ali drugi glikozidi i endogene supstancame slične digoksinu, kao što su metaboliti digoksina, mogu interferirati sa dostupnim analitičkim metodama i trebalo bi uvek biti rezervisan u pogledu vrednosti rezultata za koji se čini da nisu u korelaciji sa kliničkim stanjem pacijenta. Može biti pogodnije da se opservacija vrši tokom privremenog prekida primene digoksina.

Aritmije

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

Mnogi korisni efekti digoksina na aritmije rezultat su određenog stepena blokade atrioventrikularne provodljivosti. Međutim, kada već postoji nepotpuni atrioventrikularni blok, treba predvideti efekte brzog napredovanja bloka. Kod potpunog srčanog bloka, idioventrikularni ritam može biti suprimiran.

Sinoatrijalni poremećaji

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

Infarkt miokarda

Primena digoksina u periodu neposredno nakon infarkta miokarda nije kontraindikovana. Međutim, upotreba inotropnih lekova kod nekih pacijenata u ovom kliničkom stanju može dovesti do nepoželjnog povećanja potrebe miokarda za kiseonikom i ishemije, dok neke retrospektivne studije ukazuju da je digoksin povezan s povećanim rizikom od smrti. Mora se imati na umu mogućnost pojave aritmija kod pacijenata koji nakon infarkta miokarda mogu imati hipokalemiju i verovatno su hemodinamski nestabilni. Takođe ne treba zanemariti ograničenja nametnuta na taj način prilikom direktne srčane kardioverzije.

Amiloidoza srca

Lečenje digoksinom generalno treba izbegavati kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom udruženom sa srčanom amiloidozom. Međutim, ako alternativni tretmani nisu odgovarajući, digoksin se može koristiti za kontrolu ventrikularne brzine kod pacijenata sa srčanom amiloidozom i atrijalnom fibrilacijom.

Miokarditis

Digoksin retko može izazvati vazokonstrikciju i stoga njegovu primenu treba izbegavati kod pacijenata sa miokarditisom.

Oboljenje srca usled bolesti beri-beri

Pacijenti sa beri-beri srčanim oboljenjem mogu da neadekvatno odgovore na terapiju digoksinom ako se osnovni nedostatak tiamina ne leči istovremeno.

Konstriktivni perikarditis

Digoksin ne treba primenjivati kod konstriktivnog perikarditisa osim ako se ne primenjuje za kontrolu ventrikularne brzine kod atrijalne fibrilacije ili za poboljšanje sistolne disfunkcije.

Test opterećenja

Digoksin poboljšava toleranciju na napor kod pacijenata sa poremećajem sistolne disfunkcije leve komore i normalnim sinusnim ritmom. Ovo može, ali i ne mora biti povezano s poboljšanjem hemodinamskog profila. Međutim, korist od digoksina kod pacijenata sa supraventrikularnim aritmijama je najočiglednija u mirovanju, manje očigledna tokom fizičke aktivnosti.

Obustava

Kod pacijenata koji primaju diuretike i ACE inhibitor, ili samo diuretike, pokazalo se da ukidanje digoksina dovodi do kliničkog pogoršanja.

Elektrokardiografija

Primena terapijskih doza digoksina može uzrokovati produženje PR intervala i depresiju ST segmenta na elektrokardiogramu.

Digoksin može izazvati lažno pozitivne ST-T promene na elektrokardiogramu tokom testa opterećenja. Ovi elektrofiziološki efekti odražavaju očekivani efekat leka i ne ukazuju na toksičnost.

Teška respiratorna bolest

Pacijenti s teškim respiratornim bolestima mogu imati povećanu osetljivost miokarda na glikozide digitalisa.

Hipokalemija

Hipokalemija senzibilise miokard na delovanje kardiotioničnih glikozida.

Hipoksija, hipomagnezemija i hiperkalcemija

Hipoksija, hipomagnezija i izražena hiperkalcemija povećavaju osetljivost miokarda na kardijske glikozide.

Oboljenje štitaste žlezde

Davanje digoksina pacijentu sa oboljenjem štitaste žlezde zahteva oprez. Kada je smanjena funkcija štitne žlezde treba primeniti nižu inicijalnu dozu i dozu održavanja digoksina. Kod hipertireoidizma postoji relativna rezistencija na digoksin i mogu biti potrebne veće doze. Tokom lečenja tireotoksikoze, dozu treba smanjiti dok se tireotoksikoza ne stavi pod kontrolu.

Malapsorpcija

Pacijentima sa sindromom malapsorpcije ili gastrointestinalnim rekonstrukcijama mogu biti potrebne veće doze digoksina.

Hronična kongestivna srčana insuficijencija

Iako mnogi pacijenti s hroničnom kongestivnom srčanom insuficijencijom imaju koristi od akutne primene digoksina, postoje neki kod kojih to ne dovodi do stalnog, značajnog ili trajnog hemodinamskog poboljšanja. Stoga je važno proceniti odgovor svakog pacijenta pojedinačno kod dugotrajne primene leka.

Kardioverzija jednosmernom strujom

Rizik od izazivanja opasnih aritmija kod kardioverzije jednosmernom strujom znatno je povećan u prisustvu toksičnosti digitalisa i proporcionalan je primenjenoj energiji kardioverzije. Za elektivnu kardioverziju jednosmernom strujom kod pacijenta koji uzima digoksin, lek treba obustaviti 24 h pre nego što se izvrši kardioverzija. U urgentnim stanjima, kao što je srčani zastoj pri pokušaju kardioverzije, treba primeniti najmanju efektivnu energiju.

Kardioverzija jednosmernom strujom je neprikladna u lečenju aritmija za koje se smatra da su uzrokovane kardijskim glikozidima.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 168 mg alkohola u jednoj ampuli. Količina alkohola u jednoj ampuli ovog leka odgovara količini koja se nalazi u manje od 5 mL piva ili 2 mL vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom leku neće imati nikakav značajan uticaj.

Ovaj lek sadrži 824 mg propilenglikola u jednoj ampuli. Istovremena primena sa supstratom alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne neželjene reakcije kod novorođenčadi.

Ovaj 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, aktivnost P-glikoproteina 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 je supstrat P-glikoproteina. Dakle, inhibitori P-glikoproteina mogu povećati koncentraciju digoksina u krvi tako što povećavaju njegovu resorpciju i/ili smanjujući njegov renalni klirens (videti odeljak 5.2). Indukcija P-glikoproteina može dovesti do smanjenja koncentracije digoksina u plazmi.

Kombinacije koje treba izbegavati

Lekovi koji mogu povećati efekte digoksina kada se primenjuju istovremeno:

Digoksin, u kombinaciji s lekovima koji blokiraju beta-adrenoreceptore, može povećati atrio-ventrikularno vreme sprovođenja.

Lekovi koja uzrokuju hipokalemiju ili intracelularni nedostatak kalijuma mogu uzrokovati povećanu osetljivost na digoksin. Ovi lekovi uključuju soli litijuma, kortikosteroide, karbenoksolon i neke diuretike. Pri istovremenoj primeni s diureticima Henleove petlje ili hidrohlorotiazidom treba pažljivo pratiti serumske elektrolite i funkcije bubrega.

Kalcijum, posebno ako se brzo primenjuje direktno intravenskim putem, može izazvati ozbiljne aritmije kod digitalizovanih pacijenata.

Simpatomimetici imaju direktne pozitivne hronotropne efekte koji mogu podstaći srčane aritmije i takođe dovesti do hipokalemije, što može dovesti do ili pogoršati srčane aritmije. Istovremena primena digoksina i simpatomimetika može povećati rizik od srčanih aritmija.

Kombinacije koje zahtevaju oprez

Lekovi koji mogu povećati efekte digoksina kada se primenjuju istovremeno:

amjodaron, kanagliflozin, daklatasvir, flibanserin, flekainid, prazosin, propafenon, kinidin, spironolakton, makrolidni antibiotici, npr. eritromicin i klaritromicin, tetraciklin (i eventualno drugi antibiotici), gentamicin, isavukonazol, itrakonazol, ivakaftor, kinin, trimetoprim, alprazolam, indometacin, propantelin, mirabegron, nefazodon, atorvastatin, ciklosporin, epoprostenol (prolazni), antagonisti receptora za vazopresin (tolvaptan i konivaptan), karvedilol, ritonavir/terapija koja sadrži ritonavir, taleprevir, dronedaron, ranolazin, simeprevir, telmisartan, lapatinib, tikagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoklaks i vemurafenib. Treba biti oprezan kada se bilo koji od gore navedenih lekova koristi u kombinaciji s digoksinom. Koncentracije digoksina u serumu treba pratiti i koristiti za titraciju digoksina.

Istovremena primena digoksina i senozida može biti povezana s umerenim povećanjem rizika od toksičnosti digoksina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Pacijenti koji primaju digoksin su podložniji efektima hiperkalemije izazvane suksametonijumom.

Istovremena primena lapatiniba s oralno primenjenim digoksinom rezultirala je povećanjem PIK digoksina. Treba biti oprezan pri doziranju digoksina istovremeno s lapatinibom.

Lekovi koji modifikuju vaskularni tonus aferentnih i eferentnih arteriola mogu promeniti glomerularnu filtraciju. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) smanjuju vazokonstrikciju eferentnih arteriola posredovanu angiotenzinom II, dok nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) i inhibitori enzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) smanjuju vazodilataciju aferentnih arteriola indukovanu prostaglandinima. ARB, ACEI, NSAID i COX-2 inhibitori nisu značajno promenili farmakokinetiku digoksina ili nisu promenili farmakokinetičke parametre na dosledan način. Međutim, ovi lekovi mogu promeniti funkciju bubrega kod nekih pacijenata, što rezultuje sekundarnim povećanjem digoksina.

Blokatori kalcijumskih kanala mogu ili povećati ili ne uticati na promenu nivoa digoksina u serumu. Verapamil, felodipin i tiapamil povećavaju nivoe digoksina u serumu. Nifedipin i diltiazem mogu povećati ili nemaju efekta na nivoe digoksina u serumu, dok izradipin ne uzrokuje promene. Blokatori kalcijumovih kanala su takođe poznati po ispoljavanju depresornog dejstva na sinoatrijalno i atrioventrikularno nodalno sprovođenje, naročito diltiazem i verapamil.

Inhibitori protonske pumpe (PPI) mogu povećati nivoe digoksina u plazmi. Omeprazol povećava resorpciju nepromenjenog digoksina i smanjuje metabolizam gastrointestinalnom traktu, što rezultira povećanjem nivoa digoksina u plazmi. Slični efekti su prijavljeni i kod pantoprazola i rabeprazola u manjoj meri.

Lekovi koji mogu smanjiti efekte digoksina kada se primenjuju istovremeno:

Antacidi, neki zapreminski laksativi, kaolin-pektin, akarboza, neomicin, penicilamin, rifampicin, neki citostatici, metoklopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol, holestiramin, fenitoin, biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum Perforatum*), bupropion i suplementi koji se unose sa hranom.

Bupropion i njegov glavni cirkulišući metabolit, sa i bez digoksina, stimuilirali su transport digoksina posredovan OATP4C1. Digoksin je identifikovan kao supstrat za aOATP4C1 na bazolateralnoj strani proksimalnih renalnih tubula. Vezivanje bupropiona i njegovih metabolita za OATP4C1 bi moglo povećati transport digoksina i stoga povećati bubrežnu sekreciju digoksina.

Ostale interakcije

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema podataka o teratogenom potencijalu digoksina.

Nema dostupnih informacija o uticaju digoksina na plodnost kod ljudi.

Trudnoća

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 mogući 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 nedonešenosti 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.

Zapažena su neželjena dejstva na fetus, kod majki intoksikovanih digitalisom.

Dojenje

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

Generalno, neželjene reakcije na digoksin su dozno-zavisne i javljaju se pri većim dozama od onih koje su potrebne za postizanje terapijskog efekta.

U skladu sa tim, neželjene reakcije su manje verovatne kada se digoksin primenjuje u okviru preporučenog opsega doza ili opsega terapijskih koncentracija u serumu i kada se obraća pažnja na istovremeno primenjivane lekove i postojeća stanja.

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: Smanjen apetit

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 u sprovođenju, bigeminija, trigeminija, produženje PR intervala, sinusna bradikardija

Veoma retka: Supraventrikularna tahiaritmija, tahikardija pretkomora (sa ili bez bloka), supraventrikularna tahikardija (nodalna tahikardija), ventrikularne ekstrasistole, prevremena ventrikularna kontrakcija i depresija ST segmenta.

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: Mučnina, povraćanje, dijareja

Veoma retka: Intestinalna ishemija, gastrointestinalna 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

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 digoksina 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, nivoi elektrolita u serumu kao i funkcija štitaste žlezde (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, upotreba digoksina je povezana sa povećanom smrtnošću; pacijenti s niskom koncentracijom kalijuma pre dijalize su najviše izloženi riziku.

Odrasli

Kod odraslih osoba bez srčanog oboljenja, kliničkom opservacijom utvrđeno je da polovina pacijenata umire pri prekomernim dozama digoksina od 10 do 15 mg. Ukoliko je odrasla osoba bez kardiološkog oboljenja unela više od 25 mg digoksina nastaju smrt ili progresivna toksičnost koja odgovara samo na terapiju sa Fab fragmentima digoksin vezujućih antitela.

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 atrijsku tahikardiju sa varijabilnim atrioventrikularnim (AV) blokom, ubrzani nodalni ritam, sporu atrijsku fibrilaciju (sa veoma malim varijacijama frekvence kontrakcije komora) 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. Akutno masivno predoziranje digoksinom može dovesti od blage do izražene hiperkalemije zbog inhibicije natrijum-kalijum (Na⁺-K⁺) pumpe.

Hipokalemija može da doprinese toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Nekardiološke manifestacije

Gastrointestinalni simptomi su vrlo česti 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 su veoma česti. 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.

Pedijatrijska populacija

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.

Ako je dete uzrasta od 1 do 3 godine bez srčanih bolesti progutalo više od 10 mg digoksina, ishod bi bio jednako fatalan kada nije bio primenjivan tretman sa Fab fragmentima.

Većina manifestacija hronične toksičnosti kod dece dešava se tokom ili brzo nakon predoziranja digoksinom.

Kardiološke manifestacije

Iste aritmije ili kombinacije aritmija koje se javljaju kod odraslih mogu se pojaviti i kod dece. Sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija i ubrzana atrijska fibrilacija javljaju 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.

Kod novorođenčadi, česti znakovi trovanja su sinusna bradikardija ili sinusni zastoj i/ili produženje PR intervala. Sinusna bradikardija je česta kod odojčadi i dece. Kod starije dece, AV blokovi su najčešći poremećaji sprovođenja.

Za svaku aritmiju ili promenu u sprovođenju u srcu koje se razviju kod deteta koje prima digoksin treba smatrati da su izazvane digoksinom, dok dalje ispitivanje ne dokaže suprotno.

Nekardiološke manifestacije

Česte nekardiološke 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 javljaju pri primeni preporučenih doza, kod predoziranja su prijavljena i sledeća neželjena dejstva: gubitak telesne mase kod starijih starosnih grupa, zastoj u rastu kod odojčadi, abdominalni bol usled ishemije mezenterične arterije, pospanost i bihejvioralne smetnje, uključujući psihotičke manifestacije.

Terapija

Ubrzo nakon ingestije, kao što je akcidentalno ili namerno samo-trovanje, doza opterećenja dostupna za resorpciju može da se smanji lavažom želuca. Ispiranje želuca povećava tonus vagusa i može precipitirati ili pogoršati aritmije. Potrebno je razmotriti prethodnu primenu atropina ukoliko se obavlja ispiranje želuca. Tretman digitalis Fab antitelima obično eliminiše potrebu za izvođenjem ispiranja želuca. U retkim slučajevima u kojima je indikovano ispiranje želuca, treba da ga izvodite samo osobe s odgovarajućom obukom i stručnošću.

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.

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

Digoksin-specifična Fab antitela su specifičan i vrlo efikasan tretman za toksičnost digoksina. Intravensku primenu digoksin-specifičnih (ovčjih) fragmenata antitela (Fab) prati brza reverzija komplikacija povezanih sa ozbiljnim trovanjem digoksinom, digitoksinom i srodnim glikozidima. Za detalje, potrebno je konsultovati literaturu vezanu za fragmente antitela.

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 korist. 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 hiperkalemija 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. Intravenska primena inicijalne doze dovodi do приметnog farmakološkog dejstva nakon 5 do 30 minuta, dok prilikom oralne primene efekat nastupa u roku od 0,5 do 2 sata.

Farmakodinamski efekti

Klinička studija PROVED je dizajnirana tako da se utvrdi efikasnost digoksina kod 88 pacijenata sa hroničnom, stabilnom, blagom do umerenom srčanom insuficijencijom. Obustava primene digoksina ili nastavak njegove primene sprovedeni su u prospektivnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom multicentričnom ispitivanju pacijenata sa hroničnom, stabilnom, blagom do umerenom srčanom insuficijencijom koja predstavlja posledicu sistolne disfunkcije leve komore, a koji su imali normalni sinusni ritam i koji su primali dugotrajnu terapiju diureticima i digoksinom. Kod pacijenata kod kojih je prekinuta terapija digoksinom došlo je do pogoršanja maksimalnog kapaciteta pri vežbanju ($p=0,003$), povećane incidence neuspeha u terapiji ($p=0,039$) i do skraćanja vremena do pojave neuspeha u terapiji ($p=0,037$). Pacijenti koji su nastavili da primaju digoksin imali su manju telesnu masu ($p=0,044$), nižu srčanu frekvencu ($p=0,003$) i veću ejectionu frakciju leve komore ($p=0,016$). Ukupan procenat ispitanika kod kojih je došlo do pojave jednog ili više neželjenih događaja bio je sličan u dve grupe: 59% u placebo grupi, a 69% u grupi koja je primala digoksin. Tipovi neželjenih dejstava nisu bili specifikovani. U kliničkoj studiji RADIANCE ispitivani su efekti prekida primene digoksina kod stabilnih pacijenata NYHA klase II i III, koji su primali diuretike i ACE inhibitore. 178 pacijenata je prvobitno stabilizovano kombinacijom kaptoprila ili enalaprila, diuretika i digoksina, a zatim randomizovano da ili nastavi terapiju sa digoksinom ili da pređe na placebo. Relativni rizik od pogoršanja bolesti u placebo grupi je iznosio 5,9 u poređenju sa grupom koja je primala digoksin. Prekid primene digoksina je bio praćen pogoršanjem simptoma, smanjenom tolerancijom na fizički napor, kao i pogoršanjem kvaliteta života, što ukazuje na to da su pacijenti sa hroničnom srčanom insuficijencijom bili izloženi znatnom riziku prilikom prekida primene leka uprkos nastavku primene terapije diureticima i ACE inhibitorima. Kod približno 56% ispitanika u placebo grupi i 49% ispitanika u grupi koja je primala digoksin došlo je do pojave neželjenih dejstava koja nisu specifikovana.

U kliničkoj studiji DIG, 6800 pacijenata sa srčanom insuficijencijom je randomizovano da prima digoksin ili placebo. Nije zabeleženo postojanje razlike u smrtnosti usled svih uzroka između pacijenata koji su primali digoksin i onih koji su primili placebo. U grupi koja je primala digoksin, postojao je trend smanjenja rizika od smrtnog ishoda pripisanog pogoršanju srčane insuficijencije (odnos rizika 0,88; CI 95%, 0,77 do 1,01; $p = 0,06$). Međutim, pacijenti koji su dobijali digoksin su imali statistički značajno ($p<0,001$) manji broj hospitalizacija kada se lek primenjivao kao dodatak diureticima i ACE inhibitorima. Terapija digoksinom je dala najpovoljniji efekat kod pacijenata sa ejectionom frakcijom $\leq 25\%$, pacijenata sa uvećanjem srca (kardiorakalni odnos $> 0,55$) i kod pacijenata NYHA funkcionalne klase III ili IV. U DIG studiji, kod 11,9% pacijenata u grupi koja je primala digoksin i kod 7,9% pacijenata u grupi koja je primala placebo došlo je do sumnje na pojavu toksičnosti, pri čemu su najčešći simptomi bili nove epizode ventrikularne fibrilacije, supraventrikularna aritmija, tahikardija ili uznapredovali atrioventrikularni blok.

U kliničku studiju AFFIRM uključeno je ukupno 4060 pacijenata koji su učestvovali u randomizovanom, multicentričnom ispitivanju u kome su poređene dve terapijske strategije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i visokim rizikom od pojave moždanog udara ili smrti. Primarni parametar praćenja bila je sveukupna smrtnost. Zabeleženo je 356 smrtnih ishoda među pacijentima koji su primali terapiju za kontrolu srčanog ritma (amjodaron, dizopiramid, flekainid, moricizin, prokainamid, propafenon, hinidin, sotalol i kombinacije ovih lekova), a 310 smrtnih ishoda među pacijentima koji su primali terapiju za kontrolu srčane frekvence (β -blokatori, blokatori kalcijumskih kanala (verapamil i diltiazem), digoksin i kombinacije ovih lekova). Mortalitet nakon pet godina u ove dve grupe je bio, redom, 23,8%, odnosno 21,3%; odnos rizika 1,15 (95% interval poverenja, 0,99 do 1,34), $p=0,08$. Više pacijenata je hospitalizovano u grupi pacijenata koji su primali terapiju za kontrolu srčanog ritma, a zabeleženo je i više neželjenih dejstava u grupi pacijenata koji su primali terapiju za kontrolu srčanog ritma.

Indirektne promene srčane kontraktilnosti takođe su posledica promena venske komplijanse uzrokovane promenjenom autonomnom aktivnošću i direktnom venskom stimulacijom. Uzajamno delovanje između

direktne i indirektne 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 simpatoinhibitornim efektima ili resenzitizacijom barorefleksnih mehanizama.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

T_{max} nakon intravenske primene iznosi približno 1 do 5h, dok T_{max} nakon oralne primene iznosi 2 do 6h. 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.

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.

Biotransformacija

Veći deo unetog digoksina se izlučuje putem bubrega u nepromenjenom obliku, mada se mali deo doze metaboliše do farmakološki aktivnih i neaktivnih metabolita. Glavni metaboliti digoksina su dihidrodigoksin i digoksigenin.

Eliminacija

Glavni put eliminacije je renalna 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 renalne 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 renalni 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 (redukcioni proizvodi digoksina ili DRP) pomoću bakterija u debelom crevu gastrointestinalnog trakta. Kod ovih pojedinaca, preko 40% doze može biti izlučeno urinom u obliku DRP. Renalni 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 renalna ekskrecija neizmenjenog leka.

Terminalno poluvreme eliminacije digoksina kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega iznosi 30 do 40 sati.

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.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija

Kod novorođenčadi je smanjen renalni 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 sa tri meseca, nađeno je da je klirens digoksina $65,6 \pm 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, u poređenju sa samo $32 \pm 7 \text{ mL/min/1,73m}^2$ kod dece sa jednom nedeljom starosti. Nakon perioda neposredno po rođenju, deca generalno zahtevaju proporcionalno veće doze nego odrasli, bazirano na telesnoj masi i površini tela.

Oštećenje funkcije bubrega

Terminalno poluvreme eliminacije digoksina je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, a kod anuričnih pacijenata može dostići i 100 sati.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre ima slab efekat na klirens digoksina.

Stariji pacijenti

Pogoršanje funkcije bubrega može kod starijih pacijenata dovesti do smanjenja klirensa digoksina u poređenju sa klirensom kod mladih osoba, pri čemu je kod starijih osoba zabeležen klirens od $53 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Pol

Klirens digoksina ima 12% – 14% manje vrednosti kod žena nego kod muškaraca, tako da može biti potrebno da se ova razlika uzme u obzir prilikom izračunavanja doze.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Kancerogeneza, mutogeneza

Digoksin ne ispoljava genotoksični potencijal u *in vitro* studijama (*Ames*-ov test i limfom kod miševa). Nema dostupnih podataka o kancerogenom potencijalu 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.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi do 25°C.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

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.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMACHIM D.O.O. BEOGRAD – NOVI BEOGRAD,
Vladimira Popovića 6, Beograd – Novi Beograd

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

515-01-03383-22-001

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

Datum prve dozvole: 05.12.2017.

Datum obnove dozvole: 16.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.