

24.07.2008

RGD: 66733/EN/1

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА  
НА ПРОДУКТА**

**Digoxin-Richter 250 micrograms tablets**

**Дигоксин-Рихтер 250 микрограма таблетки**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIGOXIN-RICHTER 250 micrograms tablets  
ДИГОКСИН-РИХТЕР 250 микрограма таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ № 3281	28.10.08
Одобрено: 13 / 26.02.08	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 микрограма дигоксин (Digoxin).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетките са почти бели, без мирис, плоски, със скосени ръбове, дисковидни, с гравирани символ "D" от едната страна. При счупване повърхността е почти бяла.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

**Застойна сърдечна недостатъчност:** Основното терапевтично приложение на дигоксин е при лечение на нискодебитна застойна сърдечна недостатъчност с предсърдно мъждене. Повишеният сърдечен дебит в резултат от инотропното действие на дигоксин подобрява нарушенията, характерни за сърдечната недостатъчност (венозен застой, отоци, диспнея, ортопнея и кардиална астма). Дигоксин е по-ефективен при "нискодебитна" сърдечна недостатъчност (намалена помпена функция), отколкото при "високодебитна" сърдечна недостатъчност в следствие на артериовенозна фистула, анемия, инфекция или хипертиреоидизъм. Приложението на дигоксин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и синусов ритъм или при синусова тахикардия без застойна сърдечна недостатъчност остава спорно.

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

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

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

### 4.2. Дозировка и начин на приложение



*Тъй като потребностите на различните пациенти от сърдечни гликозиди варират в широки граници, дозировката винаги трябва да бъде индивидуална в зависимост от заболяването, бъбречната функция, придружаващите заболявания, мускулната телесна маса, възрастта, едновременното приложение на други лекарствени средства и отговора на пациентите.*

#### Общи положения:

1. лечението на предсърдни аритмии изисква по-високи дози в сравнение с лечението на сърдечна недостатъчност;
2. дозировката трябва да се основава на мускулната, а не на общата телесна маса, тъй като мастната тъкан се изключва от сферата на разпределение на дигоксин;
3. при възможност бъбречната функция трябва да се оценява чрез мониториране на креатининовия клирънс;
4. важен фактор при определяне дозировката на дигоксин, особено за деца и новородени, е също така възрастта, в допълнение към телесната маса;
5. придружаващите заболявания и съпътстващото лечение трябва да бъдат съобразени при дозиране на лекарството (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Възрастни

Лечението може да бъде започнато с поддържаща доза или прилагане на натоварваща доза.

##### *1. Бърза дигитализация с натоварваща доза (рядко се прилага)*

- Планираната натоварваща доза трябва да бъде приложена в няколко отделни приема за 24 часа. Като първоначална доза се прилага половината от натоварващата доза, а останалото количество се разпределя през 6-8 часа, в зависимост от отговора на пациента, който трябва да бъде държан под медицински контрол.
- *Обичайна доза* за пациент, който никога не е лекуван с дигиталис и има нормална бъбречна функция: прилагат се 0,5-0,75 mg (2-3 таблетки) като първа единична доза, след което 0,25 mg (1 таблетка) на всеки 6 часа до постигане на очаквания ефект.  
Общата натоварваща доза е 1-1,5 mg/24 часа (4-6 таблетки/24 часа).
- Терапевтичното плазмено ниво се движи в границите 0,8-2,0 ng/ml. За мониториране на терапевтичното ниво на лекарството трябва да се изследват кръвни проби, взети най-малко 6 до 8 часа след прилагане на последната доза.
- В случаите на увредена бъбречна функция, планираната натоварваща доза не трябва да превишава 6-10 µg/kg т.т.

##### *2. Поддържаща доза след бърза дигитализация и бавна дигитализация с поддържаща доза*

При пациентите с нормална бъбречна функция обичайната дневна доза е 0,125-0,375 mg ( $\frac{1}{2}$  - 1  $\frac{1}{2}$  таблетки). В определени случаи, главно при пациенти с голяма мускулна маса може да е необходима дневна доза от 0,5 mg (2 таблетки).

При приложение на поддържаща доза равновесно състояние може да бъде достигнато за 6-7 дни.



Както натоварващата, така и поддържащата доза трябва да се редуцират в случаите на увредена бъбречна функция, хипокалиемия, хипотиреоидизъм и малка мускулна маса.

Пациенти в напреднала възраст също изискват намаляване на натоварващата и поддържащата дози. Поддържаща доза от 0,125-0,25 mg дневно обикновено осигурява достатъчен терапевтичен ефект.

### Деца

*Определянето на дозата при деца също изисква индивидуално титриране. Поради големите разлики в индивидуалните нужди от гликозиди, указаните по-долу дози са представени само за да посочат средните потребности на дадените възрастови групи.*

Преждевременно родени и недоносени бебета са особено чувствителни към дигиталис, докато, от друга страна, при деца на възраст от 1 месец до 2 години може да се изискват по-високи дози, отколкото при по-големи деца.

*За деца с нормална бъбречна функция и нормална мускулна маса обичайната доза на Дигоксин таблетки е както следва:*

#### *Натоварваща доза:*

между 2 и 5 години: 30-40 µg/kg т.т.

между 5 и 10 години: 20-35 µg/kg т.т.

над 10-годишна възраст може да се приложи дозата за възрастни, съобразена с телесното тегло (10-15 µg/kg т.т.).

Препоръчва се приложението на около половината от натоварващата доза като начална единична доза, след което другата половина се разпределя на части през 6-8 часа в зависимост от терапевтичния отговор.

*Поддържаща доза:* обикновено 25-35 % от натоварващата доза.

Дигоксин таблетки не могат да се делят точно на части, затова при новородени и деца трябва да се използват по възможност други лекарствени форми (напр. капки).

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Тежки камерни аритмии (камерно мъждене или камерна тахикардия).

Тежка брадикардия.

Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМП).

Синдром на Wolf-Parkinson-White и предсърдно мъждене (дигиталис може да предизвика камерна тахикардия и камерно мъждене).

Хроничен констриктивен перикардит.

AV-блок II и III степен.

В случаите на свръхчувствителен синус каротикус или при синдром на "болния" синусов възел, дигоксин не трябва да се прилага преди имплантиране на пейсмейкър, тъй като в тези случаи дигиталисовите гликозиди могат да индуцират тежка синусова брадикардия или синусатриален блок.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**



При остър миокарден инфаркт или тежки белодробни заболявания, лечението с дигоксин трябва да се прилага с особено внимание, тъй като тези пациенти са свръхчувствителни към аритмиите, които могат да провокират дигиталисовите лекарства.

Лечението с дигоксин трябва да се преустанови два дни преди планово електрокардиоверзио, в противен случай може да настъпи резистентно на лечение камерно мъждене. В случай че електрокардиоверзио е неизбежно при дигитализиран пациент, препоръчва се прилагането на нисък волтаж.

При провеждане на тест с натоварване може да има фалшиво повлияване на ST-T при пациенти лекувани с дигиталис.

Препоръчва се в хода на лечението с дигоксин редовно да се проследяват нивата на серумните електролити и бъбречната функция.

Синусовата тахикардия не е показание за приложение на дигоксин, освен в случаите, в които е асоциирана със сърдечна недостатъчност.

Дигиталисовите гликозиди са по-слабо ефективни при високодебитна недостатъчност (напр. при сърдечна недостатъчност причинена от артериовенозна фистула, анемия, инфекция или хипертиреоидизъм).

Предсърдните аритмии, свързани с хипертиреоидизъм, обичайно са резистентни на лечение с дигиталис, докато в случаите на хипотиреоидизъм са необходими по-ниски от обичайните дози.

Хиперкалциемията, хипокалиемията и хипомагнезиемията могат да допринесат за дигиталисова интоксикация, ето защо нивата на тези йони трябва да достигнат нормални стойности преди започване на лечението с дигоксин.

Хипокалиемията може да доведе до неефективност на дигоксин.

В случаите на лактозна непоносимост трябва да се вземе в предвид, че всяка таблетка съдържа също така 75,25 mg лактоза монохидрат.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Кортикостероиди, бримкови диуретици, тиазиди, лаксативи, амфотерицин В,  $\beta_2$ -агонисти (напр. салбутамол)* могат да предизвикат хипокалиемия, и по този начин могат да усилят токсичността на дигоксин. Преди дигитализация серумното ниво на калия трябва да бъде нормализирано.

*Калций*, особено след интравенозно приложение, може да причини тежка аритмия при пациенти приемащи дигиталис.

*Хинидин, калциевите антагонисти, амиодарон, пропafenон, флекаинид, индометацин, итраконазол и определени антибиотици (напр. макролиди (еритромицин, тетрациклин))* могат да повишат серумното ниво на дигоксин при дигитализирани пациенти и в следствие на това да се увеличи риска от интоксикация.

Едновременното приложение със *симпатикомиметици* увеличава честотата на камерни аритмии, тъй като и двата продукта повишават ектопичната електрическа активност.

Лекарства покачващи нивото на серумния калий (*напр. спиронолактон, амилорид, триамтерен, натриеви соли, сукцинилхолин*) могат да ~~провокират~~ *провокират* внезапно



излизане на калий от мускулите, което може да доведе до аритмия при дигитализирани пациенти.

Едновременното приложение на *бета-блокери* или *калциеви антагонисти* с дигоксин може да провокира сърдечен арест, тъй като ефектите им на нивото на AV възела са адитивни.

*Фенитоин* може да намали равновесната концентрация на дигоксин.

*Антиациди, каолин-пектин, сулфасалазин, неомицин, холестирамин, някои противотуморни средства, метоклопрамид* намаляват абсорбцията на дигоксин и могат да доведат до неефективни дигоксинови нива.

Посредством намаляване на чревния мотилитет, *пропантелин* и *дифеноксилат* повишават абсорбцията на дигоксин и може да настъпи интоксикация.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Не е известно дигоксин да притежава мутагенни, тератогенни или карциногенни ефекти.

Няма налична информация относно ефекта на дигоксин върху фертилността при хора.

Употребата на дигоксин при бременност не е противопоказана, въпреки че дозировката и контролът може да са по-трудно предвидими при бременни жени, отколкото при жени, които не са бременни, като при някои бременни жени се изисква по-висока доза дигоксин по време на бременността. Както при всички лекарства, употребата трябва да бъде обсъждана, когато очакваната клинична полза от лечението на майката превишава всички възможни рискове за развитието на плода.

Въпреки широката пренатална експозиция към дигиталисови продукти, не са наблюдавани значителни нежелани ефекти при плода или новороденото, когато серумните концентрации на дигоксин при майката са поддържани в нормални граници. Въпреки предположенията, че прекият ефект на дигоксин върху миометриума може да доведе до преждевременно раждане и ниско тегло при раждане, приносът на подлежащо сърдечно заболяване не може да бъде изключен. Дигоксин, прилаган на майката, е използван успешно за лечение на фетална тахикардия и конгестивна сърдечна недостатъчност.

Нежелани фетални ефекти са съобщавани при майки с дигиталисова токсичност.

Въпреки че дигоксин се екскретира в майчиното мляко, количествата са незначителни и кърменето не е противопоказано.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за какъвто и да било ефект на дигоксин върху способността за шофиране и работа с машини (необходимо е да се вземе в предвид основното заболяване на пациента).

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**



Честотата на нежеланите реакции е 5-20 %, от които 15-20 % могат да се оценят като сериозни.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

много редки: тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето:

чести: намален апетит

Психични нарушения:

апатия, психоза

Нарушения на нервната система:

главоболие, замаяност

Очни нарушения:

зрителни нарушения (замъглено зрение или проблясъци в жълто)

Сърдечни нарушения:

Монотопни и политопни камерни екстрасистоли, бигеминия или тригеминия, камерна тахикардия, атриовентрикуларна (AV) дисоциация, ускорен нодален ритъм, предсърда тахикардия с блок, AV-блок.

Дигоксин също така може да индуцира други изменения в ЕКГ (напр. удължаване на PR-интервала, депресия на ST-сегмента), които представляват дигоксинов ефект и могат да бъдат или да не бъдат свързани с дигиталисова токсичност.

Стомашно-чревни нарушения:

чести: гадене, повръщане,

редки: диария (могат също да бъдат белези на сърдечна недостатъчност),

много редки: коремна болка, чревна (хеморагична) некроза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

много редки: макулопапулозни обриви или други кожни реакции

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

много редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

слабост

#### 4.9. Предозиране

Предозирането е сравнително често, тъй като дигоксин притежава тесен терапевтичен прозорец.

*Симптоми:* ранните белези на предозиране са гадене, повръщане, загуба на апетит с или без диария, коремни болки, саливация и изпотяване. Възможно е да възникнат и симптоми от ЦНС като главоболие, лицеви болки, слабост, парестезии, депресия, халюцинации, дезориентация и нарушения в цветовото възприятие. По отношение на сърдечните симптоми е възможно развитието на всякакъв тип аритмия. Често възникват камерни екстрасистоли, бигеминия, тригеминия, брадикардия, проводни нарушения, AV-блок, предсърдна тахикардия с или без AV-блок, екстремно



(нодален) ритъм, камерна тахикардия, камерно мъждене. Удължаването на PQ интервала в ЕКГ може да бъде ранен белег на предозиране. Коритообразна ST-депресия е характерен симптом, въпреки че не винаги е белег на предозиране, тъй като може да е просто следствие на дигиталисовото лечение.

При деца ранните белези на интоксикация са отчасти стомашно-чревни симптоми, отчасти сърдечни аритмии, най-често проводни нарушения, предсърдна тахикардия с блок, по-рядко камерни аритмии.

Лечение на предозирането:

В случай на леко предозиране се преустановява приема на дигоксин и обикновено е достатъчно наблюдаването на пациента и нормализиране на серумното ниво на калия.

При необходимост могат да се приложат и антиаритмични лекарства (атропин, лидокаин, фенитоин и др.). Възможно е да се наложи имплантиране на кардиостимулатор или провеждане на електрокардиоверзио, въпреки че в последния случай съществува риск от камерно мъждене, резистентно на терапия. Форсиране на диурезата, диализа или хемоперфузия обикновено не са ефективни.

Тежко предозиране може да доведе до фатална хиперкалиемия. В такива случаи, освен приложение на инсулин и глюкозни инфузии, може да се приложи и диализа, ако хиперкалиемията не се повлияе в достатъчна степен.

В животозастрашаващи случаи трябва да се приложат специфични дигоксинови антитела.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Сърдечни гликозиди, АТС код: C01A A05

Дигоксин, лекарствената съставка на продукта, директно инхибира Na/K-АТР-ензим прикрепен към мембраната, който освобождава  $\text{Na}^+$  от миокарда посредством активен транспортен механизъм. Като резултат от инхибирането, вътреклетъчната  $\text{Na}^+$  концентрация се повишава, а вътреклетъчната  $\text{K}^+$  концентрация намалява. Поради повишаване на вътреклетъчното  $\text{Na}^+$  съдържание се покачва вътреклетъчната  $\text{Ca}^{++}$  концентрация.

Дигоксин, принадлежащ към групата на сърдечните гликозиди, има дозозависим ефект върху миокарда. Благодарение на позитивния си инотропен ефект, дигоксин увеличава силата на миокардната контракция, подобрява систолната функция на камерите, намалява крайното диастолно налягане, както и степента на сърдечната дилатация. Съответно, когато е приложен при застойна сърдечна недостатъчност, дигоксин подобрява контрактилната функция и намалява кислородната консумация на миокарда и поради намаляване на пулмоналното венозно налягане дигоксин подобрява диспнеята и ортопнеята.

Благодарение на вагомиметичия ефект върху синусовия и AV-възела, т.е. чрез намаляване на скоростта на провеждане на нодалните фибри, дигоксин оказва негативен хронотропен и дромотропен ефект, посредством което забавя провеждането на импулсите и сърдечната честота.





Поради позитивния батмотропен ефект, дигоксин повишава автоматизма на миокарда и формирането на хетеротропни импулси (вж. Нежелани лекарствени реакции).

Във високи дози дигоксин активира симпатиковата нервна система (вж. Нежелани лекарствени реакции).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:* Дигоксин се абсорбира от стомашно-чревния тракт посредством пасивна дифузия. Бионаличността му достига до около 70 %. Приемането му по време на хранене забавя скоростта, но не променя степента на абсорбция. При едновременна консумация на голямо количество диетични фибри (напр. трици) количеството абсорбиран дигоксин намалява. Някои чревни бактерии трансформират дигоксин в сърдечно неактивни деривати (напр. дихидроксидигоксин), чрез което намаляват очакваната ефективност.

*Разпределение:* Началото на действие е между  $\frac{1}{2}$  и 2 часа след приема, като максималният ефект на дигоксин се развива в следващите 2-6 часа. Дигоксин се натрупва в различни тъкани, включително и миокарда, като ефектите му са тясно свързани с достигнатото благодарение на тъканната кумулация стабилно ниво, отколкото на пиковата плазмена концентрация. Дигоксин преминава през кръвно-ликворната бариера, както и през плацентата. Около 20-25 % от лекарството се свързва с плазмените протеини.

*Елиминиране:* Дигоксин се елиминира посредством бъбречна екскреция. При интравенозно приложение около 50-70 % от дигоксин се екскретира с урината в непроменен вид, а останалата част от дозата се отделя под формата на метаболити. Бъбречната екскреция е пропорционална на степента на гломерулна филтрация GFR. Обикновено елиминационният полуживот на дигоксин е 1,5-2 дни, но при пациенти в анурия може да бъде удължен до 4-6 дни. Дигоксин не може да бъде отстранен от организма посредством диализа или хемоперфузия.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни относно това, дали дигоксин има мутагенен или карциногенен ефект.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Желатин

Талк

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат (75,25 mg).

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.



**6.3. Срок на годност**

3 години

**6.4. Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия на съхранение.

**6.5. Данни за опаковката**

50 таблетки в бял флакон (с "tamper-proof" PE капачка) в сгъваема картонена кутия.

**6.6. Препоръки при употреба и изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest., Gyömrői út 19-21, Унгария

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700233

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 октомври 1962 г.

Дата на последно подновяване: 8 ноември 2002 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

24 януари 2008 г.

