ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 9600271
Разрешение № 73379 12-11-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIGOXIN SOPHARMA 0,25 mg tablets
ДИГОКСИН СОФАРМА 0,25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа лекарствено вещество дигоксин (*digoxin*) 0,25 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Кръгла, плоска, бяла таблетка с фасета и делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Дигоксин е показан за овладяване на хроничната сърдечна недостатъчност, когато основния проблем е систолична дисфункция. Най-значителна терапевтична полза се наблюдава при пациенти с камерна дилатация.
- Дигоксин е показан особено, когато сърдечната недостатъчност се придружава от предсърдно мъждене.
- За контрол на камерната честота при хронично предсърдно мъждене; предсърдно трептене; предсърдни тахиаритмии с висока честота.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозировката трябва да бъде строго индивидуална и зависи от възрастта, безмастната телесна маса и бъбречната функция на всеки пациент. Посочените дози са само ориентировъчни.
Нужно е разликите в биодостъпността между парентералните и пероралните форми да бъдат отчитани, когато се преминава от един начин на приложение към друг. Когато пациентите преминават от перорален към интравенозен път на въвеждане, дозата трябва да бъде редуцирана с около 33%.

Възрастни с хронична сърдечна недостатъчност без надкамерна аритмия
Не се изисква натоварване. При пациенти с нормална бъбречна функция, обичайната дневна доза е от 125 до 250 микрограма (0,125 до 0,25 mg). При пациенти над 65 години може да бъде прилагана и по-ниска доза от 62,5 микрограма (0,0625 mg).

Овладяване на надкамерна тахикардия и предсърдно мъждене при възрастни и деца над 10 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

<u>Бърза дигитализация (24 часа)</u>
Ако е приложимо от медицинска гледна точка, бърза дигитализация може да бъде постигната по следните начини:

750 до 1 500 микрограма (0,75 до 1,5 mg) като единична доза.

При липса на спешност и повишен риск от появата на токсични ефекти, например при пациенти в напреднала възраст (над 65 години), оралната натоварваща доза трябва да бъде разделена на няколко приема през 6 часа като терапевтичният отговор трябва да бъде оценен, преди прилагане на всяка следваща доза (вж. точка 4.4).

<u>Бавна дигитализация</u>
Дигитализацията се постига за една седмица, с прилагане на дози от 250 до 750 микрограма дневно (0,25 до 0,75 mg). В рамките на тази седмица трябва да е налице клиничен отговор на терапията.

<u>Забележка</u>: Изборът между бърза или бавна дигитализация зависи от клиничния статус на пациента и спешността.

<u>Поддържаща дигитализация</u>
Определянето на поддържащата доза се основава на изчисляването на дневните загуби през отделителната система. В клиничната практика си използва широко следната формула:

Поддържаща доза = максимални телесни запаси X %дневни загуби/100

Където:
Максимални телесни запаси = натоварваща доза
%дневни загуби = 14 + креатининов крирънс (C_{CR})/ 5

C_{CR} е креатининовия клирънс, коригиран към 70 kg телесно тегло или 1,73 m^2 телесна повърхност. C_{CR} (коригиран към 70 kg телесно тегло) може да бъде изчислен, ако разполагате и само със серумната креатининова концентрация *(S_{CR})* както следва:

Мъже

C_{CR} = (140 – възрастта)/ S_{CR} (в mg на 100 ml)

<u>Забележка</u>: Когато серумната концентрация на креатинина *(S_{CR})* е представена в µmol/l, стойностите трябва да се преизчислят в mg на 100 ml (mg%), както следва:

S_{CR} (в mg на 100 ml) = S_{CR} (µmol/l) X 113,12 / 10 000 = 88,4

където 113,12 е молекулната маса на креатинина.

Жени

Полученият резултат за C_{CR} се умножава по 0,85.

<u>Забележка</u>: Тези формули не могат да се използват за изчисляване на креатининовия клирънс при деца.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

На практика, това означава, че повечето пациенти се нуждаят от 0,125 до 0,25 mg дигоксин дневно. При чувствителни пациенти, с повишен риск от поява на нежелани реакции, е подходяща дозата от 0,0625 mg дневно. Обратно, при някои пациенти е подходяща по-висока доза.

Новородени, кърмачета и деца до 10-годишна възраст (ако в предходните две седмици не са прилагани сърдечни гликозиди)

Бъбречният клирънс на дигоксин при новородените, особено при недоносените, е понижен, затова, освен общите инструкции за дозиране, трябва да се предвиди адекватна редукция на дозата и индивидуално дозиране.
След неонаталния период, децата като цяло се нуждаят от по-висока дозировка спрямо телесното тегло и телесната повърхност, отколкото възрастните. При децата над 10 години, се изисква дозиране както при възрастните, като дозите се коригират спрямо телесното им тегло.

Орална натоварваща доза (прилага се по следната схема):

Недоносени новородени с телесно тегло под 1,5 kg	25 µg/kg на 24 часа
Недоносени новородени с телесно тегло 1,5 – 2,5 kg	30 µg/kg на 24 часа
Новородени до 2-годишна възраст	45 µg/kg на 24 часа
Деца от 2 до 5-годишна възраст	35 µg/kg на 24 часа
Деца от 5 до 10-годишна възраст	25 µg/kg на 24 часа

Натоварващата доза трябва да бъде разделена на няколко приема, като първоначално се приема половината, а останалото количество се дозира през интервали от 4-8 часа като терапевтичният отговор трябва да бъде оценен, преди прилагане на всяка следваща доза.

Поддържаща дигитализация (прилага се по следната схема):

Недоносени новородени:
Дневна доза = 20% от натоварващата доза за 24 часа (орална или интравенозна)

Доносени новородени и деца до 10-годишна възраст:
Дневна доза = 25% от натоварващата доза за 24 часа (орална или интравенозна)

Тези схеми на дозиране се предлагат като общи насоки. За приспособяване на дозите при педиатрични пациенти е необходим мониторинг на серумните нива на дигоксин и стриктно проследяване в клинични условия.
Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, оптималната натоварваща доза ще бъде по-ниска от препоръчаната.

Пациенти над 65-годишна възраст
Въпреки че при хората в напреднала възраст се използват по-ниски дози, съществуващата тенденция към влошаване на бъбречната функция и ниската им безмастна телесна маса повлияват фармакокинетиката на дигоксин, като при тях лесно се стига до високи серумни нива на дигоксин, със съпътстващите токсични явления. Серумното ниво на дигоксин трябва да се проследява редовно и да се избягва хипокалиемията.

Препоръки за дозиране при бъбречни увреждания и диуретична терапия
Виж точка 4.4.

Мониторинг

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Серумната концентрация на дигоксин може да бъде изразена в конвенционални единици като нанограм на милилитър (ng/ml) или в единици по системата SI като наномол на литър (nmol/l). За да превърнете ng/ml в nmol/l, умножете ng/ml по 1,28.
Серумната концентрация на дигоксин се определя с радиоимунна абсорбциометрия. Кръвта за изследване се взема най-малко 6 часа след последната приложена доза дигоксин. Изследвания на пациенти от групата за проучване на дигиталис показват, че оптималното серумно ниво на дигоксин между приемите трябва да бъде между 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) и 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l). Проявите на токсичност обичайно се асоциират със серумни нива на дигоксин над 2,0 ng/ml, но понякога токсичност може да се изяви и при по-ниски серумни концентрации. Оценка дали симптомите на пациента се дължат на терапията с дигоксин, може да бъде направена след като се вземат предвид важни фактори като клиничния статус на пациента, серумното ниво на калия и функциите на щитовидната жлеза.
Други видове гликозиди, включително метаболитите на дигоксин, могат да интерферират с резултатите от тестовете, което изисква внимание по отношение на стойности, некореспондиращи с клиничния статус на пациента.

Начин на приложение
Дигоксин Софарма е предназначен за перорално приложение. Таблетките се поглъщат цели с малко вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други сърдечни гликозиди;
- Аритмии, следствие от дигиталисова интоксикация;
- Сърдечна недостатъчност при хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, освен в случаи с придружаващо предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност, но дори и в тези случаи дигоксин трябва да се прилага особено предпазливо;
- Дигоксин е противопоказан при интермитентен пълен AV-блок и AV-блок II степен, особено при анамнеза за синдром на Стокс-Адамс;
- Пристъпи на камерна тахикардия, камерно мъждене или трептене;
- Дигоксин е противопоказан при надкамерни аритмии, асоциирани с допълнително атриовентрикуларно снопче, като WPW-синдром (пристъпи на надкамерна тахикардия - предсърдно мъждене, протичащо с деформирани, разширени QRS-комплекси), освен ако електрофизиологичните характеристики на снопчето са известни и всички възможни негативни ефекти на дигоксин върху тези характеристики са предварително оценени. Дигоксин е противопоказан при наличие или съмнение за наличие на допълнително атриовентрикуларно снопче, дори и без анамнеза за надкамерни аритмии.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Токсичността на дигоксин може да провокира изявата на аритмии, някои от които могат да наподобяват аритмиите, за които се назначава лекарственият продукт. Например, надкамерната тахикардия с променлив AV блок изисква особено внимание, защото ритъмът много наподобява предсърдно мъждене.

В някои случаи на синоатриално увреждане (Sick Sinus синдром), дигоксин може да причини синоатриален блок или влошаване на синусовата брадикардия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мониторингът на серумното ниво на дигоксин може да бъде много полезен за определяне на курса на терапията, но трябва да се има предвид, че токсични дози от други гликозиди могат да компрометират резултатите от анализите и да имитират привидно задоволителни резултати. Уместно е наблюденията да се проведат при временно прекратяване на приема на дигоксин.

Ако в рамките на две седмици преди началото на терапията с дигоксин, са били прилагани други сърдечни гликозиди, на пациентите се препоръчва по-ниска натоварваща доза.

При пациенти в напреднала възраст, както и когато има причини за понижен бъбречен клирънс на дигоксин, трябва да се обмисли редукция както на натоварващите, така и на поддържащите дози.

Хипоксията, хипокалиемията, хипомагнезиемията и подчертаната хиперкалциемия повишават чувствителността на миокарда към действието на сърдечните гликозиди.

При пациенти със заболявания на щитовидната жлеза дигоксин се прилага с особено внимание. При хипофункция на жлезата натоварващите и поддържащите дози трябва да бъдат понижени. При хипертиреоидизъм съществува релативна резистентност към дигоксин и е възможно да се наложи повишаване на дозите. По време на курс за лечение на тиреотоксикоза, дозите трябва да бъдат понижени, докато тиреотоксикозата не бъде овладяна.

Пациенти със синдром на малабсорбция, както и претърпелите реконструктивни операции на гастроинтестиналния тракт, могат да имат потребност от по-високи дози дигоксин.

При дигиталисова интоксикация, рискът от възникване на животозастрашаващи аритмии при директна кардиоверзия нараства многократно и е правопропорционален на приложената мощност. При пациенти с предсърдно мъждене, при които е планувана електрокардиоверзия, 1-2 дни преди манипулацията е необходимо да се спре лечението с дигоксин (с оглед избягване появата на камерни аритмии). При пациенти със съмнение за дигиталисова интоксикация, електрокардиоверзията трябва да бъде отложена. При необходимост от спешна кардиоверзия се използва електрошок с по-малка мощност. Директната кардиоверзия е неподходяща за лечение на аритмии, причинени от сърдечни гликозиди.

Много от благотворните ефекти на дигоксин върху ритъмните нарушения са резултат от забавяне на атриовентрикуларното провеждане. При наличие на съществуващ непълен AV блок следва да се очаква бърза прогресия на блока. При наличие на съществуващ пълен блок, може да бъде потиснат идиовентрикуларният ритъм.

Дигоксин не е противопоказан в първите дни след остър миокарден инфаркт. Приложението на инотропни медикаменти в този период може да доведе до нежелано повишение на потребностите на миокарда от кислород и исхемия при някои пациенти, затова някои ретроспективни проучвания асоциират дигоксина с повишен риск от летален изход. Във всеки случай, при нестабилни пациенти с пресен миокарден инфаркт и хипокалиемия, трябва да се има предвид възможността за възникване на аритмии.

При пациенти страдащи от амилоидоза на сърцето, придружена от сърдечна недостатъчност, приложението на дигоксин като цяло трябва да се избягва. При пациенти с амилоидоза на сърцето и предсърдно мъждене, при липса на друга подходяща терапия, дигоксин може да бъде използван при условие, че камерната честота се контролира внимателно.

В редки случаи дигоксин може да предизвика вазоконстрикция и следва да се избягва при пациенти с миокардит.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациенти с бери-бери и увреждане на сърцето не реагират адекватно на терапията с дигоксин, ако подлежащият тиаминов дефицит не се третира своевременно. В научната литература има данни, че при бери-бери с увреждане на сърцето дигоксин може да инхибира навлизането на тиамин в миоцитите.

Дигоксин не трябва да се назначава при констриктивен перикардит, освен когато се използва за контрол на камерния ритъм при предсърдно мъждене или за подобряване на систолната дисфункция.

При пациенти с нарушена систолна левокамерна функция и нормален синусов ритъм, дигоксин подобрява издръжливостта на физическо натоварване. Възможно е това да се дължи на подобрената хемодинамика. Ползата от дигоксин за пациентите с надкамерни аритмии е по-отчетлива в покой, отколкото при физическо натоварване.

Прекратяването на приема на дигоксин при пациенти на терапия с диуретици, самостоятелно или в комбинация с АСЕ-инхибитори, води до клинично влошаване.

При приложение на дигоксин в терапевтични дози се наблюдават ЕКГ-промени (удължаване на PR-интервала и депресия на ST-сегмента; както и фалшиво положителни ST-промени при електрокардиографични изследвания с натоварване), които са обусловени от електрофизиологичните свойства на дигоксин и не са проява на интоксикация.

Въпреки че повечето пациенти с хронична конгестивна сърдечна недостатъчност се подобряват при бърза дигитализация с дигоксин, при някои от тях липсва изявено, постоянно и дълготрайно, подобрение на хемодинамиката. Затова, преди избора на дигоксин като средство за поддържаща дигитализация, отговорът на терапията трябва да се оцени за всеки пациент поотделно.

Пациентите със сериозни респираторни заболявания могат да проявят повишена чувствителност на миокарда към дигиталисови гликозиди.

При пациенти на лечение с дигоксин е необходимо периодично проследяване на серумните нива на електролитите и бъбречната функция (серумната концентрация на креатинин). Честотата на проследяване зависи от състоянието на пациента.

Повлияване на резултатите при лабораторно изследване
Възможно е да се отчетат фалшиво повишени серумни нива на дигоксин при анализ на проби от пациенти, приемащи ензалутамид, чрез хемилуминисцентен имуноанализ с микрочастици (chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA) независимо от провеждащото се лечение с дигоксин. В случай на съмнителни резултати се препоръчва серумните нива на дигоксин да се потвърдят чрез алтернативно изследване, за което е известно, че не повлиява резултатите при лабораторни изследвания, за да се избегне ненужно прекратяване на лечението или намаляване на дозата дигоксин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействието може да бъде резултат от въздействие върху реналната екскреция, свързването в тъканите, свързване с плазмените протеини, разпределението в тъканите, абсорбцията в гастроинтестиналния тракт и чувствителността към дигоксин. Възможността за взаимодействие между медикаментите трябва да се има предвид винаги, когато се назначава комбинирана терапия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

и най-добрата предпазна мярка при възникнало съмнение е проверката на серумната концентрация на дигоксин.
Лекарствените продукти, които предизвикват хипокалиемия (тиазидни диуретици, литиеви соли, карбеноксолон, кортикостероиди) могат да повишат чувствителността към дигоксин.
Пациентите приемащи дигоксин са по-чувствителни към хипокалиемията, предизвикана от суксаметониум.
При дигитализирани пациенти калцият може да причини сериозни аритмии, особено ако е въведен бързо венозно. Паратиреоидните хормони и витамин D увеличават нивото на калция в кръвта и по такъв начин могат да повишат чувствителността на миокарда към дигоксин.
Серумните нива на дигоксин могат да бъдат повишени при едновременно приложение с: индометацин, алпразолам, флекаинид, гентамицин, итраконазол, празозин, спиронолактон, хинидин, хинин, верапамил, амиодарон, пропафенон, амфотерицин, макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), тетрациклин (вероятно и други антибиотици), триметоприм, пропантелин, аторвастатин, циклоспорин, епопростенол и карведиол.
Серумните нива на дигоксин могат да бъдат понижени при едновременно приложение с: адреналин, антиациди, каолин-пектин, някои осмотични лаксативи, холестирамин, акарбоза, салбутамол, сулфасалазин, неомицин, рифампицин, някои цитостатици, фенитоин, метоклопрамид, пеницилamин и жълт кантарион.
Едновременното приложение на дигоксин с някои калциеви антагонисти може да доведе до повишаване на плазмените му концентрации. Верапамил, фелодипин и тиапамил повишават серумните концентрации на дигоксин. Нифедипин и дилтиазем повишават серумните концентрации на дигоксин само понякога. Израдипин не променя серумните концентрации на дигоксин. АСЕ-инхибиторите повишават серумните концентрации на дигоксин само понякога.
Пропранолол и други бета-блокери, прилагани едновременно с дигоксин, могат да потиснат допълнително предсърдно-камерната проводимост.
Мирлинон не променя равновесното състояние на серумното ниво на дигоксин.
Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеина, затова инхибиторите на Р-гликопротеина могат да повишат концентрацията на дигоксин в кръвта чрез подобряване на резорбцията и/или понижаване на бъбречния клирънс (вж. точка 5.2).
Определянето на серумните концентрации на дигоксин чрез хемилуминисцентен имуноанализ с микрочастици (CMIA) при употреба на ензалутамид може да доведе до отчитане на фалшиво повишени серумни нива на дигоксин. Резултатите следва да бъдат потвърдени с друг вид изследване (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Не е известно дали дигоксин има тератогенни ефекти.
Няма информация дали дигоксин има ефект върху фертилитета при хора.
Въпреки че дозировката и контролът на терапията с дигоксин са по-слабо предсказуеми при бременни жени, отколкото при пациенти, които не са бременни, бременността не се явява противопоказание за употреба на дигоксин, като в някои случаи дори е необходимо повишаване на дозата по време на бременност. Както при всички лекарства, дигоксин трябва да бъде предписван на бременни жени само когато ползата от лечението на майката превишава възможния риск за плода.
Не са наблюдавани забележими нежелани реакции при плода и новороденото, когато серумните концентрации на дигоксин при майката се поддържат в нормални граници, дори и при продължителна пренатална експозиция на дигиталисови гликозиди. Въпреки че се е смятало, че директното въздействие на дигоксин върху миометриума може да доведе до незрялост на плода и ниско тегло при раждане, не може да бъде пренебрегнат приносът на подлежащото сърдечно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

заболяване за това. Приложението на дигоксин на майката е метод, който успешно се използва за третиране на тахикардия и конгестивна сърдечна недостатъчност при плода.
Нежелани реакции при плода са наблюдавани в случаи с дигиталисова интоксикация на майката.

Кърмене
Дигоксин се екскретира с майчиното мляко в незначителни количества, поради което лечението с дигоксин на кърмещи жени не е противопоказано.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Има съобщения за нарушения в зрението и функциите на ЦНС при пациенти, приемащи дигоксин, следователно пациентите трябва да внимават, когато шофират, работят с машини или извършват опасни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са представени по системата орган-клас и честота. Честотата се определя по MedDRA като: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до <1/10), нечести (≥ 1/1 000 до <1/100), редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000), много редки (< 1/10 000), включително отделни съобщения.

Много честите, честите и нечестите реакции са установени при клинични проучвания, като случаите с плацебо са взети под внимание. Нежеланите лекарствени реакции, установени при постмаркетингови наблюдения се считат за редки или много редки (включително отделни съобщения).

Нарушения на кръвта и лимфната система
Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на метаболизма и храненето
Много редки: анорексия

Психични нарушения
Нечести: депресия
Много редки: психоза, апатия, объркване

Нарушения на нервната система
Чести: смущения във функциите на ЦНС, замаяност
Много редки: главоболие

Нарушения на очите
Чести: нарушено зрение (размазано виждане, виждане в жълто)

Сърдечни нарушения
Чести: аритмия, проводни нарушения, бигеминия, тригеминия, удължаване на PR-интервала, синусова брадикардия
Много редки: надкамерна тахиаритмия, предсърдна тахикардия (с или без блок), нодална тахикардия, камерна аритмия, камерна екстрасистолия, депресия на ST-сегмента в ЕКГ

Стомашно-чревни нарушения
Чести: гадене, повръщане, диария
Много редки: исхемия и некроза на червата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Чести: преходни обриви подобни на уртикария или скарлатина, които могат да бъдат придружени с изразена еозинофилия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Много редки: гинекомастия при продължителен прием

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Много редки: умора, общо неразположение, отпадналост

4.9 Предозиране

Признаците на предозиране са подобни на тези, описани в точка 4.8, но могат да бъдат по-чести и по-тежки.
Признаците на интоксикация с дигоксин започват да се проявяват с повишена честота при нива над 2,0 ngr/ml (2,56 nmol/l), макар че чувствителността при отделните индивиди варира значително. Оценка дали симптомите на пациента се дължат на терапията с дигоксин може да бъде направена след като се вземат предвид важни фактори като клиничния статус на пациента, серумното ниво на калия и функциите на щитовидната жлеза (вж. точка 4.2).

Възрастни
Клиничните наблюдения показват, че при възрастни без сърдечно заболяване, свръхдоза дигоксин от 10 до 15 mg води до смърт на половината пациенти.

Симптоми на предозиране от страна на сърцето

Симптомите от страна на сърцето са най-честият и сериозен знак за остра или хронична дигиталисова интоксикация. Най-изразените сърдечни симптоми се проявяват 3 до 6 часа след предозиране и могат да персистират през следващите 24 часа или по-дълго. На практика, интоксикацията с дигоксин може да се прояви като произволен тип аритмия. Чести са и множествените ритъмни нарушения при един и същи пациент. Те включват пароксизмална предсърдна тахикардия с променлив AV-блок, нодална тахикардия, брадифреквентно предсърдно мъждене (с много малки вариации в камерната честота) и бифасцикуларна камерна тахикардия. Камерните ексдтрасистоли са най-ранната и честа проява на аритмия. Често се проявяват бигеминия или тригеминия.
Често се появяват синусовата брадикардия и други брадиаритмии.
Чест е сърдечният блок от I, II и III степен, както и AV дисоциацията.
Ранен признак на интоксикация може да бъде удължаването на PR-интервала.
Признак на интоксикация може да бъде и камерната тахикардия.
Интоксикацията с дигоксин може да доведе до сърдечен арест, обикновено фатален, като последствие от асистолия или камерно мъждене.
Хипокалиемията може да допринесе за настъпване на интоксикация (вж. точка 4.4)

Симптоми на предозиране от страна на други органи и системи

Бързото натоварване с много високи дози води до лека до изразена хипокалиемия, следствие от блокиране на натрий-калиевата помпа.
Гастроинтестиналните симптоми са много чести при остра или хронична интоксикация. При повече от половината пациенти те предхождат симптомите от страна на сърцето (по литературни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

данни). В повечето случаи (до 80%) се съобщава за анорексия, гадене и повръщане. Тези симптоми се проявяват сравнително бързо след предозиране.
Симптоми от страна на зрението и нервната система се проявяват както при остра, така и при хронична интоксикация. Много чести симптоми са замаяност, различни смущения във функциите на ЦНС, умора и общо неразположение. Най-чести са нарушенията в цветното зрение (виждане в жълто-зелено). Зрителните и неврологични симптоми могат да персистират дори след като другите симптоми на интоксикация вече са отзвучали.
При хронична интоксикация могат да преобладават неспецифичните общи оплаквания като слабост и неразположение.

Деца
Клиничните наблюдения показват, че при деца на възраст от 1 до 3 години без сърдечно заболяване, свръхдоза дигоксин от 6 до 10 mg води до смърт на половината пациенти.
Повечето симптоми на интоксикация при децата се проявяват по време на началната дигитализация или скоро след това.

Симптоми на предозиране от страна на сърцето

При децата се проявяват същите аритмии или комбинации от аритмии, както при възрастните. В педиатричната популация се наблюдават по-рядко синусова тахикардия, надкамерна тахикардия и тахифреквентно предсърдно мъждене. По-чести са проводните (AV) нарушения и синусовата брадикардия.
Камерната екстрасистолия е по-рядка, има съобщения за камерна екстрасистолия, камерна тахикардия и камерно мъждене само в случаи на мощно предозиране.
При деца, приемащи дигоксин, всяко ритъмно или проводно нарушение следва да се счита за причинено от дигоксин, освен ако последващата оценка докаже противното.

Симптоми на предозиране от страна на други органи и системи

Подобно на възрастните, чести екстракардиални симптоми са тези от страна на зрението, ЦНС и гастроинтестиналния тракт. При кърмачета и малки деца по-рядко се срещат гадене и повръщане.
В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани при приложение на препоръчаните дози, при предозиране се съобщава и за забавен растеж и развитие при кърмачетата, загуба на тегло при по-големите деца, коремни болки следствие от исхемия на мезентериалните артерии, замаяност и поведенчески нарушения, включително психотична симптоматика.

Лечение
Промивката на стомаха след скорошно поглъщане (случайно или умишлено самоотравяне) спомага за редуциране на количество дигоксин, налично за абсорбция. Пациентите, погълнали големи количества дигоксин трябва да приемат голяма доза активен въглен, който свързва дигоксин в гастроинтестиналния тракт и предотвратява абсорбцията.
Ако възрастен без сърдечно заболяване, погълне повече от 25 mg дигоксин, резултатът е смърт или прогресивна интоксикация, което може да бъде предотвратено единствено с въвеждане на дигоксин-свързващи антитела (Digibind®). Ако дете на възраст от 1 до 3 години, без сърдечно заболяване, погълне повече от 10 mg дигоксин и не бъдат въведени дигоксин-свързващи антитела, фаталният изход е гарантиран.
Наличната хипокалиемия трябва да бъде коригирана. В случаи на поглъщане на големи количества дигоксин, скелетните мускули отделят калий и това може да доведе до хиперкалиемия, затова, преди прилагането на препарати, коригиращи хипокалиемията, трябва да бъде изследвано серумното ниво на калия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Брадиаритмиите се повлияват от атропин, но може да се наложи временно поставяне на пейсмейкър. Камерните аритмии се повлияват от лидокаин и фенитоин.
При интоксикация със съществуваща опасност за живота, диализата не е подходящ метод за отстраняване на дигоксин от организма.
Интравенозното приложение на специфични дигоксин-свързващи (овчи) антитела води до бързо отзвучаване на симптомите и усложненията свързани с дигиталисовата интоксикация. Digibind® е единственото специфично лечение на интоксикацията с дигоксин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сърдечни гликозиди, дигиталисови, АТС код: C01A A05

Дигоксин е лекарствен продукт от групата на дигиталисовите гликозиди. Притежава мощен положителен инотропен и батмотропен и отрицателен хроно- и дромотропен ефекти върху миокарда. Благоприятните ефекти на дигоксин са резултат на директното му действие върху сърдечния мускул. Ефектите са пропорционални на дозата и се постигат със сравнително ниски дози. Дигоксин въздейства върху електрическата деполяризация на клетките на миокарда и свързаното с това повлияване на техния контрактилитет. Дигоксин притежава висок афинитет по отношение на Na^+ и К-АТР-ензимен комплекс по външната част на клетъчната мембрана, като инхибира мембранната Na^+/K^+ активирана АТФ-аза, в резултат на което се повишава инфлуксът на калциеви йони през мембраната и интрацелуларните калциеви нива в моментът на спрягане на възбуждането и съкращението. Ефикасността на дигоксин се може да бъде значително повишена при ниска екстрацелуларна концентрация на калия, докато хиперкалиемията има обратен ефект.
Индиректното действие на дигоксин върху сърдечно-съдовата система се осъществява чрез автономната нервна система (АНС) и отново се дължи на инхибиране на Na^+/K^+ помпа в клетките на АНС. Вагомиметичното действие води до понижаване на симпатиковия тонус и намалена честота на провеждане на импулсите през предсърдията и AV-възела. Следователно, главен благоприятен ефект на дигоксина е забавяне на камерната честота.
Индиректните промени в сърдечния контрактилитет се дължат също и на промените във венозния комплайънс, които са резултат от променената активност на АНС и директно стимулиращо въздействие върху вените. Общият ефект върху циркулацията не е еднакъв при отделните субекти и се управлява от взаимодействието между директния и индиректния механизъм на действие на дигоксин. При някои надкамерни аритмии е водещо неврогенно-медиираното забавяне на провеждането в AV-възела.
При пациенти със сърдечна недостатъчност степента на неврохормонална активация се асоциира с клинично влошаване и риск от повишена смъртност. Независимо от своя инотропен ефект, дигоксин понижава активността на симпатиковата нервна система и системата ренин-ангиотензин и така може да повлияе благоприятно преживяемостта. Механизмите за това остават неясни.

5.2 Фармакокинетични свойства

<u>Абсорбция</u>
Ефект може да бъде наблюдаван 0,5 до 2 часа след перорално приложение и достига своя максимум след 2 до 6 часа. Дигоксин има бърза и почти пълна гастроентерална резорбция (70-80%). Когато дозата дигоксин е приета след хранене, скоростта на резорбция е забавена, но общото количество на резорбирания дигоксин е обикновено непроменено. При таблетна форма бионаличността на перорално приложен дигоксин е около 63%.
<u>Разпределение</u>

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Първоначалното разпределение на дигоксин продължава от 6 до 8 часа. То е следвано от постепенно понижаване на серумната концентрация, зависещо от скоростта на екскреция на дигоксин от организма. Дигоксин има голям обем на разпределение (Vd_{ss} = 510 l при здрави доброволци), което демонстрира, че той разпределя в значителна степен и се свързва с много от тъканите. Най-високи концентрации на дигоксин са измерени в сърцето, черния дроб и бъбреците, като концентрациите в сърцето надвишават 30 пъти тези в кръвообращението. Въпреки че концентрацията в скелетните мускули е доста по-ниска, това депо не трябва да бъде подценявано, защото те представляват 40% от телесното тегло. Свързва се с плазмените протеини до 25%.

<u>Елиминиране</u>

Отделя се от организма основно чрез бъбреците, в непроменен вид. Дигоксин е субстрат на Р-гликопротеина, който е транспортен протеин в апикалната мембрана на ентероцитите и може да ограничи абсорбцията на дигоксин. Р-гликопротеина в проксималните бъбречни тубули е важен фактор в регулацията на бъбречната екскреция на дигоксин (вж. точка 4.5).

При 6-дневен период на проследяване след венозно приложение, между 60 и 75% от приложената доза се открива непроменена в урината. Дигоксин се екскретира основно чрез бъбреците, като процентът дневни загуби е функция на креатининовият клирънс, получен от концентрацията на серумния креатинин. Тоталният и бъбречен клирънс на дигоксин при здрави хора е 193 ± 25 ml/min, респективно 152 ± 24 ml/min.

При малка част от индивидите над 40% от орално приетият дигоксин се трансформира от бактериите в дебелото черво до кардионеактивни продукти (продукти от редукцията на дигоксин или DRPs), които се екскретират с урината. Установено е, че бъбречният клирънс на двата основни метаболита дихидродигоксин и дигоксигенин е 79 ± 13 ml/min, респективно 100 ± 26 ml/min.

При пациенти с нормална бъбречна функция времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$) от организма е от 30 до 40 часа.

<u>Елиминиране при специални групи пациенти</u>

При пациенти с нарушена бъбречна функция времето на полуелиминиране се удължава, а при анурия може да бъде от порядъка на 100 часа. По-голямата част от дигоксин е свързана с тъканите и е извън циркулацията, затова той не се елиминира ефективно при кардиопулмонален байпас. След 5-часова хемодиализа едва 3% от дигоксин се отстранява от тялото.

Бъбречният клирънс на дигоксин при новородените е понижен, затова трябва да се предвиди адекватна редукция на дозата и индивидуално дозиране. Това е особено изразено при недоносените, защото бъбречният клирънс е свързан със зрелостта на бъбречната функция. Клирънсът на дигоксин на 3-месечна възраст е 65,6 ± 30 ml/min/1,73m^2, за сравнение с 32 ± 7 ml/min/1,73m^2 на възраст 1 седмица. След неонаталния период, децата като цяло се нуждаят от по-висока дозировка спрямо телесното тегло и телесната повърхност, отколкото възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания върху експериментални животни за карциногенен и мутагенен потенциал на дигоксин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

микрокристална целулоза
царевично нишесте
повидон
магнезиев стеарат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
13

колоидален силициев диоксид

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 2 или 5 блистера, заедно с листовка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600271/03.06.2002

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

03.06.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври, 2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
14