

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-11482/03.10.05

680/09.08.05

*ММЦ*

**1. Име на лекарствения продукт:**  
DILACOR (ДИЛАКОР)

**2. Количествен и качествен състав:**

**Активно вещество:**

Digoxin (Дигоксин): ампули 0,25 мг/2 мл

**3. Лекарствена форма**

ампули (инжекционен разтвор)

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

Сърдечна недостатъчност с лека до умерена тежест (обикновено се комбинира с диуретици), за контрол на степента на камерен отговор при хронично предсърдно мъждене; надкамерни ритъмни нарушения, абсолютна тахикардия при предсърдно мъждене или трептене.

**4.2. Дозировка и начин на приложение:**

Поради тясната терапевтична ширина на лекарствения продукт, при определяне на дозата трябва да се имат предвид възрастта на пациента, телесното му тегло, състоянието на бъбреците, щитовидната жлеза, електролитния баланс, снабдяването на тъканите с кислород, както и естеството на самото заболяване. За да се прояви хронотропният ефект на продукта, трябва да се прилагат високи дози, от тези, необходими за осигуряване на положителното инотропно действие.

С оглед получаване на ефект от лечението с Дигоксин е необходимо в началото да се използва доза за насищане на пациента (дигитализация), след което да се прилага поддържаща доза.

*Дозировка при възрастни със сърдечна недостатъчност:*

Дигитализирането може да бъде извършено по два начина, като се варира с дозата или честотата на приложение, но се достига същото общо количество digoxin, акумулирано в тялото.

- Ако е необходима бърза дигитализация, тя може да се постигне с въвеждане на натоварваща доза – поддържащата доза може да бъде изчислена като процент от натоварващата.

Максимални запаси на дигоксин в тялото от 8 до 12 µg/kg ще дават терапевтично действие с минимален риск от токсичност при повечето пациенти със сърдечна недостатъчност и нормален синусов ритъм. Поради нарушено разпределение и елиминиране на digoxin поведението при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да бъде по-консервативно (6 до 10 µg/kg).

Натоварващата доза трябва да се прилага на няколко порции, като почти половината се дава при първото приложение. Допълнително през 6 до 8 часови интервали се прилагат допълнителни порции от планираната обща поддържаща доза, след внимателна оценка на клиничния отговор преди всяка допълнителна доза. Ако клиничният отговор на пациента налага промяна в изчислената натоварваща доза, тогава поддържащата доза трябва да се основава на действително приложеното количество като натоварваща доза.



Еднократна начална доза интравенозно от 400 до 600 µg (0.4 до 0.6 mg) обикновено има забележим ефект след 5 до 30 минути, който става максимален след 1 до 4 часа. Допълнителни дози от 100 до 300 µg (0.1 до 0.3 mg) могат да се дават с внимание на 6 до 8 часови интервали, докато бъдат забелязани клинични доказателства за адекватно действие. Обичайното количество, от което се нуждае пациент, с тегло 70 kg за да постигне максимални запаси digoxin от 8 до 12 µg/kg е 600 до 1000 µg (0.5 до 1 mg).

Поддържащата доза при пациенти със сърдечна недостатъчност са в интервала от 125 до 500 µg (0.125 до 0.5 mg) веднъж дневно. Дозата се титрира постепенно в зависимост от възрастта на пациента, телесното тегло и бъбречната функция. Лечението се започва с доза от 250 µg (0.25 mg) веднъж дневно при пациенти под 70 години с нормална бъбречна функция, 125 µg (0.125 mg) при пациенти над 70 години или с увредена бъбречна функция, или 62.5 µg (0.0625 mg) при пациенти със значително бъбречно увреждане. Дозите могат да се увеличават на всеки две седмици в зависимост от клиничния отговор.

Поддържащата доза трябва да се основава на процента от максималните запаси на тялото с digoxin, загубени всеки ден чрез елиминиране. Следната формула има широка клинична употреба:

Поддържаща доза = натоварващата доза x % дневни загуби / 100

Където % дневни загуби =  $14 + C_{cr}/5$

- по-степенна дигитализация може да се постигне със започване на подходяща поддържаща доза, което позволява на тялото да акумулира бавно digoxin. Равновесни серумни концентрации ще бъдат достигнати при пациента след приблизително пет полуживота на лекарствения продукт. В зависимост от бъбречната функция на пациента това ще отнеме 1 до 3 седмици.

*Дозировка при хронично предсърдно мъждене:*

Дозирането трябва да се титрира до минимална доза, която постига желаня контрол на честота на камерно съкращение, без да причинява нежелани реакции – използват се дози, по-високи от 8 до 12 µg/kg.

*Деца:*

Началната доза е 20-45 mcg/kg телесна маса за 24 часа. Поддържащата доза е 0,03-0,05 mg/kg телесна маса.

#### **4.3. Противопоказания:**

Абсолютни противопоказания:

- Свръхчувствителност към digoxin или към някое от помощните вещества
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Предсърдно мъждене при WPW синдром
- Интоксикация с дигиталисови глюкозиди
- Камерна тахикардия освен при рефрактерни случаи със супресия на миокарда
- A-V блок II-III степен
- Венозно едновременно приложение на калциеви препарати

Относителни противопоказания:

- Компенсирана обструктивна миокардиопатия при наличие на синусов ритъм
- Предсърдно трептене при WPW синдром



- Тежка брадикардия и обструктивни проводни нарушения
- Хиперкинетичен синдром
- Хиперкалиемия
- Хипокалиемия
- Изолирана митрална стеноза с белодробен оток

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

Повишеното съдържание на етанол 96% има за цел да подобри стабилността на продукта.

- *Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност* – пациентите с БН изискват по-малка доза от обикновената поддържаща доза digoxin. Поради удължения елиминационен полуживот при пациентите с БН е необходим по-продължителен период от време, за да се постигнат начални равновесни концентрации в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Ако не се редуцира дозата пациентите с БН са с висок риск за токсичност, а токсичните ефекти ще продължат по-дълго при такива пациенти, в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

Употреба при пациенти с електролитни нарушения – при пациенти с хипокалиемия и хипомагнезиемия, може да се прояви токсичност при серумни концентрации на digoxin под 2.0 ng/ml, тъй като изчерпването на калия или магнезия сенсibiliзира миокарда към дигоксин. Затова е необходимо да се поддържат нормални серумни концентрации на калий и магнезий при пациенти, лекувани с дигоксин. Дефицит на тези електролити може да се дължи на малнутриция, диария, или продължително повръщане, както и употреба на следните ЛП или процедури: диуретици, Amphotericin B, кортикостероиди, антиациди, диализа и механична аспирация на стомашно-чревното съдържимо;

*Хиперкалциемия* – хиперкалциемията от всякаква причина води до предиспозиция на пациента към токсичност. От друга страна хипокалциемията може да сведе до нула действието на digoxin при хора – digoxin може да не е ефективен, докато не се възстанови серумното съдържание на калций;

*Употреба при заболявания на щитовидната жлеза и хиперметаболитни състояния* – хипотиреоидизмът може да намали нуждите от digoxin. Сърдечна недостатъчност или аритмия, предизвикани от хиперметаболитно или хипердинамично състояние се повлияват най-добре като се лекува съпътстващото заболяване. Предсърдните аритмии, свързани с хиперметаболитни състояния са резистентни на лечение с digoxin. Ако той бъде използван с необходимото внимание, за да бъде предотвратена токсичност;

*Употреба при пациенти с остър инфаркт на миокарда* – трябва да става с внимание, тъй като при някои пациенти инотропните ЛП може да доведат до нежелано увеличение в кислородните нужди на миокарда и исхемия;

*Употреба по време на кардиоверзия* – за предпочитане е да се намали дозата на digoxin за 1-2 дни преди кардиоверзия при предсърдно мъждене, за да се предотврати индуциране на камерни аритмии, но лекарят трябва да прецени последствията от увеличаване на камерните съкращения, ако digoxin бъде спрял. Ако се подозира дигиталисова токсичност, кардиоверзията трябва да



се направи с най-ниското ниво на енергия, за да се избегнат камерни аритмии.

- Мониторирани на лабораторните показатели – на пациентите, получаващи digoxin трябва да се проследяват периодично серумните електролити и бъбречната функция (концентрация на серумния креатинин).

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия( с алкохол, тютюн, храни ):

- с калциеви соли - повишава се токсичността на гликозидите
- лекарствени продукти, водещи до загуба на калий или магнезий (напр. калий-уретични диуретици, лаксативни средства, Amphotericin B, кортикостероиди, АСТН, Carbapenem, Penicillin G, салицилати - усилва се действието на гликозидите
- Chinidin - повишава се серумното ниво на гликозидите
- Captopril - повишава се серумното ниво на гликозидите
- Reserpin, Succinylcholin - повишен риск от ритъмни нарушения
- трициклични антидепресанти - ритъмни нарушения
- симпатикомиметици, фосфодиестеразни инхибитори - повишен риск от камерни аритмии
- активен въглен, каолин-пектин, холестирамин, холестирол - понижена резорбция на гликозидите, затруднено елиминиране
- Flecainid, Propafenon - повишава се серумното ниво на гликозидите
- Rifampicin - повишава се серумното ниво на гликозидите
- Spironolacton - повишава се серумното ниво на гликозидите
- лекарствени продукти, повишаващи серумната концентрация на К (Spironolacton, Kaliumcanrenoat, Amilorid, Triamteren, калиеви соли) - понижен положителен инотропен ефект/повишен риск от ритъмни нарушения
- калциеви антагонисти - повишава се серумното ниво на гликозидите
- антибиотици (напр. Erythromycin, тетрациклини) - повишава се серумното ниво на гликозидите
- Amiodaron - повишава се серумното ниво на гликозидите
- антиацидни средства - понижена резорбция на гликозидите
- Phenytoin - понижава се ефектът на гликозидите
- Neomycin, Sulfasalazin - понижава се ефектът на гликозидите
- Цитостатици, Metoclopramid - понижава се ефектът на гликозидите

#### 4.6. Бременност и кърмене:

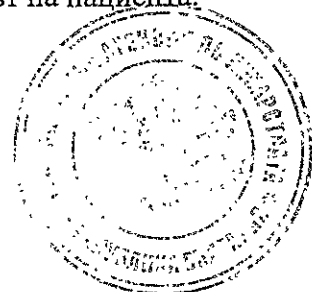
Digoxin трябва да се прилага на бременни пациентки само по строги лекарски показания. В категоризацията на FDI за бременност digoxin е категория С. Това означава, че не е изяснено, дали digoxin е безвреден за зародиша.

Digoxin преминава в кърмата. Трябва да се спре употребата на digoxin при кърмене или да се преустанови кърменето.

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

Продуктът може да причини сънливост или промени в зрението. Не трябва да се шофира или работи с машини, както да се упражняват дейности, изискващи повишено внимание, докато не се установи как влияе продуктът на пациента.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции:



Дигоксин, както и другите сърдечни гликозиди се характеризира с тясна терапевтична ширина. Поради това, при провеждане на лечение с Дигоксин, се отчитат прояви на интоксикация при 5-30% от пациентите. Най-важните прояви от страна на сърдечно-съдовата система включват: сърдечна недостатъчност, надкамерна или камерна аритмия и проводни нарушения. Възможна е поява на надкамерна тахикардия с или без блок, камерни екстрасистоли, блок между синусовия възел и предсърдията, синусова брадикардия и AV блок. Често възниква комбинация на ектопична аритмия на базата на AV блок. Често се отбелязват прояви от страна на храносмилателните пътища. Гаденето обикновено предшества повръщането и е проява на предозиране. Понякога се съобщава за коремни болки, диария или запек. Поради лекия естрогенен ефект, вследствие приема на Дигоксин е възможна поява на гинекомастия при мъже и уголемяване на гърдите при жени. При отчитане на нежеланите лекарствени реакции по отношение на ЦНС са отбелязани проява на главоболие, фациална болка, замъгляване на зрението, цветно виждане, възбуденост, обърканост, кошмари, делириум. В редки случаи са наблюдавани прояви на свръхчувствителност. Възможна е поява и на тромбоцитопения. Отбелязани са също така случаи на агранулоцитоза. При бързо венозно инжектиране на дигоксин би могло да се появи леко повишаване на артериалното налягане.

#### **4.9. Предозиране:**

Възникналата при остра интоксикация хиперкалиемия може да се третира с инфузия на глюкоза и инсулин, форсирана диуреза, евентуално перитонеална или хемодиализа. При хронично предозиране трябва да се преустанови употребата на продукта. Хипокалиемията може да се третира с инфузия на калий-съдържащи разтвори, като последните може да се използват и при повишена чувствителност на камерите, при отсъствие на нарушения в електролитния баланс. При възникване на аритмия се прилага фенитоин или лидокаин. В случай на брадикардия се използва атропин.

#### **5. Фармакологични данни:**

##### **5.1. Фармакодинамични данни:**

Сърдечните гликозиди се свързват в сърцето с Na-K- АТФ- аза на клетъчните мембрани, като потискат действието ѝ. Na-K- АТФ- азата хидролизира АТФ и осигурява енергия за калиево-натриевата помпа. В резултат на потискането на Na-K- АТФ- азата се увеличава съдържанието на натриеви йони в клетката и се намалява концентрационният градиент за Na. Увеличаването на вътреклетъчния калций, макар и само по себе си твърде малко, има важно значение, тъй като води до преходно увеличение на концентрацията на свободен калций в саркоплазматичния ретикулум.

Потискането на обмена на Na и K йони на ниво клетъчна мембрана води до частична деполяризация, което има съществено значение за действието на сърдечните гликозиди върху сърдечната честота.

##### **5.2. Фармакокинетични данни:**

След интравенозно прилагане началният отговор е след около 5-30 минути, а максимумът след 1.5 – 4 часа.

Разпределение



Терапевтичните плазмени концентрации са в границите от 0.5 до 2.0 ng/ml. Серумните концентрации на digoxin не се повлияват значително от големите промени в теглото на мастната тъкан, така че обемът на разпределение корелира най-добре с теглото на мускулната маса (идеалното телесно тегло), а не с общото телесно тегло.

Свързването с плазмените протеини е 20-30%.

Digoxin има голям обем на разпределение и се разпределя в значителна степен в тъканите, включително сърце, мозък, еритроцити и скелетна мускулатура.

Концентрацията на digoxin в миокарда е значително по-висока в сравнение с плазмата.

Digoxin се открива в цереброспиналната течност и майчиното мляко, преминава също така през плацентата.

Елиминационният полуживот е от 1.5 до 2 дни.

#### Екскреция

Digoxin се екскретира главно в непроменен вид в урината, посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция, като е възможна и реабсорбция.

Екскрецията на продукта е пропорционална на гломерулната филтрация.

При пациенти с нормална бъбречна функция продуктът има време на полуелиминиране от 1.5 до 2 дни. Времето на полуелиминиране при анурични пациенти се удължава на 4-6 дни.

Digoxin не се елиминира от организма посредством диализа и само малки количества се елиминират чрез обменна трансфузия и чрез кардиопулмонарен байпас.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

В литературата няма нови данни по отношение токсичността на Дигоксин. В достъпната литература не са отбелязани класическите проучвания по отношение токсичността на продукта, което е разбираемо, тъй като става въпрос за един от най-старите лекарствени продукти. Проучванията за влиянието на продукта върху плода са проведени по-скоро и са посочени в раздела за употреба на Дигоксин по време на бременност и кърмене.

## 6. Фармацевтични данни :

### 6.1. Помощни вещества и техните количества:

Ethanol	96%	700,00 mg
Glycerol		200,00 mg
Natrium-hydrogenphosphate		18,68 mg
Citric acid		9,86 mg
Water for inj.		ad 2,00 ml

### 6.2. Физико-химични несъвместимости:

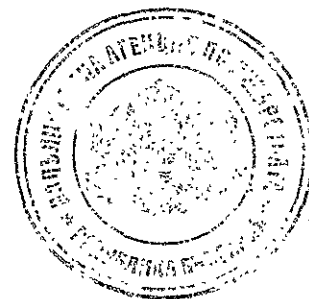
Не са известни.

### 6.3. Срок на годност:

3 години

### 6.4. Специални условия за съхранение:

Да се съхранява на сухо и тъмно място.



**6.5. Данни за опаковката:**

Картонена кутия, съдържаща ампули от 0.25mg/2 мл по 6 ампули в опаковка.

**6.6. Указания за употреба:**

Digoxin инжекции може да се прилага неразтворен или разтворен в съотношение 1:4 (4 пъти по голямо количество) с стерилна вода за инжекции, 0.9% NaCl за инжекции или 5% декстроза за инжекции. Използването на по-малко количествено съотношение от 1:4 може да доведе до утаяване на digoxin. Препоръчва се незабавната му употреба след разтваряне.

**7. Производител и притежател на разрешението за употреба:**

Zdravlje, Pharmaceutical and Chemical Works, 199 Vlackova Street, 16000 Leskovac, Serbia and Montenegro

**8. Рег. № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

**9. Дата на подновяване на разрешението за употреба**

**10. Дата на частична актуализация**

Юли 2005 г.

