

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДИГОКСИН

Склад:

діюча речовина: digoxin;

1 мл розчину містить дигоксин у перерахуванні на 100 % вміст основної речовини 0,25 мг;

допоміжні речовини: гліцерин, етанол (96 %), натрій фосфорнокислий двозаміщений безводний, кислота лимонна моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна, прозора рідина.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Серцеві глікозиди. Глікозиди наперстянки. Код АТХ C01A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Високоліпофільний серцевий глікозид середньої тривалості дії, який отримують із листя наперстянки шерстистої. Проявляє позитивну інотропну дію за допомогою утворення комплексу з Na-K-АТФ-ази і порушення транспортування іонів натрію і калію через мембрани кардіоміоцитів. У результаті збільшується трансмембранне транспортування іонів кальцію і посилюється їхнє вивільнення усередині кардіоміоцитів, і як наслідок – підвищується активність міофібрил. Сповільнює АВ-провідність, подовжує ефективний рефрактерний період і уповільнює частоту серцевих скорочень переважно за рахунок підвищення тону парасимпатичної і зниження тону симпатичної частини вегетативної нервової системи.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні препарат зв'язується з білками плазми крові на 30-35 %, біотрансформується незначною мірою у печінці, виводиться переважно з сечею, незначна частина – з фекаліями. Може проникати у грудне молоко. Кумуляція дигоксину менш

виражена, ніж у дигітоксину. Специфічна кардіотонічна дія спостерігається через 5-10 хвилин, максимальний ефект – через 1-5 годин, повне виведення препарату – через 36 годин.

Клінічні характеристики.

Показання. Застійна серцева недостатність, мерехтіння та тріпотіння передсердь (для регуляції частоти серцевих скорочень), суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату та інших серцевих глікозидів. Ендокардити, міокардит, констриктивний перикардит, синдром Адамса-Стокса-Морганьї, інтоксикація препаратами наперстянки, що застосовувалися раніше, шлуночкова тахікардія, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, виражена брадикардія, гіперкальціємія, гіпокаліємія, ізольований мітральний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, синдром каротидного синуса, аневризма грудного відділу аорти, WPW синдром, гострий період інфаркту міокарда, аритмії, спричинені глікозидною інтоксикацією, в анамнезі, наявність додаткових атріовентрикулярних шляхів, гіпертрофічний субаортальний стеноз, нестабільна стенокардія, тампонада серця, фібриляція шлуночків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дигоксин є субстратом для Р-глікопротеїну. Препарати, які індукують або інгібують Р-глікопротеїн, впливають на фармакокінетику дигоксину (на рівень абсорбції у травному тракті, нирковий кліренс), змінюючи його концентрацію у крові. Визначення концентрацій дигоксину в сироватці крові за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на мікрочастинках (СМІА) на тлі застосування ензалутаміду може показати хибно підвищений рівень дигоксину в сироватці крові. Результати слід підтвердити іншим методом аналізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Засоби, що спричиняють гіпокаліємію, можуть збільшити чутливість до дигоксину (деякі діуретики, солі літію, глюкокортикостероїди).

Концентрації дигоксину в сироватці крові можуть зростати при одночасному застосуванні таких препаратів: аміодарон, празозин, пропafenон, хінідин, спіронолактон, тетрациклін, еритроміцин, гентаміцин, індометацин, хінін, триметоприм, ітраконазол, альпразолам, верапаміл, фелодипін, ніфедипін, дронедазон, флекаїнід, дизопрамід, каптоприл, нітрендипін, ранолазин, тіапаміл, карведилол, дилтіазем, нікардипін, лерканідипін, рабепразол, телмісартан, діазепам, аторвастатин, азитроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, хлорохін, гідроксихлорохін, циклоспорин, диклофенак, аспірин, ібупрофен, дифеноксилат, епопростенол, езомепразол, ітраконазол, кетоназол, лансопразол, метформін, омепразол, пропантелін, нефазодон, тразодон, топірамат – вимірювання сироваткових концентрацій дигоксину перед застосуванням супутніх препаратів. У разі потреби слід зменшити дозу дигоксину та продовжити моніторинг.

Концентрації дигоксину в сироватці крові можуть знижуватися при одночасному застосуванні таких препаратів як антациди, каолін-пектин, деякі проносні препарати, холестирамін, сульфасалазин, неоміцин, рифампіцин, деякі цитостатики, пеніциламін, метоклопрамід, адреналін, сальбутамол, нітропрусид, гідралазин, міглітол, карбімазол, сукральфат,

барбітурати, фенілбутазон, препарати звіробоя – вимірювання сироваткових концентрацій дигоксину перед застосуванням супутніх препаратів. Збільшити дозу дигоксину у разі потреби та продовжити моніторинг.

Адреноміметичні засоби. Одночасне застосування ефедрину гідрохлориду, адреналіну гідрохлориду або норадреналіну гідротартрату, а також селективних β -адреноміметичних засобів із серцевими глікозидами може спричинити виникнення аритмії серця.

Міорелаксанти (едрофоній, суксаметоній, панкуроній, тизанідин): можливе посилення артеріальної гіпотензії, надмірна брадикардія та AV-блокада через швидке виведення калію з клітин міокарда. Одночасного застосування слід уникати.

β -адреноблокатори, у т. ч. соталол, та блокатори кальцієвих каналів: підвищується ризик проаритмічних подій, адитивний вплив на провідність AV-вузла може привести до брадикардії та повної блокади серця.

Фенітоїн: внутрішньовенне введення фенітоїну не слід застосовувати для лікування дигоксин-індукованої аритмії через ризик зупинки серця.

Колхіцин: можливе підвищення ризику розвитку міопатії.

Мефлохін: можливе підвищення ризику розвитку брадикардії.

Еторикоксиб, кетопрофен, мелоксикам, піроксикам і рофекоксиб не підвищують рівень дигоксину у плазмі крові.

Аміназин та інші фенотіазинові похідні. Дія серцевих глікозидів зменшується.

Антихолінестеразні препарати. При одночасному застосуванні антихолінестеразних препаратів із серцевими глікозидами брадикардія посилюється. У разі необхідності її можна усунути або послабити введенням атропіну сульфату.

Глюкокортикостероїди. При виникненні гіпокаліємії внаслідок тривалого лікування глюкокортикостероїдами можливе збільшення небажаних ефектів серцевих глікозидів.

Діуретичні засоби. При поєднанні діуретичних засобів (спричиняють гіпокаліємію і гіпомагніємію, але збільшують концентрацію іонів кальцію в крові) з серцевими глікозидами дія останніх посилюється. При одночасному їх застосуванні потрібно дотримуватися оптимального дозування. Можна періодично призначати калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, триамтерен), які усувають гіпокаліємію та аритмію. Однак при цьому може розвинути гіпонатріємія.

Препарати калію. Під впливом препаратів калію небажані ефекти серцевих глікозидів зменшуються.

Препарати кальцію. При лікуванні серцевими глікозидами парентеральне застосування препаратів кальцію небезпечне, оскільки кардіотоксичні ефекти (аритмії) посилюються.

Кислоти етилендіамінтетраоцтової динатрієвої солі. Спостерігається зниження ефективності та токсичності серцевих глікозидів.

Препарати кортикотропіну. Дія серцевих глікозидів під впливом кортикотропіну може посилюватися.

Похідні ксантину. Препарати кофеїну або теофіліну інколи спричиняють виникнення аритмії серця.

Натрію аденозинтрифосфат. Не слід призначати натрію аденозинтрифосфат одночасно з серцевими глікозидами.

Вугілля активоване. У зв'язку зі зменшенням засвоєння у травному тракті дія серцевих глікозидів часто послаблюється.

Ергокальциферол. При гіпервітамінозі, спричиненому ергокальциферолом, можливе посилення дії серцевих глікозидів, зумовлене розвитком гіперкальціємії.

Дофетилід: підвищується ризик аритмії типу «torsades de pointes».

Морацизин: можливі додаткові ефекти на серцеву провідність, значне подовження інтервалу QT, що може призвести до AV-блокади.

Наркотичні аналгетики. Комбінація фентанілу та серцевих глікозидів може спричинити артеріальну гіпотензію.

Напроксен. У здорових людей поєднання серцевих глікозидів з напроксом не впливає на результати психологічного тестування.

Парацетамол. Клінічне значення цієї взаємодії вивчено недостатньо, але є дані про зменшення виділення нирками серцевих глікозидів під впливом парацетамолу.

При введенні Дигоксину з анаболічними стероїдами, тіаміну хлоридом, рибофлавіном, піридоксином, кислотою фолієвою, метилурацилом, метіоніном, унітіолом, фосфаденом, інозином посилюється його позитивний інотропний ефект.

Особливості застосування. При лікуванні дигоксином хворий має перебувати під контролем лікаря. При тривалій терапії оптимальну індивідуальну дозу препарату зазвичай слід підбирати протягом 7-10 днів.

Підбирати дози необхідно особливо ретельно для пацієнтів літнього віку та/або ослаблених пацієнтів, пацієнтів із порушеннями функції нирок, імплантованим кардіостимулятором, оскільки у них токсичні ефекти можуть проявлятися при застосуванні доз, які зазвичай добре переносяться іншими пацієнтами.

Ризик виникнення дигіталісної інтоксикації підвищений у пацієнтів з гіпокаліємією, гіпомagneмією, гіперкальціємією, гіпернатріємією, гіпотиреозом, «легеневим» серцем. Таким хворим слід уникати застосування дигоксину у високих разових дозах.

Препарат протипоказаний для застосування при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії, але слід з обережністю застосовувати при супутній фібриляції передсердь та серцевій недостатності.

З обережністю застосовувати препарат пацієнтам із захворюваннями щитовидної залози. При зниженій функції щитовидної залози початкову та підтримуючі дози дигоксину слід зменшити. При гіпертиреозі існує відносна резистентність до дигоксину, внаслідок чого дози препарату можуть бути збільшені. При проведенні курсу лікування тиреотоксикозу треба зменшити дози дигоксину при переведенні тиреотоксикозу у контрольований стан. Зміни функції щитовидної залози можуть вплинути на чутливість до дигоксину незалежно від його концентрації у плазмі крові;

Пацієнтам із синдромом короткої кишки або з синдромом мальабсорбції внаслідок порушення всмоктування дигоксину можуть знадобитися більш високі дози препарату.

У пацієнтів з тяжкими респіраторними захворюваннями можлива підвищена чутливість міокарда до глікозидів наперстянки.

У пацієнтів з ураженнями серцево-судинної системи при хворобі бері-бері можлива неадекватна реакція на дигоксин, якщо одночасно не лікувати основний дефіцит тіаміну.

При гіпокаліємії, гіпомагніємії, гіперкальціємії, гіпернатріємії, гіпотиреозі, гіпоксії, «легеневому» серці – підвищується ризик виникнення дигіталісної інтоксикації, аритмій. При електролітному дисбалансі необхідна його корекція. Таким хворим слід уникати застосування дигоксину у високих разових дозах.

Пацієнтам, яким планується проведення кардіоверсії, слід припинити прийом дигоксину за 1-2 дні до процедури, якщо це можливо. Якщо кардіоверсія обов'язкова, а дигоксин вже прийнятий, бажано застосовувати мінімальний ефективний розряд.

У період лікування дигоксином слід регулярно проводити контроль ЕКГ та концентрації електролітів (калію, кальцію, магнію) у сироватці крові. Потрібна корекція електролітного балансу, оскільки гіпокаліємія та гіпомагніємія посилюють токсичність глікозидів наперстянки.

Оскільки дигоксин уповільнює синоатріальну та AV-провідність, застосування терапевтичних доз дигоксину може спричинити подовження інтервалу PR і депресію сегмента ST на електрокардіограмі.

Прийом дигоксину може призвести до хибнопозитивних ST-T змін на ЕКГ під час навантажувальних тестів. Ці електрофізіологічні ефекти відображають очікуваний ефект препарату та не свідчать про його токсичність.

З особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку. Враховуючи те, що у пацієнтів літнього віку подовжується період напіввиведення, існує підвищений ризик виникнення побічних ефектів та імовірність передозування.

У разі необхідності застосування строфантину останній слід призначати не раніше 24 годин після відміни дигоксину.

Хворим, які перебувають на програмному гемодіалізі, застосування Дигоксину протипоказане (за 7 днів з діалізатом виводиться 2 % від введеної дози препарату).

Під час лікування слід обмежити вживання важкої їжі та продуктів, що містять пектини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Цей лікарський засіб містить 311 мг етанолу на дозу 1 мл препарату. Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дітям і пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

Перешкоджання лабораторним тестам. У пацієнтів, які отримують ензалутамід, може спостерігатися хибне підвищення рівнів дигоксину в сироватці крові при аналізі зразків за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на мікрочастинках (СМІА), незалежно від застосування дигоксину. У разі сумнівних результатів рекомендується підтвердити рівень дигоксину в сироватці крові за допомогою альтернативного аналізу, для якого перешкоджання не відомі, щоб уникнути будь-якого недоцільного припинення застосування або зменшення дози дигоксину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Інформація щодо можливості тератогенної дії дигоксину відсутня. Слід враховувати, що дигоксин проникає крізь плаценту та його кліренс у період вагітності продовжується.

У період вагітності препарат можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Дигоксин проникає у грудне молоко у кількості, яка не впливає негативно на дитину (концентрація дигоксину у грудному молоці становить 0,6-0,9 % від концентрації у плазмі крові матері). При застосуванні дигоксину жінкам, які годують груддю, слід контролювати частоту серцевих скорочень у дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не впливає. Однак, враховуючи можливі побічні ефекти з боку нервової системи, пацієнтам під час лікування препаратом рекомендується утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психічних і рухових реакцій.

Спосіб застосування та дози. Дигоксин вводити внутрішньовенно.

Дорослим вводити у дозі 0,25-0,5 мг (1-2 мл 0,025 % розчину). Вводити повільно у 10 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду. У перші дні лікування вводити 1-2 рази на добу, у наступні – 1 раз на добу протягом 4-5 днів, після чого переходити на прийом *per os* у підтримуючих дозах. Для краплинного введення 1-2 мл 0,025 % розчину розводити у 100 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду (вводити зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину).

Дози для дітей залежать від віку (мг/кг): недоношеним новонародженим – 0,02-0,03; доношеним новонародженим – 0,03-0,04; віком від 1 місяця до 2 років – 0,04-0,06; віком від 2 до 10 років – 0,03-0,04; віком від 10 років – 0,03.

Через можливість збільшення періоду напіввиведення препарату у хворих літнього віку і

розвитку кумулятивного ефекту пацієнтам старших вікових груп рекомендується визначати кліренс креатиніну. При зниженні кліренсу креатиніну до 50 мл/хв необхідно зменшити підтримуючу дозу Дигоксину на 30-50 %.

Діти. Препарат застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми:

з боку серцево-судинної системи: аритмії, у тому числі брадикардія, атріовентрикулярна блокада, шлуночкові тахікардії або екстрасистолія, фібриляція шлуночків;

з боку травного тракту: анорексія, нудота, блювання, діарея;

з боку центральної нервової системи та органів чуття: головний біль, підвищена втомлюваність, запаморочення; рідко – порушення сприйняття кольорів, зниження гостроти зору, скотома, макро- і мікропсія; дуже рідко – сплутаність свідомості, синкопальні стани.

Найнебезпечнішими симптомами є порушення ритму у зв'язку з ризиком летального наслідку при розвитку шлуночкових аритмій або серцевої блокади з асистолією.

Лікування: промивання шлунка, прийом активованого вугілля, холестиполу або холестираміну.

При виникненні аритмії внутрішньовенно краплинно вводити 2-2,4 г калію хлориду з 10 ОД інсуліну у 500 мл 5 % розчину глюкози (введення припинити при концентрації калію у сироватці крові 5 мЕк/л). Засоби, які містять калій, протипоказані при порушенні передсердно-шлуночкової провідності. При вираженій брадикардії призначати розчин атропіну сульфату. Показана оксигенотерапія. Як дезінтоксикаційний засіб призначати також унітіол, етилендіамінтетра-ацетат. Терапія симптоматична.

При розвитку гіпокаліємії у випадку відсутності повної блокади серця слід вводити препарати калію. При повній блокаді серця проводити електрокардіостимуляцію. При аритміях застосовувати лідокаїн, прокаїнамід, фенітоїн.

При передозуванні дигоксину, яке становить загрозу для життя, показане введення через мембранний фільтр фрагментів овечих антитіл, які зв'язують дигоксин (*Digoxin immune Fab*, *Digitalis-Antidote* ВМ); 40 мг антитоду зв'язують приблизно 0,6 мг дигоксину.

Діаліз та обмінне переливання крові при отруєнні глікозидами наперстянки малоефективні.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: порушення ритму та провідності (синусова брадикардія, синоатріальна блокада, монофокальна або мультифокальна екстрасистолія (особливо бігемінія, тригемінія), подовження інтервалу PR, депресія сегменту ST, AV-блокада, пароксизмальна передсердна тахікардія, фібриляція шлуночків, шлуночкові аритмії), виникнення або посилення

серцевої недостатності. Ці порушення можуть бути ранніми ознаками надмірних доз дигоксину.

З боку системи крові: еозинофілія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

Психічні порушення: дезорієнтація, сплутаність свідомості, амнезія, депресія, можливі гострий психоз, марення, зорові і слухові галюцинації, особливо у пацієнтів літнього віку, повідомлялося про випадки судом.

З боку нервової системи: головний біль, невралгія, підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення, сонливість, погані сновидіння, неспокій, нервозність, збудження, апатія.

З боку органів зору: нечіткість зору, світлобоязнь, ефект ореолу, порушення зорового сприйняття (сприйняття навколишніх предметів у зеленому, білому або жовтому кольорах).

З боку травного тракту: анорексія, нудота, блювання, діарея, порушення вісцерального кровообігу, ішемія та некроз кишечника, абдомінальний біль.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, гіперемію, висипання, у т. ч. еритематозне, папульозне, макулопапульозне, везикульозне; кропив'янку, набряк Квінке.

Інші: **гінекомастія.**

Побічні реакції дигоксину є дозозалежними і зазвичай розвиваються при дозах, які перевищують необхідні для досягнення терапевтичного ефекту. Дози препарату слід ретельно підбирати і коригувати залежно від клінічного стану пацієнта.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. При температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці.

Упаковка. По 1 мл в ампулах № 10 у пачці; № 10, № 5x2 у блістерах у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС».

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61057, Харківська обл., місто Харків, вулиця Воробйова, будинок 8.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС»)

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)