

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИГОКСИН

(DIGOXIN)

Склад:

діюча речовина: дигоксин;

1 таблетка містить дигоксину (у перерахунку на 100 % речовину) 0,25 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми білого кольору з двоопуклою поверхнею.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дигоксин – серцевий глікозид середньої тривалості дії, який отримують з листя наперстянки шерстистої. Чинить позитивну інотропну дію, збільшує систолічний та ударний об'єми серця, подовжує ефективний рефрактерний період, уповільнює AV-провідність та уріджує частоту серцевих скорочень. Застосування дигоксину при хронічній серцевій недостатності призводить до підвищення ефективності серцевих скорочень. Дигоксин також чинить помірний діуретичний ефект.

Фармакокінетика.

Препарат швидко та практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Терапевтична концентрація дигоксину в крові досягається через 1 годину, максимальна концентрація – через 1,5 години після прийому. Початок дії настає через 30 хвилин-2 години після прийому. Одночасний прийом з їжею знижує швидкість, але не ступінь абсорбції.

Незначна кількість біотрансформується в печінці. У незначній кількості проникає через

плаценту та в грудне молоко.

Період напіввиведення становить в середньому 58 годин та залежить від віку та стану здоров'я пацієнта (у людей молодого віку – 36 годин, літнього – 68 годин), значно подовжується при нирковій недостатності. При анурії період напіввиведення збільшується до кількох діб. 50-70 % препарату виводиться з організму із сечею в незміненому вигляді.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до дигоксину, до інших серцевих глікозидів або до будь-якого з компонентів препарату;
- інтоксикація препаратами наперстянки, що застосовувалися раніше;
- аритмії, викликані глікозидною інтоксикацією, в анамнезі;
- виражена синусова брадикардія, AV-блокада II-III ступеня, синдром Адамса-Стокса-Морганьї;
- синдром каротидного синуса;
- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія;
- суправентрикулярні аритмії, асоційовані з додатковими атріовентрикулярними шляхами провідності, в т.ч. синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта;
- шлуночкова пароксизмальна тахікардія/фібриляція шлуночків;
- аневризма грудного відділу аорти;
- гіпертрофічний субаортальний стеноз;
- ізольований мітральний стеноз;
- ендокардит, міокардит, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, констриктивний перикардит, тампонада серця;
- гіперкальціємія, гіпокаліємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дигоксин є субстратом для Р-глікопротеїну. Препарати, які індуюють або інгібують Р-глікопротеїн, впливають на фармакокінетику дигоксину (на рівень абсорбції в травному тракті, нирковий кліренс), змінюючи його концентрацію в крові.

Фармакокінетичні взаємодії

Препарати, що підвищують концентрацію в крові дигоксину > 50 %

Аміодарон, дронедазон, флекаїнід, дизопірамід, пропafenон, хінідин, хінін, каптоприл, празозин, нітредипін, ранолазин, ритонавір, верапаміл, фелодипін, тіапаміл – дозу дигоксину слід знижувати при їх одночасному застосуванні на 30-50 %, продовжуючи моніторинг рівня дигоксину в плазмі крові.

Препарати, що підвищують концентрацію в крові дигоксину < 50 %

Карведилол, ділтіазем, ніфедипін, нікардипін, лерканідипін, рабепразол, телмісартан – слід виміряти сироваткові концентрації дигоксину перед застосуванням супутньої терапії. Зменшити дозу дигоксину приблизно на 15-30 % і продовжити моніторинг.

Препарати, що підвищують концентрацію в крові дигоксину (величина не з'ясована)

Алпразолам, діазепам, аторвастатин, азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин, гентаміцин, хлорохін, гідроксихлорохін, триметоприм, циклоспорин, диклофенак, індометацин, аспірин, ібупрофен, дифеноксилат, епопростенол, езомепразол, ітраконазол, кетоконазол, лансопразол, метформін, омепразол, пропантелін, нефазодон, тразодон, топірамат, спіронолактон, тетрациклін – вимірювання сироваткових концентрацій дигоксину перед застосуванням супутніх препаратів. У разі потреби знизити дозу дигоксину та продовжити моніторинг.

Лоперамід: збільшення абсорбції дигоксину внаслідок зниження перистальтики кишечника.

Препарати, що знижують концентрацію в крові дигоксину

Акарбоза, адреналін (епінефрин), активоване вугілля, антациди, деякі цитостатики, холестираміні, коlestипол, ексенатид, коалін-пектин, деякі проносні, нітропрусид, гідралазин, метоклопрамід, міглітол, неомицин, пеніциламін, карбімазол, рифампіцин, сальбутамол, сукральфат, сульфасалазин, фенітоїн, барбітурати, фенілбутазон, їжа з високим вмістом висівок, препарати звіробою – вимірювання сироваткових концентрацій дигоксину перед застосуванням супутніх препаратів. Збільшити дозу дигоксину в разі потреби на 20-40 % та продовжити моніторинг.

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики (в т.ч. ацетазоламід, петльові та тіазидні діуретики, калієзберігаючі діуретики): гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, спричинені діуретиками, можуть підвищити кардіотоксичність дигоксину та ризик розвитку аритмій. Також діуретики можуть мати незначний вплив на зниження ниркової канальцевої секреції дигоксину, спричиняючи підвищення його рівня в плазмі крові. При потребі слід призначати препарати калію,

коригувати електролітний дисбаланс. Можна періодично призначати *калійзберігаючі діуретики* (спіронолактон, триамтерен), що усувають гіпокаліємію та аритмію. Однак при цьому може розвинути гіпонатріємія. При одночасному застосуванні діуретичних засобів із серцевими глікозидами слід дотримуватися оптимального дозування.

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

Кортикостероїди, препарати кортикотропіну, карбенексолон викликають втрату калію, затримку натрію і рідини в організмі. Як наслідок, підвищується токсичність дигоксину, ризик розвитку аритмій і серцевої недостатності. Стан пацієнтів, які приймають тривалі курси кортикостероїдів, слід ретельно контролювати.

Амфотерицин, солі літію: гіпокаліємія, спричинена цими препаратами, може підвищити кардіотоксичність дигоксину та ризик розвитку аритмій.

Препарати кальцію, особливо при швидкому внутрішньовенному введенні, можуть призвести до серйозної аритмії у дигіталізованих пацієнтів. Внутрішньовенні препарати кальцію посилюють токсичність глікозидів, тому їх сумісне застосування не рекомендується.

Вітамін D та його аналоги (наприклад, *ергокальциферол*), *теріпаратид* можуть підвищити токсичність дигоксину у зв'язку з підвищенням концентрації кальцію в плазмі крові.

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.

Адреноміметичні засоби: *адреналін (епінефрин), норадреналін, допамін, селективні агоністи β_2 -рецепторів* (включаючи *сальбутамол*), *трициклічні антидепресанти, резерпін* можуть збільшити ризик розвитку аритмій.

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

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

Інгібітори АПФ і антагоністи ангіотензину II: можуть спричинити гіперкаліємію, що може зменшити зв'язування дигоксину в тканинах та призвести до більш високих сироваткових рівнів дигоксину. Ці препарати можуть погіршувати функцію нирок та внаслідок порушення ниркової екскреції також призводити до підвищення рівня дигоксину в сироватці крові. Одночасне застосування *каптоприлу* було пов'язано з підвищенням рівня дигоксину в плазмі, але це може бути клінічно значущим тільки у пацієнтів з порушенням функції нирок або тяжкою застійною серцевою недостатністю.

Застосування *телмісартану* також було пов'язано з підвищенням рівня дигоксину в плазмі крові, тому стан пацієнтів, які отримують цю комбінацію, слід контролювати.

Ніякої клінічно значущої взаємодії не було зареєстровано з іншими інгібіторами АПФ (цілазаприл, еналаприл, імідаприл, лізиноприл, моексиприл, периндоприл, квінаприл, раміприл і трандолаприл) або з іншими антагоністами ангіотензину II (кандесартан, епросартан, ірбесартан, лозартан, валсартан), але все ж буде доцільно контролювати ефекти спільного застосування дигоксину з цими препаратами.

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.

Похідні ксантину: препарати кофеїну або теофіліну інколи спричиняють виникнення аритмій.

Аміназин та інші фенотіазинові похідні: дія серцевих глікозидів зменшується.

Антихолінестеразні препарати: посилення брадикардії. За необхідності її можна усунути або послабити введенням атропіну сульфату.

Напрію аденозинотрифосфат: не слід застосовувати одночасно з серцевими глікозидами у великих дозах, оскільки підвищується ризик розвитку побічних реакцій з боку серцево-судинної системи.

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

Кислоти етилендіамінтетраоцтової динапрієвої солі: спостерігається зниження ефективності та токсичності серцевих глікозидів.

Наркотичні аналгетики: комбінація фентанілу та серцевих глікозидів може спричинити артеріальну гіпотензію.

Напроксен: як представник класу НПЗП, може підвищувати концентрацію в плазмі крові серцевих глікозидів, а також можливе загострення серцевої недостатності та зниження функції нирок.

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

Гормони щитовидної залози: при їх застосуванні може знадобитися збільшення дози глікозидів гіпотиреоїдним пацієнтам.

Особливості застосування.

При лікуванні дигоксином хворий має перебувати під контролем лікаря. При тривалій терапії оптимальну індивідуальну дозу препарату зазвичай підбирають впродовж 7-10 днів.

У випадках, коли у попередні два тижні пацієнт приймав інші серцеві глікозиди, рекомендується починати лікування дигоксином з менших доз. У разі необхідності

застосування строфантину останній призначати не раніше ніж через 24 години після відміни дигоксину.

З особливою обережністю слід застосовувати препарат:

- пацієнтам літнього віку – тенденція до зниження функції нирок і низької м'язової маси у людей літнього віку впливає на фармакокінетику дигоксину: більш високі сироваткові рівні дигоксину, подовження періоду напіввиведення, тому існує підвищений ризик розвитку побічних реакцій, кумулятивного ефекту та імовірність передозування;
- ослабленим пацієнтам, пацієнтам із порушенням функції нирок, пацієнтам з імплантованим кардіостимулятором, оскільки у них токсичні ефекти можуть розвинутиися при застосуванні доз, які зазвичай добре переносяться іншими пацієнтами. Порушення функції нирок є найбільш поширеною причиною розвитку глікозидної інтоксикації;
- при супутній фібриляції передсердь та серцевій недостатності;
- пацієнтам із захворюваннями щитовидної залози – при зниженій функції щитовидної залози початкова та підтримуючі дози дигоксину мають бути знижені; при гіпертиреозі існує відносна резистентність до дигоксину, внаслідок чого дози препарату можуть бути збільшені. При проведенні курсу лікування тиреотоксикозу слід знизити дози дигоксину при переведенні тиреотоксикозу у контрольований стан. Зміни функції щитовидної залози можуть вплинути на чутливість до дигоксину незалежно від його концентрації в плазмі крові;
- пацієнтам із синдромом короткої кишки або з синдромом мальабсорбції – внаслідок порушення всмоктування дигоксину можуть знадобитися більш високі дози препарату;
- пацієнтам із тяжкими респіраторними захворюваннями – можлива підвищена чутливість міокарда до глікозидів наперстянки;
- пацієнтам 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 порушенні електролітного балансу необхідна його корекція. Таким хворим слід уникати застосування дигоксину у високих разових дозах.

У пацієнтів, які отримують діуретики та інгібітори АПФ, або тільки діуретики, відміна дигоксину може призводити до клінічного погіршення.

Кардіоверсія постійним струмом (DCCV) є найефективнішим методом лікування тріпотіння передсердь. Ризик провокації небезпечних аритмій при проведенні DCCV значно зростає при глікозидній інтоксикації та є пропорційним величині розряду. Пацієнтам, яким планується проведення кардіоверсії, слід припинити прийом дигоксину за 1-2 дні до процедури, якщо це можливо. Якщо кардіоверсія обов'язкова, а дигоксин уже даний, бажано застосовувати мінімальний ефективний розряд. Проведення DCCV буде недоречним для лікування аритмій, що були спровоковані серцевими глікозидами.

У період лікування дигоксином слід регулярно проводити контроль ЕКГ, функції нирок (концентрація креатиніну сироватки крові), концентрації електролітів (калію, кальцію, магнію)

у сироватці крові.

Оскільки дигоксин уповільнює синоатріальну та атріовентрикулярну 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.

Дигоксин підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка і нормальним синусовим ритмом. Це може бути пов'язано або не пов'язано з поліпшенням гемодинамічного профілю. Проте користь дигоксину для пацієнтів із суправентрикулярними аритміями є найбільш очевидною в стані спокою та менш очевидною при фізичному навантаженні.

Сироваткова концентрація дигоксину може різко зменшуватися в періоди фізичних навантажень внаслідок збільшення його зв'язування в скелетних м'язах без будь-яких пов'язаних з цим змін у клінічній ефективності.

Під час лікування слід обмежити вживання їжі, яка важко перетравлюється, та продуктів, що містять пектини.

Таблетки Дигоксину містять лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

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

Дигоксин проникає у грудне молоко у кількості, що 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.

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат необхідно утримуватися від керування транспортними засобами або іншими механізмами через можливість виникнення побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки ковтати, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю води. Рекомендується застосовувати між прийомами їжі.

Дози препарату встановлює лікар індивідуально.

Дорослим та дітям віком від 10 років для швидкої дигіталізації застосовувати 0,5-1 мг (2-4 таблетки), а потім – кожні 6 годин по 0,25-0,75 мг протягом 2-3 діб. Після досягнення терапевтичного ефекту застосовувати у підтримуючих дозах 0,125*-0,5 мг за 1-2 прийоми на добу.

Для повільної дигіталізації лікування одразу починати з підтримуючих доз 0,125*-0,5 мг на добу за 1-2 прийоми. Насичення настає приблизно через 1 тиждень після початку терапії. Максимальна добова доза для дорослих становить 1,5 мг (6 таблеток).

Дітям віком від 2 років для швидкої дигіталізації Дигоксин застосовувати з розрахунку 0,03-0,06 мг/кг маси тіла на добу. Для повільної дигіталізації застосовувати у дозі, яка становить $\frac{1}{4}$ дози для швидкого насичення.

Максимальна добова доза насичення – 0,75-1,5 мг, максимальна добова підтримуюча доза – 0,125*-0,5 мг.

Дітям доза насичення має бути введена за кілька прийомів: приблизно половина загальної дози дається як перша доза і далі – частки сумарної дози з інтервалом 4-8 годин з оцінкою клінічної відповіді перед кожною наступною дозою. Якщо клінічна відповідь пацієнта вимагає зміни попередньо розрахованої дози насичення, то підтримуюча доза розраховується, виходячи з фактично отриманої дози насичення.

* При необхідності застосування дигоксину в дозі 0,125 мг слід застосовувати препарат з можливістю такого дозування.

Пацієнтам з порушеннями функції нирок дози дигоксину необхідно знизити, оскільки основним шляхом виведення є нирки.

Пацієнтам літнього віку, з огляду на вікове зниження функції нирок і низьку м'язову масу, необхідно особливо ретельно підбирати дози, щоб запобігти розвитку токсичних реакцій та передозування.

Діти.

Препарат у даній лікарській формі застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми глікозидної інтоксикації частіше виникають при сироватковій концентрації дигоксину вище 2,0 нг/мл (2,56 нмоль/л), хоча існує значна міжіндивідуальна варіативність. Однак при вирішенні питання про передозування дигоксином враховують не тільки підвищений рівень дигоксину в сироватці крові. Важливими факторами також є клінічний стан пацієнта, сироваткові рівні електролітів, функція щитовидної залози.

Передозування дигоксину при прийомі дози від 10 мг до 15 мг дорослими без серцево-судинних захворювань та від 6 мг до 10 мг дітьми віком від 1 року до 3 років без серцево-судинних захворювань призводило до летального наслідку у половини пацієнтів.

Передозування розвивається поступово, впродовж кількох годин. Серцеві прояви є найбільш частими і серйозними ознаками як гострої, так і хронічної токсичності. Пік серцевих ефектів зазвичай розвивається від 3 до 6 годин після передозування і може тривати впродовж наступних 24 годин або довше. Токсичність дигоксину може призвести до практично будь-якого типу аритмій.

Шлунково-кишкові симптоми дуже поширені при гострій та хронічній інтоксикації та передують серцевим проявам приблизно у половини пацієнтів (за літературними даними).

Неврологічні та візуальні прояви також характерні для гострої і хронічної інтоксикації.

При хронічній токсичності можуть переважати такі неспецифічні екстракардіальні симптоми, як загальне нездужання і слабкість.

Симптоми: серцево-судинна система – аритмії, у тому числі брадикардія, атріовентрикулярна блокада, шлуночкові тахікардії або екстрасистолія, фібриляція шлуночків;

травний тракт – анорексія, нудота, блювання, діарея;

центрально нервова система та органи 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, колестиполу або колестираміну. 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 в межах 4-5,5 ммоль/л). Засоби, що містять калій, протипоказані при порушенні передсердно-шлуночкової провідності. При вираженій брадикардії призначати розчин атропіну сульфату. Показана оксигенотерапія. Як дезінтоксикаційний засіб призначають також унітіол, етилендіамінтетраацетат. Терапія симптоматична.

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

При передозуванні дигоксину, яке загрожує життю, показане введення через мембранний фільтр фрагментів овечих антитіл, які зв'язують дигоксин (*Digoxin immune Fab, Digitalis-Antidote VM*); 40 мг антидоту зв'язують приблизно 0,6 мг дигоксину.

При передозуванні дигоксину діаліз та обмінне переливання крові малоефективні.

Побічні реакції.

Система крові та лімфатична система: еозинофілія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, гіперемію, висип, у т.ч. еритематозний, папульозний, макулопапульозний, везикульозний; кропив'янку, набряк Квінке.

Ендокринна система: дигоксин має естрогенну активність, тому можлива гінекомастія у чоловіків при тривалому застосуванні.

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

Нервова система: головний біль, невралгія, підвищена втомлюваність, слабкість, запаморочення, сонливість, погані сновидіння, неспокій, нервозність, збудження, апатія.

Органи зору: нечіткість зору, світлобоязнь, ефект ореолу, порушення зорового сприйняття (сприйняття навколишніх предметів у жовтому, рідше – в зеленому, червоному, синьому, коричневому або білому кольорі).

Серцево-судинна система: порушення ритму та провідності (синусова брадикардія, синоатріальна блокада, монофокальна або мультифокальна екстрасистолія (особливо бігемінія, тригемінія), подовження інтервалу PR, депресія сегмента ST, AV-блокада, пароксизмальна передсердна тахікардія, фібриляція шлуночків, шлуночкові аритмії), виникнення або посилення серцевої недостатності. Ці порушення можуть бути ранніми ознаками надмірних доз дигоксину.

Травний тракт: анорексія, нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея, особливо у пацієнтів літнього віку; повідомлялося про порушення вісцерального кровообігу, ішемію та некроз кишечника.

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ДИГОКСИН

(Digoxin)

Состав:

действующее вещество: дигоксин;

1 таблетка содержит дигоксина (в пересчете на 100 % вещество) 0,25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы белого цвета с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа. Кардиологические препараты. Сердечные гликозиды. Гликозиды наперстянки. Дигоксин. **Код АТХ** C01A A05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Дигоксин – сердечный гликозид средней продолжительности действия, получаемый из листьев наперстянки шерстистой. Оказывает положительное инотропное действие, увеличивает систолический и ударный объемы сердца, удлиняет эффективный рефрактерный период, замедляет АВ-проводимость и урежает частоту сердечных сокращений. Применение Дигоксина при хронической сердечной недостаточности приводит к повышению эффективности сердечных сокращений. Дигоксин также оказывает умеренный диуретический эффект.

Фармакокинетика.

Препарат быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Терапевтическая концентрация дигоксина в крови достигается через 1 час, максимальная концентрация – через 1,5 часа после приема. Начало действия наступает через 30 минут-2 часа после приема. Одновременный прием с пищей снижает скорость, но не степень абсорбции.

Незначительное количество биотрансформируется в печени. В незначительном количестве проникает через плаценту и в грудное молоко.

Период полувыведения составляет в среднем 58 часов и зависит от возраста и состояния здоровья пациента (у людей молодого возраста – 36 часов, пожилого – 68 часов), значительно удлиняется при почечной недостаточности. При анурии период полувыведения увеличивается до нескольких суток. 50-70 % препарата выводится из организма с мочой в неизмененном виде.

Клинические характеристики.

Показания.

- Застойная сердечная недостаточность;
- мерцание и трепетание предсердий (для регуляции частоты сердечных сокращений);
- суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к дигоксину, к другим сердечным гликозидам или к любому компоненту препарата;
- интоксикация препаратами наперстянки, применявшимися ранее;
- аритмии, вызванные гликозидной интоксикацией, в анамнезе;
- выраженная синусовая брадикардия, AV-блокада II-III степени, синдром Адамса-Стокса-Морганьи;
- синдром каротидного синуса;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- суправентрикулярные аритмии, ассоциированные с дополнительными атриовентрикулярными путями проводимости, в т.ч. синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- желудочковая пароксизмальная тахикардия/фибрилляция желудочков;
- аневризма грудного отдела аорты;
- гипертрофический субаортальный стеноз;
- изолированный митральный стеноз;
- эндокардит, миокардит, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, констриктивный перикардит, тампонада сердца;
- гиперкальциемия, гипокалиемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Дигоксин является субстратом для Р-гликопротеина. Препараты, индуцирующие или ингибирующие Р-гликопротеин, влияют на фармакокинетику дигоксина (на уровень абсорбции в пищеварительном тракте, почечный клиренс), изменяя его концентрацию в крови.

Фармакокинетические взаимодействия

Препараты, повышающие концентрацию в крови дигоксина > 50 %

Амиодарон, дронедаарон, флекаинид, дизопирамид, пропafenон, хинидин, хинин, каптоприл, празозин, нитрендипин, ранолазин, ритонавир, верапамил, фелодипин, тиопамил – дозу дигоксина следует снижать при их одновременном применении на 30-50 %, продолжая мониторинг уровня дигоксина в плазме крови.

Препараты, повышающие концентрацию в крови дигоксина < 50 %

Карведилол, дилтиазем, нифедипин, никардипин, лерканидипин, рабепразол, телмисартан – следует измерить сывороточные концентрации дигоксина перед применением сопутствующей терапии. Уменьшить дозу дигоксина примерно на 15-30 % и продолжить мониторинг.

Препараты, повышающие концентрацию в крови дигоксина (величина не выяснена)

Алпразолам, диазепам, аторвастатин, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, телитромицин, гентамицин, хлорохин, гидроксихлорохин, триметоприм, циклоспорин, диклофенак, индометацин, аспирин, ибупрофен, дифеноксилат, эпопростенол, эзомепразол, итраконазол, кетоконазол, лансопразол, метформин, омепразол, пропантелин, нефазодон, тразодон, топирамат, спиронолактон, тетрациклин – измерение сывороточных концентраций дигоксина перед применением сопутствующих препаратов. В случае необходимости снизить дозу дигоксина и продолжить мониторинг.

Лоперамид: увеличение абсорбции дигоксина вследствие снижения перистальтики кишечника.

Препараты, снижающие концентрацию в крови дигоксина

Акарбоза, адреналин (эпинефрин), активированный уголь, антациды, некоторые цитостатики, холестирамин, колестипол, эксенатид, каолин-пектин, некоторые слабительные, нитропруссид, гидралазин, метоклопрамид, миглитол, неомицин, пеницилламин, карбимазол, рифампицин, сальбутамол, сукральфат, сульфасалазин, фенитоин, барбитураты, фенилбутазон, пища с высоким содержанием отрубей, препараты зверобоя – измерение сывороточных концентраций дигоксина перед применением сопутствующих препаратов. Увеличить дозу дигоксина в случае необходимости на 20-40 % и продолжить мониторинг.

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики (в т.ч. ацетазоламид, петлевые и тиазидные диуретики, калийсберегающие диуретики): гипокалиемия, гипوماгнемия, гиперкальциемия, вызванные диуретиками, могут повысить кардиотоксичность дигоксина и риск развития аритмий. Также диуретики могут иметь незначительное влияние на снижение почечной канальцевой секреции дигоксина, вызывая повышение его уровня в плазме крови. При потребности следует назначать препараты калия, корректировать электролитный дисбаланс. Можно периодически назначать *калийсберегающие диуретики* (спиронолактон, триамтерен), устраняющие гипокалиемию и аритмию. Однако при этом может развиваться гипонатриемия. При одновременном применении диуретических средств с сердечными гликозидами следует придерживаться оптимального дозирования.

Препараты калия. Под влиянием препаратов калия нежелательные эффекты сердечных гликозидов уменьшаются.

Кортикостероиды, препараты кортикотропина, карбеноксолон вызывают потерю калия, задержку натрия и жидкости в организме. Как следствие, повышается токсичность дигоксина, риск развития аритмий и сердечной недостаточности. Состояние пациентов, принимающих длительные курсы кортикостероидов, следует тщательно

контролировать.

Амфотерицин, соли лития: гипокалиемия, вызванная этими препаратами, может повысить кардиотоксичность дигоксина и риск развития аритмий.

Препараты кальция, особенно при быстром внутривенном введении, могут привести к серьезной аритмии у дигитализированных пациентов. Внутривенные препараты кальция усиливают токсичность гликозидов, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Витамин D и его аналоги (например, эргокальциферол), *терипаратид* могут повысить токсичность дигоксина в связи с повышением концентрации кальция в плазме крови.

Дофетилид: повышается риск аритмии типа «torsades de pointes».

Морацизин: возможны дополнительные эффекты на сердечную проводимость, значительное удлинение интервала QT, что может привести к AV-блокаде.

Адреномиметические средства: адреналин (эпинефрин), норадреналин, допамин, селективные агонисты β_2 -рецепторов (включая сальбутамол), трициклические антидепрессанты, резерпин могут увеличить риск развития аритмий.

Миорелаксанты (эдрофоний, суксаметоний, панкуроний, тизанидин): возможно усиление артериальной гипотензии, чрезмерная брадикардия и атриовентрикулярная блокада из-за быстрого выведения калия из клеток миокарда. Одновременного применения следует избегать.

Бета-адреноблокаторы, в т.ч. соталол, и блокаторы кальциевых каналов: повышается риск проаритмических событий, аддитивное влияние на проводимость AV-узла может привести к брадикардии и полной блокады сердца.

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II: могут вызвать гиперкалиемию, что может уменьшить связывание дигоксина в тканях и привести к более высоким сывороточным уровням дигоксина. Эти препараты могут ухудшать функцию почек и вследствие нарушения почечной экскреции также приводить к повышению уровня дигоксина в сыворотке крови.

Одновременное применение *каптоприла* было связано с повышением уровня дигоксина в плазме, но это может быть клинически значимым только у пациентов с нарушением функции почек или тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

Применение *телмисартана* также было связано с повышением уровня дигоксина в плазме крови, поэтому состояние пациентов, получающих эту комбинацию, следует контролировать.

Никакого клинически значимого взаимодействия не было зарегистрировано с *другими ингибиторами АПФ* (цилазаприл, эналаприл, имдаприл, лизиноприл, моэксиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл и трандолаприл) или с *другими антагонистами ангиотензина II* (кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, валсартан), но все же будет целесообразно контролировать эффекты совместного применения дигоксина с этими препаратами.

Фенитоин: внутривенное введение фенитоина не следует применять для лечения дигоксин-

индуцированной аритмии из-за риска остановки сердца.

Колхицин: возможно повышение риска развития миопатии.

Мефлохин: возможно повышение риска развития брадикардии.

Производные ксантина: препараты кофеина или теофиллина иногда способствуют возникновению аритмий.

Аминазин и другие фенотиазиновые производные: действие сердечных гликозидов уменьшается.

Антихолинэстеразные препараты: усиление брадикардии. При необходимости ее можно устранить или ослабить введением атропина сульфата.

Натрия аденозинотрифосфат: не следует применять одновременно с сердечными гликозидами в больших дозах, поскольку повышается риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эторикоксиб, кетопрофен, мелоксикам, пироксикам и рофекоксиб не повышают уровень дигоксина в плазме крови.

Кислоты этилендиаминтетрауксусной динатриевой соли: наблюдается снижение эффективности и токсичности сердечных гликозидов.

Наркотические анальгетики: комбинация фентанила и сердечных гликозидов может вызвать артериальную гипотензию.

Напроксен: как представитель класса НПВП, может повышать концентрацию в плазме крови сердечных гликозидов, а также возможно обострение сердечной недостаточности и снижение функции почек.

Парацетамол: клиническое значение этого взаимодействия изучено недостаточно, но есть данные об уменьшении выделения почками сердечных гликозидов под влиянием парацетамола.

Гормоны щитовидной железы: при их применении может потребоваться увеличение дозы гликозидов гипотиреотидным пациентам.

Особенности применения.

При лечении дигоксином больной должен находиться под контролем врача. При длительной терапии оптимальную индивидуальную дозу препарата обычно подбирают в течение 7-10 дней.

В случаях, когда в предыдущие две недели пациент принимал другие сердечные гликозиды, рекомендуется начинать лечение дигоксином с меньших доз. В случае необходимости применения строфантина последний назначать не ранее чем через 24 часа после отмены дигоксина.

С особой осторожностью следует применять препарат:

- пациентам пожилого возраста – тенденция к снижению функции почек и низкой мышечной массы у пожилых людей влияет на фармакокинетику дигоксина: более высокие сывороточные уровни дигоксина, удлинение периода полувыведения, поэтому существует повышенный риск развития побочных реакций, кумулятивного эффекта и вероятность передозировки;
- ослабленным пациентам, пациентам с нарушением функции почек, пациентам с имплантированным кардиостимулятором, так как у них токсические эффекты могут проявляться при применении доз, которые обычно хорошо переносятся другими пациентами. Нарушение функции почек является наиболее распространенной причиной развития гликозидной интоксикации;
- при сопутствующей фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности;
- пациентам с заболеваниями щитовидной железы – при сниженной функции щитовидной железы начальная и поддерживающие дозы дигоксина должны быть снижены; при гипертиреозе существует относительная резистентность к дигоксину, вследствие чего дозы препарата могут быть увеличены. При проведении курса лечения тиреотоксикоза следует снизить дозы дигоксина при переводе тиреотоксикоза в контролируемое состояние. Изменения функции щитовидной железы могут повлиять на чувствительность к дигоксину независимо от его концентрации в плазме крови;
- пациентам с синдромом короткой кишки или синдромом мальабсорбции – вследствие нарушения всасывания дигоксина могут потребоваться более высокие дозы препарата;
- пациентам с тяжелыми респираторными заболеваниями – возможна повышенная чувствительность миокарда к гликозидам наперстянки;
- пациентам с поражениями сердечно-сосудистой системы при болезни бери-бери – возможна неадекватная реакция на дигоксин, если одновременно не лечить основной дефицит тиамина;
- при гипокалиемии, гипомagneмией, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, гипоксии, «легочном» сердце – повышается риск возникновения дигиталисной интоксикации, аритмий. При нарушении электролитного баланса необходима его коррекция. Таким больным следует избегать применения дигоксина в высоких разовых дозах.

У пациентов, получающих диуретики и ингибиторы АПФ, или только диуретики, отмена дигоксина может приводить к клиническому ухудшению.

Кардиоверсия постоянным током (DCCV) является самым эффективным методом лечения трепетания предсердий. Риск провокации опасных аритмий при проведении DCCV значительно возрастает при гликозидной интоксикации и является пропорциональным величине разряда.

Пациентам, которым планируется проведение кардиоверсии, следует прекратить прием дигоксина за 1-2 дня до процедуры, если это возможно. Если кардиоверсия обязательна, а дигоксин уже дан, желательно применять минимальный эффективный разряд. Проведение DCCV будет неуместным для лечения аритмий, которые были спровоцированы сердечными гликозидами.

В период лечения дигоксином следует регулярно проводить контроль ЭКГ, функции почек (концентрация креатинина сыворотки крови), концентрации электролитов (калия, кальция, магния) в сыворотке крови.

Поскольку дигоксин замедляет синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость, применение терапевтических доз дигоксина может вызвать удлинение интервала PR и депрессию сегмента ST на электрокардиограмме.

Прием дигоксина может привести к ложноположительным ST-T изменениям на ЭКГ во время нагрузочных тестов. Эти электрофизиологические эффекты отражают ожидаемый эффект препарата и не свидетельствуют о его токсичности.

Дигоксин повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и нормальным синусовым ритмом. Это может быть связано или не связано с улучшением гемодинамического профиля. Однако польза дигоксина для пациентов с суправентрикулярными аритмиями является наиболее очевидной в состоянии покоя и менее очевидной при физической нагрузке.

Сывороточная концентрация дигоксина может резко уменьшаться в периоды физических нагрузок вследствие увеличения его связывания в скелетных мышцах без каких-либо связанных с этим изменений в клинической эффективности.

Во время лечения следует ограничить употребление трудноперевариваемой пищи и продуктов, содержащих пектины.

Таблетки Дигоксина содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Информация о возможности тератогенного действия дигоксина отсутствует. Следует учитывать, что дигоксин проникает через плаценту и его клиренс в период беременности удлиняется. В период беременности препарат можно применять под контролем врача только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает какой-либо потенциальный риск для плода.

Дигоксин проникает в грудное молоко в количествах, не влияющих отрицательно на ребенка (концентрация дигоксина в грудном молоке составляет 0,6-0,9 % от концентрации в плазме крови матери). При применении дигоксина женщинам, кормящим грудью, следует контролировать частоту сердечных сокращений у ребенка.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

До выяснения индивидуальной реакции на препарат необходимо воздержаться от управления транспортными средствами или другими механизмами из-за возможности возникновения побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения.

Способ применения и дозы.

Таблетки глотать, не разжевывая, запивать достаточным количеством воды. Рекомендуется применять между приемами пищи.

Дозы препарата устанавливает врач индивидуально.

Взрослым и детям старше 10 лет для быстрой дигитализации применять 0,5-1 мг (2-4 таблетки), затем – каждые 6 часов по 0,25-0,75 мг в течение 2-3 суток. После достижения терапевтического эффекта применять в поддерживающих дозах 0,125*-0,5 мг в 1-2 приема в сутки.

Для медленной дигитализации лечение сразу начинать с поддерживающих доз 0,125*-0,5 мг в сутки за 1-2 приема. Насыщение наступает приблизительно через 1 неделю после начала терапии. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,5 мг (6 таблеток).

Детям старше 2 лет для быстрой дигитализации Дигоксин применять из расчета 0,03-0,06 мг/кг массы тела в сутки. Для медленной дигитализации применять в дозе, составляющей $\frac{1}{4}$ дозы для быстрого насыщения.

Максимальная суточная доза насыщения – 0,75-1,5 мг, максимальная суточная поддерживающая доза – 0,125*-0,5 мг.

Детям доза насыщения должна быть введена в несколько приемов: примерно половина общей дозы дается как первая доза и далее – доли суммарной дозы с интервалом 4-8 часов с оценкой клинического ответа перед каждой следующей дозой. Если клинический ответ пациента требует изменения предварительно рассчитанной дозы насыщения, то поддерживающая доза рассчитывается, исходя из фактически полученной дозы насыщения.

* При необходимости применения дигоксина в дозе 0,125 мг следует применять препарат с возможностью такого дозирования.

Пациентам с нарушениями функции почек дозы дигоксина необходимо снизить, поскольку основным путем выведения являются почки.

Пациентам пожилого возраста, учитывая возрастное снижение функции почек и низкую мышечную массу, необходимо особенно тщательно подбирать дозы, чтобы предотвратить развитие токсических реакций и передозировки.

Дети.

Препарат в данной лекарственной форме применять детям старше 2 лет.

Передозировка.

Симптомы гликозидной интоксикации чаще возникают при сывороточной концентрации дигоксина выше 2,0 нг/мл (2,56 нмоль/л), хотя существует значительная межиндивидуальная вариативность. Однако при решении вопроса о передозировке дигоксином учитывают не только повышенный уровень дигоксина в сыворотке крови. Важными факторами также являются клиническое состояние пациента, сывороточные уровни электролитов, функция щитовидной железы.

Передозировка дигоксина при приеме дозы от 10 мг до 15 мг взрослыми без сердечно-сосудистых заболеваний и от 6 мг до 10 мг детьми в возрасте от 1 года до 3 лет без сердечно-сосудистых заболеваний приводило к летальному исходу у половины пациентов.

Передозировка развивается постепенно, в течение нескольких часов. Сердечные проявления являются наиболее частыми и серьезными признаками как острой, так и хронической токсичности. Пик сердечных эффектов обычно развивается от 3 до 6 часов после передозировки и может длиться в течение следующих 24 часов или дольше. Токсичность дигоксина может привести к практически любому типу аритмий.

Желудочно-кишечные симптомы очень распространены при острой и хронической интоксикации и предшествуют сердечным проявлениям примерно у половины пациентов (по литературным данным).

Неврологические и визуальные проявления также характерны для острой и хронической интоксикации.

При хронической токсичности могут преобладать такие неспецифические экстракардиальные симптомы, как общее недомогание и слабость.

Симптомы: сердечно-сосудистая система – аритмии, в том числе брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковые тахикардии или экстрасистолия, фибрилляция желудочков;

пищеварительный тракт – анорексия, тошнота, рвота, диарея;

центральная нервная система и органы чувств – головная боль, повышенная утомляемость, головокружение, редко – нарушение восприятия цветов, снижение остроты зрения, скотома, макро- и микропсия, очень редко – спутанность сознания, синкопальные состояния.

Самыми опасными симптомами являются нарушения ритма в связи с риском летального исхода при развитии желудочковых аритмий или сердечной блокады с асистолией.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, колестиопола или колестирамина. При возникновении аритмии внутривенно капельно вводить 2-2,4 г калия хлорида с 10 ЕД инсулина в 500 мл 5 % раствора глюкозы (введение прекращать при концентрации калия в сыворотке крови в пределах 4-5,5 ммоль/л). Средства, содержащие калий, противопоказаны при нарушении предсердно-желудочковой проводимости. При выраженной брадикардии назначать раствор атропина сульфата. Показана оксигенотерапия. Как дезинтоксикационное средство назначают также унитиол, этилендиаминтетраацетат. Терапия симптоматическая.

При гипокалиемии в случае отсутствия полной блокады сердца следует вводить препараты калия. При полной блокаде сердца проводить электрокардиостимуляцию. При аритмиях применять лидокаин, прокаинамид, фенитоин, пропранолол.

При угрожающей жизни передозировке дигоксина показано введение через мембранный фильтр фрагментов овечьих антител, связывающих дигоксин (*Digoxin immune Fab*, *Digitalis-Antidote* BM); 40 мг антидота связывают примерно 0,6 мг дигоксина.

При передозировке дигоксина диализ и обменное переливание крови малоэффективны.

Побочные реакции.

Система крови и лимфатическая система: эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности, включая зуд, гиперемию, сыпь, в т.ч. эритематозную, папулезную, макулопапулезную, везикулезную; крапивницу, отек Квинке.

Эндокринная система: дигоксин имеет эстрогенную активность, поэтому возможна гинекомастия у мужчин при длительном применении.

Психические нарушения: дезориентация, спутанность сознания, амнезия, депрессия, возможны острый психоз, бред, зрительные и слуховые галлюцинации, особенно у пациентов пожилого возраста, сообщалось о случаях судорог.

Нервная система: головная боль, невралгия, повышенная утомляемость, слабость, головокружение, сонливость, плохие сновидения, беспокойство, нервозность, возбуждение, апатия.

Органы зрения: нечеткость зрения, светобоязнь, эффект ореола, нарушение зрительного восприятия (восприятие окружающих предметов в желтом, реже в зеленом, красном, синем, коричневом или белом цвете).

Сердечно-сосудистая система: нарушения ритма и проводимости (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, монофокальная или мультифокальная экстрасистолия (особенно бигеминия, тригеминия), удлинение интервала PR, депрессия сегмента ST, AV-блокада, пароксизмальная предсердная тахикардия, фибрилляция желудочков, желудочковые аритмии), возникновение или усиление

сердечной недостаточности. Эти нарушения могут быть ранними признаками чрезмерных доз дигоксина.

Пищеварительный тракт: анорексия, тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея, особенно у пациентов пожилого возраста; сообщалось о нарушении висцерального кровообращения, ишемии и некрозе кишечника.

Побочные реакции дигоксина являются дозозависимыми и обычно развиваются при дозах, превышающих те, которые необходимы для достижения терапевтического эффекта. Дозы препарата следует тщательно подбирать и корректировать в зависимости от клинического состояния пациента.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 20 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.