

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DIGOXIN-SANDOZ® 0,5mg/2mL i.v. enjeksiyon için solüsyon içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

1 steril ampul (2 ml) 0.50 mg digoksin içerir.

Yardımcı maddeler:

DIGOXIN-SANDOZ i.v. enjeksiyon için solüsyon içeren ampul, her dozda 126.200 mg etanol içermektedir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril ampul

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Her yaştaki hastada, özellikle supraventriküler fibrilasyonun veya flater'in ve artmış kalp atım hızının birlikte bulunduğu tüm form ve safhalardaki akut veya kronik kalp yetmezliği durumlarında, paroksizmal supraventriküler taşikardide endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji: Bütün kardiyak glikozidler gibi dozaj her hastanın ihtiyacına göre dikkatle ayarlanmalıdır.

Yetişkinlerde:

Uygulama sıklığı ve süresi:

- Hızlı dijitalizasyon (24-36 saat) acil durumda

İntravenöz olarak:

0.5-1.0 mg (2-4 ml) yavaş i.v. enjeksiyonu takiben 4-6 saatlik aralarla 0.25-0.5 mg'lık (1-2 ml) dozlar.

Total ortalama doz:

1.0-1.5 mg (4-6 ml) i.v.

Uygulama şekli:

İntravenöz (I.V.) enjeksiyonlar yavaş olarak 5-10 dakikada uygulanmalıdır. DIGOXIN-SANDOZ aç veya tok karna uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Dozlar başlangıçta böbrek fonksiyonuna göre kişiye özel olarak belirlenmeli ve yanıt ve plazma konsantrasyonlarına göre modifiye edilmelidir (Bkz., Bölüm 4.4. ve Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu görülen hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz., Bölüm 5).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik (10 yaş üzerinde):

- Yetişkinlerle aynı.

Pediyatrik (10 yaş altında):

- Hızlı dijitalizasyon (24-36 saat) acil durumda:

İntravenöz olarak:

Prematürel ve 2 haftadan küçük süt çocukları : 0.02-0.04 mg/kg

2 hafta - 2 yaş arası: 0.03-0.05 mg/kg

2 yaş üstündekiler : 0.02-0.04 mg/kg

Dijitalizasyon dozunun 1/4'ü başlangıçta uygulanmalı, takiben 8-12 saatlik aralarla aynı miktarlar uygulanmalıdır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üzeri):

Dozlar başlangıçta böbrek fonksiyonuna göre kişiye özel olarak belirlenmeli ve yanıt ve plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak modifiye edilmelidir (Bkz., Bölüm 4.4. ve Bölüm 5).

DİKKAT: Son bir hafta içinde digoksin almış bulunan hastalar ile son iki hafta içinde daha yavaş elimine edilen kardiyak glikozid (dijitoksin gibi) almış bulunan hastalarda total dijitalizasyon dozu azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Digoksin, diğer kardiyak glikozidler veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Şüpheli *Digitalis* zehirlenmesi.
- İkinci veya üçüncü derece AV bloğu, sinüs düğümü disfonksiyonu (pacemaker terapisi almakta olan hastalar hariç).
- Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon.
- Şüpheli veya gerçek aksesuar atriyoventriküler yollar (örn., Wolff-Parkinson-White sendromu).
- Hipokalemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi.
- Hipoksi.
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati.
- Eşzamanlı intravenöz kalsiyum tuzu uygulaması (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DIGOXIN-SANDOZ ile tedavi süresince doz aşımına bağlı olası istenmeyen etkileri önlemek için hasta düzenli olarak kontrol edilmeli ve pozoloji daima kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır.

Digoksin toksisitesi yaygındır ve yükselmiş plazma konsantrasyonlarından veya digoksine duyarlılıkta bir artıştan kaynaklanabilir.

Hipokalemik hastalar mutad dozlarda dahi dijital entoksikasyonuna girebilirler. Böyle bir durum varsa digoksin tedavisine geçilmeden önce düzeltilmelidir.

Kronik kor-pulmonale, koroner yetmezlik, elektrolit dengesizliği, renal bozukluk hallerinde doz azaltılmalıdır. Yaşlı hastalarda yukarıdaki bozukluklardan bir veya daha fazlası bulunabileceği ihtimali göz önüne alınarak daha düşük dozlar kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda farmakokinetik değişebileceği için dozaj ayarlamaları digoksin serum düzeyleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (Bkz., Bölüm 4 ve Bölüm 5). Eğer bu mümkün değilse aşağıdaki tavsiyeler yardımcı olabilir:

Genel olarak doz, yaklaşık olarak kreatinin klerensi yüzdesindeki azalma miktarı kadar azaltılmalıdır. Eğer kreatinin klerensi belirlenmemişse, erkeklerde saptanan serum kreatinin konsantrasyonuna (scr) (140-yaş)/scr formülü uygulanır. Kadınlarda sonuç 0.85 ile çarpılmalıdır.

Şiddetli böbrek bozukluğu durumunda digoksin serum düzeyleri, en azından tedavinin başlangıcında, iki haftalık aralıklarla ölçülmelidir. Bu hastalarda böbrek yetmezliğine rağmen, serum kreatinin düzeyi azalmış kas kütlelerine ve düşük kreatinin üretimine bağlı olarak normal olabilir.

Etki biçiminin tam kalp bloğunu indükleyebilme olasılığı nedeniyle, digoksin parsiyel kalp bloğunda dikkatli kullanılmalıdır. Akut miyokarditte (romatoid kardit gibi), akut miyokard infarktüsünde, ilerlemiş kalp yetmezliğinde ve şiddetli akciğer hastalığında da miyokard duyarlılığının artmasına bağlı olarak dikkatli olunması gerekmektedir. Digoksin kardiyoversiyon uygulanan hastalarda aritmilerin oluşumunu da arttırabilir ve eğer mümkünse bu tip prosedürlerden 1 ila 2 gün önce kesilmelidir. Eğer kardiyoversiyon esas ise ve digoksin verilmiş durumda ise, düşük enerjili şoklar kullanılmalıdır.

Tiroid disfonksiyonu gibi elektrolit dengesizlikleri de digoksine duyarlılığı etkileyebilir. Digoksinin etkileri hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipoksi (bkz. Bölüm 4.3) ve hipotiroidizm ile artmaktadır. Hipertiroidizm ve hipokalsemide digoksinin etkilerine karşı direnç ortaya çıkabilir.

Son 2-3 hafta içinde digoksin veya başka kardiyak glikozidler almış olan hastalara digoksin dikkatlice ve mümkün ise azaltılmış dozajda verilmelidir.

DIGOXIN-SANDOZ ampul, her dozda 829.440 mg propilen glikol içermektedir, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

DIGOXIN-SANDOZ ampul, her dozda 126.200 mg etanol içermektedir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşimler renal atılım, dokuya bağlanma, dağılım, barsak emilim kapasitesi ve digoksin duyarlılığı üzerine etkilerden kaynaklanabilir. Bir önlem olarak, başka ilave tedavinin uygulandığı her durumda bir etkileşim olasılığı değerlendirilmelidir. Şüphe olması halinde, serumdaki digoksin düzeyleri test edilmelidir.

Dikkate alınması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Digoksinin farmakolojik etkilerinin ve/veya toksisitenin artması

- Kalsiyum (i.v. yolla enjekte edilmemelidir): glikozid toksisitesini artırır.
- Elektrolit homeostazını etkileyen tıbbi ürünler, örn., diüretikler, laksatifler (kötüye kullanım), benzilpenisilin, amfoterisin B, karbenoksolon, kortikosteroidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), salisilatlar, lityum tuzları: ilaç tarafından indüklenen hipokalemi ve hipomagnezemi ile glikozid toksisitesini artırır.
- Kalsiyum kanal blokerleri (örn., verapamil, felodipin, tiapamil), kaptopril, spironolakton, itrakonazol, kinin, atropin, antiaritmik ajanlar (kinidin, amiodaron, flekainid, propafenon), indometazin, alprazolam, prazosin, propantelin, antibiyotikler (örn., makrolid antibiyotikleri [klaritromisin, eritromisin ve azitromisin], tetrasiklinler, gentamisin, trimetoprim), atorvastatin, siklosporin, konivaptan, ritonavir ve sakonavir: digoksinin serum düzeylerini yükseltirler.
- Beta-blokerler atriyoventriküler iletim süresini uzatıp, bradikardik etkileri güçlendirirler.
- Digoksin kullanan hastalar süksametonyum ile kötüleşen hiperkalemiye daha duyarlıdır. Süksametonyum klorür, rezerpin, trisiklik antidepresanlar, sempatomimetikler, fosfodiesteraz inhibitörleri (örn., teofilin): aritmi riskini artırır.
- Difenoksilat: bağırsak hareketini azaltarak digoksin emilimini artırır.

Digoksinin farmakolojik etkisinin zayıflaması

- Potasyum düzeylerini arttıran tıbbi ürünler (spironolakton, potasyum kanrenoat, amilorid, triamteren, potasyum tuzları): digoksinin pozitif inotropik etkisini azaltır ve aritmi riskini artırır.
- Aktif kömür, kolestiramin, kolestipol, antasidler, kaolin pektin, bazı yığın oluşturuçu laksatifler, sükralfat: bağlanarak glikozid emilimini azaltırlar ve enterohepatik geri dolaşımı engellerler – bu nedenle digoksin 2 saat önceden alınmalıdır.
- Neomisin, 4-aminosalisilik asit (PAS), rifampisin, sitostatik ilaçlar, sülfasalazin, metoklopramid, adrenalın, salbutamol, fenitoin, penisilamin, St. John otu (Hypericum perforatum), akarboz: digoksinin serum düzeylerini düşürürler.

Dikkate alınması gereken öngörülen etkileşimler:

- Digoksin bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Dolayısıyla, P-glikoprotein inhibitörleri emilimi artırarak ve/veya renal klerensi azaltarak digoksinin serum düzeylerini yükseltebilirler.
- Loperamid digoksinin emilimini artırabilir. Bu azalmış intestinal hareket ve loperamid ile P-gp fonksiyonunun değiştirilmesinden kaynaklanabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için özel öneriler bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda digoksin kullanımına ilişkin kısıtlı ya da az miktarda veri bulunmaktadır. Gebelik sırasında insanlarda kullanılabileceği gibi yüzlerce kez daha yüksek dozlarda kardiyak glikozidlerle tedavi edilen sıçanların veya tavşanların yavruları arasında malformasyon sıklığında hiçbir artış gözlenmemiştir (Bkz., Bölüm 5.3). Fetüs/anne için risk bilinmemektedir. DIGOKSİN-SANDOZ gebe kadınlara sadece, beklenen faydalar potansiyel risklere ağır bastığında verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Digoksin anne sütü ile atılmaktadır. Bugüne kadar bebek üzerine herhangi bir advers etkiye ilişkin hiçbir rapor sunulmamıştır çünkü alınan miktar çok düşüktür (idame dozunun yaklaşık 1/1000'i). Digoksin klinik olarak endike ise emzirme sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

İnsanlarda digoksinin fertilité üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DIGOKSİN-SANDOZ MSS semptomlarına ve göz bozukluklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8), dolayısıyla hastanın reaksiyonlarını bozabilir. Bu nedenle, hastalar olası Merkezi Sinir Sistemi (MSS) semptomları ve görme bozukluğu hakkında bilgilendirilmelidirler. Eğer bu tip semptomlar meydana gelirse, hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, Digoksin ile pazarlama sonrası deneyim dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan alınmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyonundan gönüllü olarak bildirildiği için, sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir, bu nedenle bilinmeyen şekilde sınıflandırılır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıflarına göre listelidir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları veya tecrübe edilmiş advers etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Trombositopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Hipersensitivite, ürtiker

Endokrin hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Azalmış iştah

Psikiyatrik hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Kabus, deliryum, akut psikoz, kuruntulu algı, depresyon, halüsinasyon[†]

Sinir sistemi hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Zihin bulanıklığı durumu*, oryantasyon bozuklukları*, afazi*, baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, konvülziyon

Göz hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Görme bozukluğu*, kromatopsi*

Kardiyak hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Aritmi, elektrokardiyogram ST segmentinde alçalma, elektrokardiyogram T dalgası inversiyonu

Gastrointestinal hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, intestinal iskemi, gastrointestinal nekroz

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor:

Maküler döküntü, kaşıntı, jeneralize döküntü

* özellikle yaşlı aterosklerotik hastalarda

[†] digoksin toksisitesi ile ilişkili

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ana digoksin intoksikasyonu tablosu kardiyak aritmiler, gastrointestinal semptomlar ve MSS semptomlarıdır. Hiperkalemi aynı zamanda digoksin intoksikasyonundan kaynaklanabilir. Asistol veya ventriküler fibrilasyona bağlı kalp durması ölümcül olabilir.

Terapötik önlemler

Terapötik önlemlerin boyutu intoksikasyonun şiddetine dayanmaktadır. Hafif doz aşımı olgularında, glikozidin kesilmesi ve yakın hasta takibi yeterli olabilir.

Yeni alıma bağlı ağır, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden doz aşımı olgularında, emilimin veya entero-enterik geri dolaşımın önlenmesinde aktif kömür ve kolestiramin düşünülmelidir. Emezis veya gastrik lavaj genel olarak yalnızca potansiyel olarak yaşamı

tehdit eden bir dozun alınmasından sonraki ilk saat içinde düşünölmelidir. Kusmanın tetiklenmesi veya bir gastrik t0p0n geçirilmeye çalışılması *Digitalis* ile ilgili aritmileri k0t0leştirebilecek akut bir vagal uyarıyı tetikleyebilir.

Digoksin için spesifik bir antidot olan digoksine spesifik Fab antikoru fragmanı potansiyel olarak yaşamı tehdit eden digoksin intoksikasyonunun tedavisi için 0nerilmektedir. Yaşamı tehdit eden toksisite tablosu ventrik0ler taşikardi, ventrik0ler fibrilasyon veya progresif bradiaritmiler veya kalp bloğu gibi ağır ventrik0ler aritmileri içermektedir. Digoksine spesifik antikor fragmanları h0cre içinden dışına potasyum geçişinin bir sonucu olarak oluşan masif *Digitalis* toksisitesinin neden olduğu hiperkalemi için de 0nerilmektedir; eğer hiperkaleminin kendisi akut olarak yaşamı tehdit ediyorsa, glukoz ve ins0lin ile yapılacak ilk tedavi gerekli olabilir.

Eğer hipokalemi mevcutsa, durumun aciliyetine bağlı olarak ya oral yolla ya da intraven0z yolla verilen potasyum destekleri ile d0zeltilmelidir. Potasyum tuzları digoksine bağlı bradikardi veya kalp bloğu olan hastalarda ve hiperkalemi ile g0zlenen masif *Digitalis* doz aşamı durumunda tehlikeli olabilir.

Bradikaritmiler atropine yanıt verebilir ancak geçici kardiyak pacing gerekli olabilir. Ventrik0ler aritmiler fenitoin, lidokaine veya betablokerlere yanıt verebilir.

5. FARMAKOLOJİK 0ZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik 0zellikler

Farmakoterap0tik grup: Dijitalis glikozidleri
ATC kodu: C01 AA05

Digoksin, *Digitalis Lanata* yapraklarından elde edilir. Kardiyak kontraktiliteyi artırır. A-V nodal refrakter s0reyi uzatarak kalp atım hızını azaltır ve kalp yetmezliğinin klinik işaret ve semptomlarını (ven0z konjestiyon, periferik 0dem, v.s.) ortadan kaldırır. Tedavi edici etkisi intraven0z enjeksiyondan sonra 5-30 dakika içerisinde başlar, 2-4 saat sonra ise maksimum d0zeye ulaşır.

G0ncel klinik çalışmalar yoktur.

5.2. Farmakokinetik 0zellikler

Emilim:

Sindirim yolu absorpsiyonu % 70-% 80 olup, v0cuttan atılması oldukça s0ratlidir. Doruk plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Digoksinin emilim boyutu ve kararlı durum d0zeyleri yiyeceklerle alındığında değişmeden kalmaktadır.

Dağılım:

Relatif dağılım hacmi 5 lL/kg'dir ve yaklaşık % 25'i plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Digoksin bir P-glikoprotein substratı olup, k00k bir boyutta (%10) dihidrodigoksin, digoksigenine ilişkin mono ve bisbisdigitoksoidler gibi indirgenmiş 0r0nlere metabolize olur.

Eliminasyon:

V0cuttan başlıca atılım yolu b0brekler olup % 60-80'i değişmeden atılır. Plazma yarılanma 0mr0 40 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriatric (65 yaş üzeri) popülasyon:

Yaşlı hastalarda digoksin için farmakokinetik veriler bulunmamaktadır. Ancak, digoksinin yaşlı hastalarda optimum şekilde kullanılmasını sağlamak üzere serum konsantrasyonlarında dikkatli klinik değerlendirme ve takip gereklidir (Bkz., Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Pediatric popülasyon:

Çocuklara kıyasla yenidoğanda ve bebeklerde digoksinin plazma konsantrasyonları daha yüksek ve renal eliminasyonu daha düşüktür (Bkz., Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Digoksinin dağılım hacmi ve klerensi renal bozukluk olan hastalarda değişebilir. Serum konsantrasyonu düzeylerine dayalı olarak renal bozukluğu olan hastalarda doz optimizasyonu gereklidir (Bkz., Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Akut hepatiti olan hastalarda digoksin plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerdeki konsantrasyonlara benzerdir (Bkz., Bölüm 4.2).

Hiper ve hipotiroidizm:

Dağılım hacmi hipertirodizm görülen hastalarda artarken, hipotiroidizm görülen hastalarda azalabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Üreme toksisitesi:

İnsanlarda kullanılan yüzlerce katı olan dozlarda kardiyak glikozitlerle gebelik sırasında tedavi edilen tavşanlar veya sıçanların döllerinde malformasyon sıklığında bir artış gözlenmemiştir. Fertilite çalışmaları mevcut değildir.

Mutajenisite:

Digoksin metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda iki *in vitro* testte genotoksik bulunmamıştır.

Karsinojenisite:

Digoksinin karsinojenik potansiyeli değerlendirmek üzere hayvanlarda hiçbir uzun dönem çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr	2.880 mg
Disodyum hidrojen fosfat anhidr	7.340 mg
Ethanol %94 A/A	126.200mg
Propilen glikol 1.2	829.44mg
Enjeksiyonluk su	k.m.

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 x 2 ml steril ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

183/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 28.07.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: