

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİGOXİN-ASSOS® 0,5 mg/2 ml I.V. Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 steril ampul (2 ml) 0,5 mg digoksin içerir.

Yardımcı maddeler:

DİGOXİN-ASSOS® i.v. enjeksiyon için solüsyon, her dozda 126,2 mg etanol içermektedir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, i.v. enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Akut ve kronik kalp yetmezliği.
Atriyal fibrilasyon ve flutter gibi supraventriküler taşiaritmiler.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Normal dozaj

40 kg üzerindeki yetişkinler, çocuklar ve ergenlerde (>10 yaş) kullanılabilir.

10 yaşından büyük çocuklar ve ergenlerde yetişkinlerle aynı dozaj kullanılabilir.

1. günde normal toplam dijitalizasyon dozu yaşa ve vücut ağırlığına bağlı olarak 0,5 ila 1,25 mg'dır. Toplam dijitalizasyon dozu 6 ila 8 saatlik aralarla üç bölünmüş doz halinde verilmeli ve her bir dozun uygulanmasından önce EKG takibi ve dikkatli klinik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. 2. günden itibaren 0,1 ila 0,4 mg'lık idame dozu uygulanmalıdır.

Digoksinin i.v. uygulanmasını takiben daha yüksek sıklık ve şiddette advers olaylardan dolayı, bu yol sadece acil durumlarda (hızlı etki başlangıcı istendiğinde) veya oral uygulamanın mümkün olmadığı vakalarda kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Parenteral uygulama

Digoksinin parenteral uygulanmasının kısa i.v. infüzyon formda olması tercih edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu olan hastalarda digoksin dozu renal klerense göre ayarlanmalıdır.

Renal kreatinin klerensi Cockcroft-Gault formülü kullanılarak kolaylıkla ve yeterli hassasiyette hesaplanabilir:

Kreatinin klerensi = (140 – yaş [yıl cinsinden]) x kilo (kg)/72 x serum kreatinini (mg/100 ml)

Doz azaltma kılavuzları:

| | |
|----------------------|--|
| Kreatinin klerensi | İdame dozu |
| >100 ml/dakika | = Standart idame dozu |
| 50 ila 100 ml/dakika | = Standart idame dozunun %50 ila 75'i |
| 20 ila 50 ml/dakika | = Standart idame dozunun %30 ila 50'si |
| 20 ml/dakika altında | = Standart idame dozunun %20 ila 30'u |

Klinik durumun renal fonksiyon bozukluğu olan bir hastaya dijitalizasyon dozunun uygulanmasını gerektirdiği durumlarda 1. günde önerilen toplam oral dijitalizasyon dozu yaşa, vücut ağırlığına ve renal fonksiyona bağlı olarak 0,5 ila 1,0 mg'dır, ancak özellikle orta ve şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 10 µg/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Dijitalizasyon dozu 6 ila 8 saatlik aralarla üç bölünmüş doz halinde verilmeli ve her bir dozun uygulanmasından önce klinik yanıt dikkatlice değerlendirilmelidir. İ.V. dozlar oral dozlardan yaklaşık %25 daha düşük olmalıdır. 2. günden itibaren ayarlanmış idame dozu verilmelidir.

Doz bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Renal fonksiyon bozukluğunun boyutuna bağlı olarak, kararlı durum kan düzeylerine ancak çoklu günlük uygulamanın 10 ila 20. gününden sonra erişilecektir.

Dozaj renal fonksiyon temelinde bireyselleştirilmeli yanıt ve plazma konsantrasyonlarına göre değiştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olan hastalarda digoksin kullanımına ilişkin kısıtlı veriler karaciğer hastalığı olan hastalarda ortalama plazma digoksin konsantrasyonlarının genellikle sağlıklı gönüllülerde bulunan aralık içinde yer aldığını göstermektedir.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda digoksin kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Söz konusu veriler ortalama plazma digoksin konsantrasyonlarının genellikle sağlıklı gönüllülerde bulunan aralık içinde yer aldığını göstermektedir. Bu nedenle karaciğer hastalığı olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

40 kg ağırlığına kadarki çocuklar ve ergenler (<10 yaş)

Çocuklar ve ergenlerde, digoksin dozajı yaşa ve vücut ağırlığına göre belirlenir. Özellikle bebeklerde hızlı dijitalizasyon intoksikasyon belirtileri riski ile ilişkilendirilebilir ve bu nedenle sadece acil bir durumda yapılmalıdır.

Prematüre bebekler ve tam-term neonatlarda gerekli digoksin dozu dikkate değer ölçüde değişkenlik gösterebildiğinden, digoksin düzeylerinin tayini özellikle önerilmektedir.

Hafif ila orta şiddette kalp yetmezliği olan hastalarda dijitalizasyon 24 ila 48 saat içinde verilen üç bölünmüş doz halinde oral yolla olmalıdır.

Çok hafif kalp yetmezliği (poliklinik hastaları) vakalarında, dijitalizasyon dozu gerekli değildir. Tedavi doğrudan idame dozu ile başlatılır ve gerekli düzeye normalde 5 ila 7 gün içinde erişilir.

Günlük idame dozu iki bölünmüş doz (sabah ve akşam) halinde verilmelidir.

Çocuklarda ve ergenlerde hedef plazma digoksin düzeyi 1,5 ve 2,5 ng/ml arasındadır.

Parenteral uygulama

| Yaş ve kilo grubu | Toplam dijitalizasyon dozu µg/kg/ilk 24 (ila 48) saat | İdame dozu µg/kg/gün |
|--|--|-------------------------|
| 1,5 kg ağırlığındaki prematüre neonatlar | 20 | 4 |
| 1,5 ila 2.5 kg ağırlığındaki prematüre neonatlar | 25 | 5 |
| 2 haftalığa kadar olan neonatlar | 30 | 7,5 |
| 2 haftalıktan büyük 10 kg ağırlığına kadarki neonatlar | 35 | 9 |
| 10 ila 20 kg | 30 | 7,5 |
| 20 ila 40 kg | 20* | 4 |

*0,5 ila 1,0 mg'lık toplam dijitalizasyon dozunu aşmayınız (oral).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üzeri):

Dozaj renal fonksiyon temelinde bireyselleştirilmeli ve yanıt ve plazma konsantrasyonlarına göre değiştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Yaşlı hastalarda (>65 yaş), idame dozu 0.25 mg/günü aşmamalıdır.

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).
- Torasik aort anevrizması

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DİGOXİN-ASSOS® 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.

Malabsorbsiyon:

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

Pulmoner ve renal bozukluk:

Kronik kor-pulmonale, 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 kütesine ve düşük kreatinin üretimine bağlı olarak normal olabilir.

Kardiyovasküler sistem:

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. Kalp krizinden hemen sonra digoksin uygulaması kontrendike değildir; fakat bu tip durumlarda inotropik ajanların kullanımı, bazı hastalarda hem iskemiye hem de miyokardiyal oksijen ihtiyacında istenmeyen bir artışa yol açabilir. Digoksin, bazı retrospektif çalışmalarda mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir. Koroner yetmezlik söz konusu olduğunda dozaj azaltılmalıdır. 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.

Koroner yetmezlik durumunda doz azaltılmalıdır.

Digoksin kullanan bir çocukta gelişen her türlü aritmi ya da kardiyak iletim değişikliğinin ilk olarak digoksin zehirlenmesinin bir sonucu olduğu düşünülmelidir. Kalp yetmezliği olan erişkin hastalarda digoksin toksisitesi ile ortak bazı semptomlar olduğundan, digoksin toksisitesini kalp yetmezliğinden ayırt etmek güç olabilir. Bu işaret ve semptomların etiyojisi açık olmadığında serum digoksin düzeyleri ölçülmelidir.

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

Elektrolit dengesizliği ve tiroit fonksiyon bozukluğu:

Tiroid disfonksiyonu gibi elektrolit dengesizlikleri de digoksine duyarlılığı etkileyebilir. Klinik durum esas alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Digoksinin etkileri hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipoksi (Bkz. Bölüm 4.3) ve hipotiroidizm ile artmaktadır. Hipokalemi, hiperkalsemi ve hipomagnezemi, digoksin toksisitesini arttırabilir. Hipertiroidizm ve hipokalsemi de digoksinin etkilerine karşı direnç ortaya çıkabilir. Hiperkalemi ve/veya hipokalsemi, digoksinin etkisini azaltabilir. Şiddetli hiperkalemi aynı zamanda aritmi gelişimini de teşvik edebilir. Aritmi riski nedeniyle, parenteral kalsiyum eşzamanlı olarak verilmemelidir. Serum potasyum konsantrasyonlarında ya da diğer

elektrolitlerdeki (örn., magnezyum, kalsiyum) hızlı değişimlerden genel olarak kaçınılmalıdır.

Digoksin toksisitesi kendisini, tıbbi ürünün endike olabildiği durumlara benzer olan aritmiler şeklinde ortaya koyabilir. Örneğin, değişken AV bloku ile birlikte atriyal taşikardisi olan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekmektedir; çünkü ritim klinik olarak atriyal fibrilasyona tekabül etmektedir. Bir advers olayın digoksine bağlı olup olmadığını değerlendirirken, göz önüne alınması gereken en önemli faktörler hastanın klinik durumu, serum potasyum düzeyleri ve böbrek ve tiroid fonksiyonudur. Renal disfonksiyon, digital intoksikasyonunda en yaygın altta yatan faktördür. Terapötik dozlarda digoksin kullanımı, elektrokardiyogramda PR aralığı uzaması ve ST segment depresyonuna neden olabilir. Digoksin, egzersiz testi sırasında elektrokardiyogramda yalancı pozitif ST-T değişiklikleri üretebilir. Digoksin ile bu elektrofizyolojik etkiler beklenmektedir ve bunlar toksisiteye işaret etmez.

DİGOXİN-ASSOS[®], her dozda 829,44 mg propilen glikol içermektedir, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

DİGOXİN-ASSOS[®], her dozda 126,2 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 dikkate alınmalıdır.

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. Şüpheli olması halinde, serumdaki digoksin düzeyleri test edilmelidir.

Dikkate alınması gereken gözlenmiş etkileşimler:

Digoksinin farmakolojik etkililiğinin 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 arttırmaları.
- 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 süksametyum ile kötüleşen hiperkalemiye daha duyarlıdır. Süksametyum klorür, rezerpin, trisiklik antidepresanlar, semptomimetikler, fosfodiesteraz inhibitörleri (örn., teofilin): aritmi riskini arttırmaları.
- Difenoksilat: bağırsak hareketini azaltarak digoksin emilimini arttırmaları.

Digoksinin farmakolojik etkisinin zayıflaması

- Potasyum düzeylerini arttıran tıbbi ürünler (spironolakton, potasyum kanrenoat, amilorid, triamteren, potasyum tuzları): digoksinin pozitif inotropik etkisini azaltır ve aritmi riskini arttırmaları.
- Aktif kömür, kolestiramin, kolestipol, antasidler, kaolin pektin, bazı yığın oluşturuç 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, adrenalin, salbutamol, fenitoin, penisilamin, St. John otu (Hypericum perforatum), akarboz: digoksinin serum düzeylerini düşürürler.

Endojen ve eksojen digoksin benzeri maddelerin serum veya plazma digoksin konsantrasyonlarının hesaplanmasına etkisi:

Endojen ve eksojen maddeler (örneğin, Chan Su, Sibiry Ginsengi, Asya Ginsengi, Hint Ginsengi, Danshen, spironolakton, kanrenon ve potasyum kanreonat), digoksinin plazma/serum konsantrasyonlarının ölçümünde kullanılan standart immünolojik test tekniklerini etkileyebilmektedir. Total digoksin yerine serbest digoksin konsantrasyonlarını izlemek, digoksin benzeri endojen maddelerin bu etkisini azaltabilir. Gerek endojen gerekse eksojen maddelerin etkisini dışlamak için LCMS/MS (Sıvı Kromatografisi tandem Kütle Spektrometrisi) yönteminin kullanılması önerilir.

Dikkate alınması gereken öngörülen etkileşimler:

- Digoksin bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır. Dolayısıyla, P-glikoprotein inhibitörleri emilimi arttırarak ve/veya renal klerensi azaltarak digoksinin serum düzeylerini yükseltebilirler.
- Loperamid digoksinin emilimini artırabilir. Bu barsak hareketlerinde azalma 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. Digoksin plasentadan geçer. Gebelik sırasında insanlarda kullanılabilecek dozlarca daha yüksek dozlarda kardiyak glikozidlerle tedavi edilen sığanların veya tavşanların yavruları arasında malformasyon sıklığında hiçbir artış gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Fetüs/anne için risk bilinmemektedir. DIGOXİN-ASSOS® 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

DİGOXİN-ASSOS® 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

Digitalis Investigation Group ([Digitalis Araştırma Grubu] DIG) çalışması, kalp yetmezliği olan ve sinüs ritmi normal olup sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu $\leq 0,45$ olan hastalarda digoksinin tüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonlanma noktası) ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış (önemli ikincil sonlanma noktası) üzerindeki etkisini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Ana çalışmaya 6800 hasta girmiştir ve ortalama takip süresi 37 ay olmuştur. Ana çalışmanın sonuçları, digoksinin genel mortaliteyi azaltmadığını göstermiştir (digoksin grubunda %34,8 iken plasebo grubunda %35,1). Digoksin hastaları için genel hastaneye yatış sayısında (%6 daha az) ve kalp yetmezliğinde kötüleşme sayısında (yaklaşık %8 daha az) anlamlı azalmalar bulunmuştur. Şüpheli digoksin toksisitesi insidansı, digoksin alan hastalarda %2 iken plasebo alan hastalarda %0,9 olmuştur.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Trombositopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hipersensitivite (kaşıntı, ürtiker, maküler döküntü)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar:

Seyrek: Bilinç bulanıklığı, dezoryantasyon*, kabus görme, akut psikoz, algı bozuklukları, depresyon, halüsinasyon†, deliryum, delüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, uyuşukluk

Seyrek: Afazi*

Çok seyrek: Konvülziyonlar

Sıklığı bilinmiyor: Zihin bulanıklığı durumu*, somnolans

Göz hastalıkları:

Seyrek: Görme bozukluğu*, kromatopsi*

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Aritmiler, hafif sersemlik

Sıklığı bilinmiyor: Elektrokardiyogram ST segmentinde alçalma, elektrokardiyogram T dalgası inversiyonu, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, ishal.

Seyrek: Karın ağrısı.

Sıklığı bilinmiyor: İntestinal iskemi / gastrointestinal nekroz

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Çok seyrek: Jinekomasti

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Sıklığı bilinmiyor: Döküntü, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yüz ağrısı, yorgunluk, bitkinlik

Seyrek: Uygulama bölgesinde tahriş

Araştırmalar:

Yaygın: EKG: ST depresyonu, T-dalgası inversiyonu

* özellikle yaşlı aterosklerotik hastalarda

† digoksin toksisitesi ile ilişkili

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik belirtiler

Digoksin intoksikasyonu başlıca kardiyak aritmiler, gastrointestinal semptomlar ve MSS semptomları şeklinde ortaya çıkar. Hayati risk taşıyan toksisite belirtileri, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, progresif bradikardiler veya kalp bloku gibi şiddetli ventriküler aritmilerin yanı sıra hiperkalemiyi içerir. Asistol veya ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak arrest ölümcül olabilir.

Tedavi

Terapötik önlemlerin sırası intoksikasyonun şiddetini temel alır. Hafif doz aşımı durumunda, glikozidin bırakılması ve hastanın yakın takibi yeterlidir. Dijitalis toleransında değişikliklere yol açan durumlardan kaçınılmalı ya da bunlar düzeltilmelidir (elektrolit veya asit-baz dengesinde düzensizlikler).

Dijitalis ile indüklenen aritmiler ve/veya hiperkalemi hayati risk taşıyorsa hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

Klinik duruma bağılı olarak, aşağıdaki tıbbi ürünler uygulanabilir:

- Hipokalemi varlığında serum potasyumu normal aralığın üst sınırlarına yükseltilmelidir (kontrendikasyon: AV blok). Düşük potasyum düzeyleri advers etki riskini artırır. Potasyum tuzları, digoksinle bağılı bradikardi veya kalp bloku görülen hastalarda ve masif digitalis doz aşımına bağılı hiperkalemi varlığında tehlike arz edebilir. Digoksin doz aşımında potasyum uygulanmadan önce serum potasyum düzeyi bilinmelidir.
- Hayati risk taşıyan hiperkalemi, şiddetli intoksikasyon vakalarında sıklıkla başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkar. Bu, yüksek konsantrasyonlu glukoz ve insülin i.v. infüzyonu ile tedavi edilmelidir.
- Kompleks ventriküler aritmiler fenitoin, lidokain veya bir beta bloker ile tedavi edilmelidir.
- Bradikardilerde, atropin veya ipratropium bromür gibi parasempatolitik bir ajan verilmeli ve gerekirse geçici transvenöz kalp pili yerleştirilmelidir.
- Şiddetli, potansiyel olarak hayati risk taşıyan doz aşımı durumlarında, digoksin alımı yakın zamanda gerçekleşmişse (kazayla veya intihar amaçlı) emilimi veya enterohepatik sirkülasyonu önlemek üzere aktif kömür, kolestiramin veya kolestipol uygulaması açısından durum değerlendirilmelidir. Kusturma veya midenin yıkanması genel olarak sadece potansiyel olarak hayati risk taşıyan dozun alınmasından sonraki ilk saat içinde düşünölmelidir. Kusmanın indüklenmesi veya gastrik tüp koyma teşebbüsü akut vagal epizodu indükleyerek digitalis ile ilişkili aritmileri kötüleştirebilir.
- Şiddetli digoksin intoksikasyonu durumlarında tercih edilen tedavi böbrekler aracılığıyla atılım için ekstraselöler boşlukta antikor-glikozid komplekslerini inaktive etmek üzere serbest glikozide bağılanan digoksinle özgü antikor fragmentidir (Digitalis Antidotu BM). Hücrenin dışından içine potasyum geçişi sonucunda masif dijitalis toksisitesinin neden olduğı hiperkalemi için digoksinle özgü antikor fragmentleri de önerilir.
- Vücuttaki digoksin miktarı başlıca taşıyıcıya bağılı digoksin antikorları ile seçici hemoperfüzyon yolu ile bunun dışında daha düşük oranda olmakla birlikte kaplı aktif kömür veya plazmaferez eşliğinde hemoperfüzyon ile azaltılabilir.
- Zorlu diürez, periton diyalizi ve hemodiyaliz digoksin eliminasyonunda etkisiz bulunmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dijitalis glikozidleri

ATC kodu: C01 AA05

Digoksin, *Digitalis Lanata* yapraklarından elde edilir. Kardiyak kontraktiletiyi artırır. A-V nodal refrakter süreyi uzatarak kalp atım hızını azaltır ve kalp yetmezliğinin klinik işareti ve semptomlarını (venöz konjestiyon, periferik ödem, v.s.) ortadan kaldırır. Tedavi edici etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra 5-30 dakika içerisinde başlar, 2-4 saat sonra ise maksimum düzeye ulaşır.

Güncel klinik çalışmalar yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Sindirim yolu absorpsiyonu % 70-% 80 olup, vücuttan atılması oldukça süratlidir. Doruk plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Digoksinin emilim boyutu ve kararlı durum düzeyleri yiyeceklerle alındığında değışmeden kalmaktadır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Digoksin bir P-glikoprotein substratı olup, küçük bir boyutta (%10) dihidrodigoksin, digoksigenine ilişkin mono ve bisbisdigitoksoidler gibi indirgenmiş ürünlere metabolize olur.

Eliminasyon:

Vücuttan başlıca atılım yolu böbrekler olup % 60-80'i değişmeden atılır. Plazma yarılanma ömrü 40 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriatrik (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).

Pediyatrik 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 güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi:

İnsanlarda kullanılanın yüzlerce katı olan dozlarda kardiyak glikozitlerle gebelik sırasında tedavi edilen tavşanlar veya sıçanların döllerinde malformasyon sıklığında bir artış gözlenmemiştir. Fertilité 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
Disodyum hidrojen fosfat anhidr
Ethanol %94 A/A
Propilen glikol 1.2
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında 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

Assos İlaç Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.
Ümraniye, İstanbul, Türkiye
Tel: (0216) 612 91 91
Faks: (0216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

2018/188

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 20.04.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

20.04.2018