



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 25-1-2011
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 4381

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DIGOXIN**, για από του στόματος χορήγηση

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 “Περι εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση”,
β) Την υπ' αριθμ.: 43391/23-6-2010 Απόφαση Προέδρου ΕΟΦ (ΦΕΚ 1052/Τεύχος Δεύτερο/12-7-2010) «Περί μεταβιβάσεως δικαιώματος υπογραφής από τον Πρόεδρο ΕΟΦ προς τους προϊσταμένους διευθύνσεων ΕΟΦ».
γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων , Τμήμα Α' αρ. Φ-224/11-6-2010.

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DIGOXIN**, για από του στόματος χορήγηση, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΝΤΟΣ Digoxin

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η δραστική ουσία είναι η διγοξίνη (digoxin).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία για από του στόματος χορήγηση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρδιακή ανεπάρκεια. Κολπικός πτερυγισμός, κολπική μαρμαρυγή. Παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης : Λαμβάνεται από το στόμα

Δοσολογία :

Η δόση της διγοξίνης πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, σύμφωνα με την ηλικία, το βάρος του σώματος, τη νεφρική λειτουργία και την ανταπόκριση.

Οι συνιστώμενες δόσεις προτείνονται ως κατευθυντήριες

(Η διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ της ενέσιμης διγοξίνης και των από του στόματος μορφών, πρέπει να ληφθεί υπ'όψη όταν γίνονται αλλαγές από τη μία οδό χορήγησης στην άλλη. Για παράδειγμα, αν στους ασθενείς γίνει αλλαγή από την από του στόματος σε ενδοφλέβια οδό χορήγησης, η δόση πρέπει να ελαττωθεί περίπου κατά 33%).

Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών :

Ταχεία από του στόματος φόρτιση (ταχύς δακτυλιδισμός) :

0,75-1,5mg σε μία μοναδική δόση.

Όπου λιγότερο επειγούσα ανάγκη δακτυλιδισμού ή μεγαλύτερος κίνδυνος τοξικότητας πχ. στους ηλικιαμένους, η δόση από του στόματος πρέπει να δίδεται διηρημένη ανά 6 ώρες, με περίπου το ήμισυ της συνολικής δόσης, να δίδεται ως πρώτη δόση.

Η κλινική ανταπόκριση πρέπει να αξιολογείται πριν δοθεί κάθε επιπρόσθετη δόση.

Βραδεία από του στόματος φόρτιση (βραδύς δακτυλιδισμός) :

Πρέπει να δίδονται 0,25-0,75mg καθημερινά και για μία εβδομάδα ακολουθούμενα από κατάλληλη δόση συντήρησης. Κλινική ανταπόκριση θα πρέπει να φανεί μέσα σε μία εβδομάδα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ : Η επιλογή μεταξύ ταχέος και βραδέος δακτυλιδισμού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς και το επείγον της κατάστασης.

Συντήρηση :

Η δόση συντήρησης θα πρέπει να βασίζεται στο ποσοστό των μέγιστων αποθεμάτων διγοξίνης σώματος που αποβάλλονται καθημερινά. Ο τύπος που παρατίθεται έχει ευρεία κλινική χρήση :

Δόση συντήρησης = Μέγιστα αποθέματα σώματος x καθημερινή απώλεια (%):

100

όπου :

Μέγιστα αποθέματα διγοξίνης σώματος = δόση φόρτισης (δακτυλιδισμού) :

Καθημερινή απώλεια (%) = 14 + κάθαρση κρεατινίνης (Clcr)/5.

Clcr είναι η κάθαρση κρεατινίνης προσαρμοσμένη σε 70 χιλιόγραμμα βάρους σώματος ή $1,73 \text{ m}^3$ επιφανείας σώματος. Αν διαθέτουμε μόνο τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης του ορού (Scr), ή Clcr (προσαρμοσμένη σε 70 χιλιόγραμμα βάρους σώματος) μπορεί να υπολογισθεί στους άνδρες ως εξής :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{ηλικία σε έτη})}{\text{Scr (σε mg/100ml)}}$$

- Για τις γυναίκες αυτό το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιάζεται με 0,85.
- Αυτοί οι υπολογισμοί δεν ισχύουν για την κάθαρση κρεατινίνης σε παιδιά.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ : Για να μετατραπούν οι τιμές της συγκεντρώσεως της κρεατινίνης του ορού (Scr) από $\mu\text{mol/L}$ (SI) σε mg/100ml διαιρούνται τα $\mu\text{mol/L}$ δια του αριθμού 88,4.

Στην πράξη αυτό σημαίνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα συντηρούνται με 0,125-0,75mg διγοξίνης καθημερινά.

Ομως σε εκείνους που δείχνουν αυξημένη ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες της διγοξίνης, μία δόση 0,0625mg ημερησίως ή λιγότερο μπορεί να είναι αρκετή.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας μέχρι 10 ετών (αν δεν έχουν χορηγηθεί σε αυτά καρδιακοί γλυκοσίδες τις προηγούμενες δύο εβδομάδες):

Στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα, η νεφρική κάθαρση της διγοξίνης είναι ελαττωμένη και πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες μειώσεις στη δοσολογία, πέρα από τις γενικές δοσολογικές οδηγίες.

Αμέσως μετά τη νεογνική περίοδο, τα παιδιά εν γένει χρειάζονται σε αναλογία μεγαλύτερες δόσεις από τους ενήλικες με βάση το βάρος σώματος ή την επιφάνεια σώματος σύμφωνα με τον πιο κάτω πίνακα.

Παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών χρειάζονται δοσολογίες ενηλίκων σε αναλογία με το βάρος σώματός τους.

Δόση φόρτισης (δακτυλιδισμός) από του στόματος : Χορηγείται σύμφωνα με τον πιό κάτω πίνακα :

Πρόωρα νεογνά <1,5 kg	- 25µg/kg ανά 24 ώρες
Πρόωρα νεογνά 1,5-2,5 kg	- 30µg/kg ανά 24 ώρες
Νεογνά έως 2 ετών	- 45µg/kg ανά 24 ώρες
2 έως 5 ετών	- 35µg/kg ανά 24 ώρες
5 έως 10 ετών	- 25µg/kg ανά 24 ώρες

Η δόση φόρτισης (δακτυλιδισμού) πρέπει να χορηγείται σε διηρημένες δόσεις με περίπου το ήμισυ της συνολικής δόσης να δίδεται ως πρώτη δόση και τα υπόλοιπα κλάσματα της συνολικής δόσης να δίδονται σε διαστήματα των 4 έως 8 ωρών, αξιολογώντας την κλινική ανταπόκριση πριν δοθεί κάθε περαιτέρω δόση.

Συντήρηση :

Η δόση συντήρησης πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τα παραπάνω σχήματα :

Πρόωρα νεογνά

- Ημερήσια δόση = 20% της 24ώρου δόσης φόρτισης

Νεογνά και παιδιά έως 10 ετών :

- Ημερήσια δόση = 25% της 24ώρου δόσης φόρτισης

Αυτά τα δοσολογικά σχήματα έχουν την έννοια των κατευθυντήριων γραμμών και πρέπει η προσεκτική κλινική παρατήρηση και ο έλεγχος των επιπέδων της διγοξίνης του ορού να χρησιμοποιούνται ως βάση για τη ρύθμιση της δοσολογίας σ' αυτή την ομάδα των παιδιατρικών ασθενών.

Αν στις προηγούμενες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με διγοξίνη, έχουν χορηγηθεί καρδιακοί γλυκοσίδες, τότε πρέπει να αναμένεται ότι οι ιδανικές δόσεις φόρτισης (δακτυλιδισμού) της διγοξίνης θα είναι μικρότερες από τις παραπάνω συνιστώμενες.

Ηλικιωμένοι :

Οι ηλικιωμένοι έχουν συχνά μειωμένη νεφρική λειτουργία και χαμηλή μάζα σώματος (αποστεατωμένοι) και αυτό επηρεάζει την φαρμακοκινητική της διγοξίνης, έτσι ώστε υψηλά επίπεδα της διγοξίνης του ορού και η συνεπαγόμενη τοξικότητα μπορεί εύκολα να παρατηρηθούν άμεσα, εκτός αν χορηγηθούν δόσεις διγοξίνης μικρότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες ασθενείς.

Τα επίπεδα της διγοξίνης του ορού πρέπει να ελέγχονται τακτικά ενώ πρέπει να αποφεύγεται η υποκαλιαιμία.

Συνιστώμενη Δοσολογία σε Ειδικές Ομάδες Ασθενών :

Βλέπε παράγραφο 4,4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ελεγχος :

Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό μπορεί να εκφρασθούν σε Συμβατικές Μονάδες ng/ml ή SI Μονάδες nmol/L. Για να μετατρέψετε τα nmol/L, πολλαπλασιάστε τα ng/ml με 1,28.

Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό μπορούν να προσδιορισθούν με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Πρέπει να λαμβάνεται αίμα 6 ώρες ή περισσότερο μετά την τελευταία δόση διγοξίνης.

Δεν υπάρχουν αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές ως προς το εύρος των συγκεντρώσεων του ορού, οι οποίες είναι οι πιο αποτελεσματικές, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς θα ωφεληθούν, με μικρό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, με συγκεντρώσεις διγοξίνης από 0,8ng/ml (1,02 nmol/L) έως 2,0ng/ml (2,56 nmol/L). Πάνω από αυτό το εύρος, τα τοξικά συμπτώματα και σημεία γίνονται πιο συχνά και επίπεδα υψηλότερα από 3,0ng/ml (3,84nmol/L) είναι πολύ πιθανό να είναι τοξικά.

Πάντως για να αποφασισθεί αν τα συμπτώματα ενός ασθενούς έχουν ως αίτιο τη διγοξίνη, πρέπει να συνεκτιμηθούν, η κλινική κατάσταση, τα επίπεδα καλίου στον ορό και η λειτουργία του θυρεοειδούς.

Άλλοι γλυκοσίδες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών της διγοξίνης, μπορεί να επηρεάσουν τις μεθόδους προσδιορισμού που διαθέτουμε και μπορεί να δώσουν τιμές οι οποίες δεν συσχετίζονται με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη διγοξίνη, σε άλλες καρδιακές γλυκοσίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Υποψία τοξικού δακτυλιδισμού.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού, νόσος φλεβοκόμβου (με την εξαίρεση ασθενών με βηματοδότη).
- Κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή.
- Υποψία ή επιβεβαιωμένες παραπληρωματικές κολποκοιλιακές οδοί (π.χ. σύνδρομο WPW).
- Υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία.
- Υποξία.
- Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.
- Ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση αλάτων ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδρασης).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με διγοξίνη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπερδοσολογίας.

Η τοξικότητα είναι συχνή με διγοξίνη και μπορεί να οφείλεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ή σε αύξηση της ευαισθησίας στη διγοξίνη.

Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει χρόνια πνευμονική καρδία, στεφανιαία ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η δόση πρέπει να ελαττώνεται. Αυτό συνεπάγεται προσεκτική τροποποίηση της δοσολογίας ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους μπορεί να είναι παρούσα μία ή περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις. Καθώς η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική, η τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να εκτιμάται με βάση τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, οι ακόλουθες συμβουλές μπορεί να είναι χρήσιμες:

Γενικά, η δόση πρέπει να ελαττώνεται κατά το ίδιο περίπου ποσοστό με το ποσοστό μείωσης στην κάθαρση κρεατινίνης. Αν δεν έχει προσδιοριστεί η κάθαρση της κρεατινίνης, μπορεί να υπολογιστεί στους άνδρες από τη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού (scr) με χρήση του τύπου (140 μείον ηλικία)/scr. Για τις γυναίκες, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 0,85.

Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό πρέπει να μετρώνται ανά 2 εβδομάδες περίπου, τουλάχιστον στην αρχή της θεραπείας. Παρά τη νεφρική ανεπάρκεια, σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά λόγω μειωμένης μυϊκής μάζας και χαμηλής παραγωγής κρεατινίνης.

Η διγοξίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ατελή αποκλεισμό, καθώς ο μηχανισμός δράσης της είναι δυνατόν να επάγει πλήρη αποκλεισμό. Ειδικά ασθενείς με διαταραχές στο σύστημα παραγωγής και αγωγής των διεγέρσεων μπορεί να παρουσιάσουν πλήρη αποκλεισμό και κρίσεις ADAMS-STOKES, ενώ ασθενείς με σύνδρομο Wolf-Parkinson-White μπορεί να εμφανίσουν κοιλιακή μαρμαρυγή. Τοξική δράση συνήθως παρατηρείται, όταν τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό είναι πάνω από 2ng/ml.

Εφιστάται επίσης προσοχή σε οξεία μυοκαρδίτιδα (π.χ. ρευματική καρδίτιδα), οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω αυξημένης ευαισθησίας του μυοκαρδίου. Η διγοξίνη είναι πιθανό να αυξήσει επίσης την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανάταξη δια ηλεκτρικού ρεύματος και η χορήγησή της θα πρέπει να διακόπτεται 1 με 2 ημέρες πριν από τέτοιες διαδικασίες, εάν είναι δυνατό. Αν η ανάταξη δια ηλεκτρικού ρεύματος είναι απαραίτητη και έχει ήδη χορηγηθεί διγοξίνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται shock χαμηλής ενέργειας.

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία στη διγοξίνη, όπως και ο διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς. Η δράση της διγοξίνης ενισχύεται από την υποκαλαιμία, την υπομαγνησιαιμία, την υπερκαλαιμία, την υποξία (βλέπε παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις) και τον υποθυρεοειδισμό. Αντοχή στη δράση της διγοξίνης μπορεί να εμφανιστεί με τον υπερθυρεοειδισμό.

Η διγοξίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, και πιθανώς σε ελαττωμένη δόση, σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες τις προηγούμενες 2 με 3 εβδομάδες.

Η διακοπή λήψεως της διγοξίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς. Η επανέναρξη της αγωγής με διγοξίνη πρέπει να γίνεται με χαμηλότερες δόσεις που θα ρυθμίζονται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορροφήσεως ή με αναστομωτικές επεμβάσεις στο έντερο πιθανόν να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις διγοξίνης.

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό, St.John's wort (Hypericum perforatum) δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τη λήψη διγοξίνης, λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο αίμα και ελάττωσης της κλινικής δράσης της διγοξίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να οφείλονται σε επιπτώσεις στη νεφρική απέκκριση, στην καθήλωση στους ιστούς, στην κατανομή, στην εντερική απορρόφηση και στην ευαισθησία στη διγοξίνη. Προληπτικά, η πιθανότητα μιας αλληλεπίδρασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όποτε χορηγείται επιπρόσθετη θεραπευτική αγωγή. Σε περίπτωση αμφιβολίας, πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό.

Ενίσχυση της φαρμακολογικής δράσης της διγοξίνης και/ή της τοξικότητας

- Ασβέστιο (δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως). ενισχύει την τοξικότητα των γλυκοσιδών
- Ιατρικά προϊόντα που έχουν επίδραση στην ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών, π.χ. διουρητικά, υπακτικά (κατάχρηση), βενζυλοπενικιλίνη, αμφοτερικίνη B, καρμπενοξιλόνη, κορτικοστεροειδή, φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη, σαλικυλικά, άλατα: ενισχύουν την τοξικότητα των γλυκοσιδών μέσω επαγόμενης από το φάρμακο υποκαλαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, tiaramil), καπτοπρίλη, σπιρονολακτόνη, ιτρακοναζόλη, κινίνη, ατροπίνη, αντιαρρυθμικοί παράγοντες (κινίδινη, αμιοδαρόνη, φλεκαίνιδη, προπαφενόνη), ινδομεθακίνη, αλπραζολάμη, πραζοσίνη, προπανθελίνη, αντιβιοτικά (π.χ. μακρολίδες [κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη], τετρακυκλίνες, γενταμικίνη, τριμεθοπρίμη], ατορβαστατίνη, κυκλοσπορίνη, conivaptan, ριτοναβίρη και σακιναβίρη: αυξάνουν τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό
- Βήτα αποκλειστές: ενισχύουν τις βραδυκαρδιακές επιπτώσεις
- Σουκκινυλοχολίνη χλωριούχος, ρεσερπίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, συμπαθομιμητικά, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (π.χ. Θεοφυλλίνη): αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών
- Διφαινοξυλικό: αυξάνει την απορρόφηση της διγοξίνης μέσω μείωσης της εντερικής κινητικότητας.
- Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των γλυκοσιδών στον ορό λόγω προκλήσεως νεφρικής ανεπάρκειας
- Ταυτόχρονη θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες (βλέπε συμπαθητικομιμητικά), αυξάνει την ευαισθησία του ατόμου σε τοξικό δακτυλισμό.

Εξασθένηση φαρμακολογικής επίδρασης διγοξίνης

- Ιατρικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (σπιρονολακτόνη, κανρενόνη καλιούχος, αμιλορίδη, τριαμτερένη, άλατα καλίου): μειώνουν τη θετική ινότροπο επίδραση της διγοξίνης και αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών
- Ενεργός άνθρακας, χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, αντιόξινα, καολίνη/πηκτίνη, ορισμένα υπακτικά κορεσμού, σουκραλφάτη: μειώνουν την απορρόφηση των γλυκοσιδών μέσω σύνδεσης και διακοπής της εντεροηπατικής ανακυκλοφορίας – επομένως, η διγοξίνη πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες πριν
- Διφαινοξυλικό, νεομυκίνη, PAS, ριφαμπικίνη, κυτταροστατικά φάρμακα, σουλφασαλαζίνη, μετοκλοπραμίδη, αδρεναλίνη, σαλβουταμόλη, φαινυτοΐνη, πενικιλλαμίνη, υπερικό (Hypericum perforatum), ακαρβόζη: μειώνουν τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό

Η ταυτόχρονη χρήση διγοξίνης και βήτα αποκλειστών μπορεί να επιμηκύνει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν διγοξίνη είναι πιο ευαίσθητοι σε υπερκαλαιμία η οποία οφείλεται στην σουκκινυλοχολίνη.

Η διγοξίνη είναι ένα υπόστρωμα Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Επομένως, οι αναστολείς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό, ενισχύοντας την απορρόφηση και/ή περιορίζοντας τη νεφρική κάθαρση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες μελέτες της χρήσης της διγοξίνης σε έγκυες γυναίκες. Καμία αύξηση στη συχνότητα διαμαρτιών δεν παρατηρήθηκε σε απογόνους αρουραίων ή κουνελιών που έλαβαν καρδιακές γλυκοσίδες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε δόσεις εκατό φορές μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο.

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος, αλλά η εμπειρία μέχρι σήμερα με δακτυλιτιδικές γλυκοσίδες δεν έχει καταδείξει βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο/νεογνό. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση διγοξίνης πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και μόνο όταν τα αναμενόμενα κλινικά οφέλη από τη θεραπεία της μητέρας, είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Γαλουχία

Η διγοξίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί βλαβερές επιδράσεις στο βρέφος, καθώς η προλαμβανόμενη ποσότητα είναι πολύ μικρή (περίπου 1/1000 της δόσης συντήρησης). Η λήψη διγοξίνης και ο θηλασμός θεωρούνται συμβατά.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της διγοξίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η διγοξίνη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα από το ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες), τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την αντίδραση του ασθενούς. Οι ασθενείς πρέπει επομένως να ενημερώνονται για τα πιθανά συμπτώματα στο ΚΝΣ. Αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα πρώιμα συμπτώματα υπερδοσολογίας, είναι:

- Διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα και το γαστρεντερικό (ανορεξία, ναυτία, έμετος), σε σπάνιες περιπτώσεις (ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με αρτηριοσκλήρωση) συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, αφασία και διαταραχές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της χρωματοψίας.
- Καρδιακές διαταραχές

Η τοξικότητα από διγοξίνη μπορεί να προκαλέσει διάφορες αρρυθμίες και διαταραχές αγωγής. Συνήθως μια πρώιμη ένδειξη είναι η παρουσία έκτακτων κοιλιακών συστολών. Μπορεί να εξελιχθούν σε διδυμία ή ακόμη και σε τριδυμία. Κολπικές ταχυκαρδίες, που συνήθως είναι ένδειξη για τη διγοξίνη, μπορεί να προκληθούν λόγω υπερβολικών δόσεων του φαρμάκου.

Η κολπική ταχυκαρδία με κάποιου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική και ο καρδιακός ρυθμός δεν είναι απαραίτητο να είναι ταχύς (βλέπε ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η διγοξίνη προκαλεί παράταση της PR – κατάσπαση επάρματος ST με αναστροφή επάρματος T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Καρδιακή τοξικότητα μπορεί να συμβεί επίσης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να αλλάξει την ευαισθησία τους στη διγοξίνη (βλέπε ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (κνησμός, κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα) που μπορεί να συνοδεύονται από ηωσινοφιλία, καθώς και γυναικομαστία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με διγοξίνη με άγνωστη συχνότητα είναι:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία, ακοκκιοκυττάρραιμία.

Διαταραχές του ΚΝΣ: αποπροσανατολισμός, εφιάλτες, παραλήρημα, κατάθλιψη, οξεία ψύχωση, διαταραχές της αντίληψης, κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, σπασμοί.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: διάρροια, κοιλιακό άλγος, ισχαιμία/νέκρωση εντέρου.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις λόγω της οδού χορήγησης: άλγος στο πρόσωπο, κόπωση, καταβολή, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι κύριες εκδηλώσεις δηλητηρίασης από διγοξίνη είναι καρδιακές αρρυθμίες και συμπτώματα από το γαστρεντερικό και το ΚΝΣ.

Θεραπευτικά μέτρα

Η σειρά των θεραπευτικών μέτρων βασίζεται στη σοβαρότητα της δηλητηρίασης. Σε περιπτώσεις ήπιας υπερδοσολογίας, η διακοπή της γλυκοσίδης και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να επαρκεί.

Σε περιπτώσεις σοβαρής, δυνητικά απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας λόγω πρόσφατης λήψης, πρέπει να εξετάζεται χορήγηση ενεργού άνθρακα και χολεστυραμίνης για την πρόληψη της απορρόφησης ή της εντερικής κυκλοφορίας. Πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου θα πρέπει να εξετάζονται εν γένει μόνο την πρώτη ώρα μετά την κατάποση μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή δόσης. Η πρόκληση εμετού ή η απόπειρα διέλευσης γαστρικού καθετήρα είναι πιθανό να προκαλέσει οξύ πνευμονογαστρικό επεισόδιο, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει τις σχετιζόμενες με τη δακτυλίτιδα αρρυθμίες.

Κλάσμα Fab αντισώματος ειδικό για την διγοξίνη, ένα ειδικό αντίδοτο για τη δακτυλίτιδα συνιστάται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση δυνητικά απειλητικής για τη ζωή δηλητηρίασης από διγοξίνη. Οι εκδηλώσεις δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας περιλαμβάνουν σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή ή προϊόντες βραδυαρρυθμίες ή καρδιακό αποκλεισμό. Τα ειδικά για τη διγοξίνη αντισώματα συνιστώνται επίσης για υπερκαλιαιμία που προκαλείται από εκτεταμένο τοξικό δακτυλιδισμό λόγω μετακίνησης καλίου από το εσωτερικό στο εξωτερικό των κυττάρων. Αρχική αγωγή με γλυκόζη και ινσουλίνη μπορεί να χρειάζεται αν η υπερκαλιαιμία καθαιτή απειλεί άμεσα τη ζωή.

Αν είναι παρούσα υποκαλιαιμία, θα πρέπει να διορθώνεται με συμπληρώματα καλίου χορηγούμενα από του στόματος ή ενδοφλεβίως, ανάλογα με το επείγον της περίπτωσης. Τα άλατα καλίου μπορεί να είναι επικίνδυνα σε ασθενείς με βραδυκαρδία ή καρδιακό αποκλεισμό οφειλόμενο στη διγοξίνη και στο πλαίσιο εκτεταμένου δακτυλιδισμού από υπερδοσολογία με υπερκαλιαιμία.

Οι βραδυαρρυθμίες μπορεί να ανταποκριθούν σε ατροπίνη, ωστόσο, πιθανώς να χρειάζεται προσωρινή καρδιακή βηματοδότηση. Οι κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να ανταποκριθούν σε φαινυτοΐνη, λιδοκαΐνη ή βήτα αναστολείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιακές γλυκοσίδες Κωδικός ATC:C01AA05

Η διγοξίνη αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ανάλογα, εντός ορίων, προς την δόση, με άμεση δράση.

Η πρωταρχική δράση της διγοξίνης είναι να αναστέλλει εξειδικευμένα την τριφωσφατάση της αδενοσίνης και έτσι την ανταλλαγή των ιόντων νατρίου-καλίου (Na^+ - K^+). Η τροποποιημένη ιοντική κατανομή εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας ροής των ιόντων ασβεστίου κατά το χρόνο της σύζευξης διέγερσης- σύσπασης.

Η δραστικότητα της διγοξίνης μπορεί να αυξηθεί όταν η συγκέντρωση του εξωκυττάριου καλίου είναι μικρή, με την υπερκαλιαιμία να έχει αντίθετα αποτελέσματα.

Η διγοξίνη ασκεί την ίδια βασική δράση αναστολής του μηχανισμού ανταλλαγής Na^+ - K^+ στα κύτταρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ερεθίζοντάς τα, ώστε να ασκούν έμμεση καρδιακή δράση, όπως μειωμένη αγωγή του ερεθίσματος διαμέσου των κόλπων και του κολποκοιλιακού κόμβου (παρασυμπαθητικό) και ευαισθητοποίηση των νεύρων του καρωτιδικού κόλπου (συμπαθητικό).

Έμμεσες αλλαγές στην καρδιακή συσταλτικότητα επίσης προκαλούνται από αλλαγές στην ενδοτικότητα των φλεβών που προέρχονται από τροποποιημένη δραστηριότητα του Αυτόνομου Νευρικού συστήματος και από άμεσο φλεβικό ερεθισμό. Η αλληλεπίδραση μεταξύ άμεσης και έμμεσης δράσης καθορίζει την όλη αντίδραση του κυκλοφορικού, η οποία δεν είναι ίδια για όλους τους ασθενείς. Σε ορισμένες υπερκοιλιακές αρρυθμίες η νευρογενής επιβράδυνση της αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο υπερτερεί.

Ο βαθμός της νευροορμονικής ενεργοποίησης που συμβαίνει σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με κλινική επιδείνωση και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Η διγοξίνη μειώνει την ενεργοποίηση και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανεξάρτητα από τις ινότροπες δράσεις της και γιά αυτό έτσι μπορεί να δράσει θετικά στην επιβίωση. Αν αυτό επιτυγχάνεται μέσω άμεσης συμπαθητικο-ανασταλτικής δράσης ή με επανευαισθητοποίηση μηχανισμών τασεο-υποδοχέων παραμένει ασαφές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η διγοξίνη απορροφάται από το στόμαχο και το άνω τμήμα του λεπτού εντέρου. Η απορρόφηση επιβραδύνεται με τη λήψη γεύματος, αν και η συνολική ποσότητα που απορροφάται παραμένει η ίδια.

Χρησιμοποιώντας την από του στόματος οδό χορήγησης, η έναρξη δράσης συμβαίνει σε 0,5 με 2 ώρες μετά και φθάνει στο μέγιστο στις 2 με 6 ώρες.

Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης διγοξίνης, είναι περίπου 63% σε μορφή δισκίου και 75% σε παιδιατρικό ελιξίριο.

Η αρχική κατανομή της διγοξίνης από το κεντρικό στα περιφερικά διαμερίσματα, γενικά διαρκεί περίπου 6 με 8 ώρες.

Αυτή συνοδεύεται από μία βαθμιαία μείωση στη συγκέντρωση της διγοξίνης του ορού, που εξαρτάται από την αποβολή της διγοξίνης από το σώμα. Ο όγκος κατανομής είναι μεγάλος ($Vdss=510$ λίτρα σε υγιείς εθελοντές), ενδεικτικό ότι η διγοξίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό στους ιστούς του σώματος.

Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις διγοξίνης βρίσκονται στην καρδιά, το ήπαρ και τα νεφρά, με αυτές της καρδιάς να είναι κατά μέσο όρο 30 φορές μεγαλύτερες από εκείνες της συστηματικής κυκλοφορίας. Αν και η συγκέντρωση στους σκελετικούς μυς είναι πολύ χαμηλότερη, αυτή η εναποθήκευση δεν είναι αμελητέα, αφού οι σκελετικοί μυες αποτελούν το 40% του όλου σωματικού βάρους. Από το μικρό ποσοστό της διγοξίνης που κυκλοφορεί στο πλάσμα, περίπου το 25% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνη.

Η βασική οδός αποβολής είναι μέσω της νεφρικής απέκκρισης του αναλλοίωτου φαρμάκου.

Η συνολική και νεφρική κάθαρση της διγοξίνης έχει βρεθεί ότι είναι $193+/-25\text{ml/min}$ και $152+/-24\text{ml/min}$ αντίστοιχα σε υγιή πλήθυσμό.

Σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων, η χορηγούμενη από του στόματος διγοξίνη μετατρέπεται σε ανενεργά για την καρδιά προϊόντα αναγωγής (προϊόντα αναγωγής της διγοξίνης ή DRPs) από βακτήρια του παχέος εντέρου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Σ' αυτούς τους ασθενείς πάνω από 40% της δόσης μπορεί να απεκρίνεται στα ούρα υπό μορφή DRPs. Η νεφρική κάθαρση των δύο κύριων μεταβολιτών, διϋδροδιγοξίνη και διγοξυγενίνη, έχει βρεθεί ότι είναι $79+/-13\text{ml/min}$ και $100+/-26\text{ml/min}$ αντίστοιχα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων όμως, η βασική οδός αποβολής της διγοξίνης είναι η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου.

Η χρόνος υποδιπλασιασμού για αποβολή της διγοξίνης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 30 με 40 ώρες. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας επιμηκύνεται και σε ανουρικούς ασθενείς μπορεί να είναι της τάξης των 100 ωρών.

Κατά τη νεογνική περίοδο, η νεφρική κάθαρση της διγοξίνης μειώνεται και χρειάζονται κατάλληλες δοσολογικές ρυθμίσεις. Αυτό το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα έντονο στα πρόωρα νεογνά καθώς η νεφρική κάθαρση αντανακλά την ωρίμανση της νεφρικής λειτουργίας.

Η κάθαρση της διγοξίνης έχει βρεθεί να είναι $65,6+/-30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ στους 3 μήνες, συγκρινόμενη με μόνο $32+/-7\text{ml/min}/1,73\text{ m}^2$ στη μία εβδομάδα.

Μετά την άμεσα νεογνική περίοδο, τα παιδιά σε γενικές γραμμές απαιτούν αναλογικά μεγαλύτερες δόσεις από τους ενήλικες ως προς το σωματικό βάρος και την επιφάνεια του σώματός τους.

Επειδή το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου συνδέεται στους ιστούς αντί να βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος, η διγοξίνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί σε ικανοποιητικό βαθμό από το σώμα κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικού by-pass.

Επίσης, μόνο περίπου 3% της δόσης της διγοξίνης, απομακρύνεται από το σώμα κατά τη διάρκεια πέντε ωρών αιμοκάθαρσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια :

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε πειραματόζωα ώστε να εκτιμηθεί η καρκινογόνος πιθανότητα, ούτε μελέτες ώστε να εκτιμηθεί η μεταλλαξιογόνος δράση της διγοξίνης *in vitro* και *in vivo*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμιά ειδική υποχρέωση

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **DIGOXIN**, για από του στόματος χορήγηση, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

Digoxin

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ

1.2 Σύνθεση

Δραστικό συστατικό : Διγοξίνη (digoxin)

Εκδοχα:

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Δισκία.

- 1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία
- 1.5 Περιγραφή - Συσκευασία
- 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία
Καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες και συνδυασμοί.
- 1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας
- 1.8 Δικαιούχος
- 1.9 Παρασκευαστής

2. **ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**

2.1 Γενικές πληροφορίες

Η διγοξίνη, αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ανάλογα, εντός ορίων, προς τη δόση, με άμεση δράση.

Η διγοξίνη μειώνει την ενεργοποίηση και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ανεξάρτητα από τις ινότροπες δράσεις της και γι' αυτό έτσι μπορεί να δράσει θετικά στην επιβίωση.

2.2 Ενδείξεις

Καρδιακή ανεπάρκεια. Κολπικός πτερυγισμός, κολπική μαρμαρυγή. Παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία.

2.3 Αντενδείξεις

Δεν πρέπει να πάρετε «όνομα προϊόντος» αν έχετε :

- Γνωστή υπερευαισθησία στη διγοξίνη, σε άλλες καρδιακές γλυκοσίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Υποψία τοξικού δακτυλιδισμού.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού, νόσος φλεβοκόμβου (με την εξαίρεση ασθενών με βηματοδότη).
- Κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή.
- Υποψία ή επιβεβαιωμένες παραπληρωματικές κολποκοιλιακές οδοί (π.χ. σύνδρομο WPW).
- Υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία.
- Υποξία.
- Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.
- Ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση αλάτων ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδρασης).

2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Ενημερώστε το γιατρό σας στις ακόλουθες περιπτώσεις, διότι τότε απαιτείται προσοχή ή /και προσαρμογή της δόσης :

- αν έχετε ασθένειες του θυρεοειδούς
- αν έχετε θυρεοτοξίκωση

- αν πάσχετε από σύνδρομο δυσαπορρόφησης ή έχετε υποβληθεί σε διορθωτικές αναστομωτικές επεμβάσεις του γαστρεντερικού
- αν έχετε σοβαρή νόσο του αναπνευστικού
- αν έχετε υποκαλιαιμία, υποξία, υπομαγνησαιμία, υπερασβεστιαιμία, αλκάλωση, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μυοκαρδίτιδα, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.
- αν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια
- αν παίνετε διουρητικά και αναστολέα ΜΕΑ ή μόνον διουρητικά (διότι η απότομη διακοπή της διγοξίνης μπορεί να προκαλέσει κλινική επιδείνωση)
- αν έχετε βραδυαρρυθμίες, νόσο του φλεβόκομβου, βαριά στεφανιαία ή αορτική ανεπάρκεια, ρευματική καρδιτίδα, βαριά πνευμονική υπέρταση.

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας για συμπτώματα που δεν σας φαίνονται φυσιολογικά όταν παίρνετε «όνομα προϊόντος», διότι μπορεί να προκληθούν συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως :

- αρρυθμίες που προσομοιάζουν με αυτές για τις οποίες ενδείκνυται το φάρμακο, μεταβολές στο ΗΚΓ, φλεβοκομβικός αποκλεισμός ή φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- κατά την χορήγηση μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου μπορεί να προκληθεί ισχαιμία, αρρυθμίες
- μεταβολές στους ηλεκτρολύτες και στη νεφρική λειτουργία

Η διακοπή λήψεως της διγοξίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς. Η επανέναρξη της αγωγής με διγοξίνη πρέπει να γίνεται με χαμηλότερες δόσεις και να ρυθμίζονται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό, St.John's wort (Hypericum perforatum) δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τη λήψη «όνομα προϊόντος», λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο αίμα και ελάττωσης της κλινικής δράσης του «όνομα προϊόντος».

2.4.2 Ηλικιωμένοι

Απαιτείται προσοχή ιδιαίτερα αν έχουν νεφρική ανεπάρκεια (Βλέπε και δοσολογία).

2.4.3 Κύηση

Η χρήση της διγοξίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αντενδέικνυται.

Όπως και με όλα τα φάρμακα όμως ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει αν τα αναμενόμενα κλινικά οφέλη από τη θεραπεία, είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

2.4.4 Γαλουχία

Συμβουλευθείτε το γιατρό σας αν θηλάζετε πριν πάρετε «όνομα προϊόντος».

Αν και η διγοξίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, οι ποσότητες είναι απειροελάχιστες και η γαλουχία δεν αντενδέικνυται.

2.4.5 Παιδιά

Βλέπε δοσολογία και χορήγηση

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το «όνομα προϊόντος» μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα από το ΚΝΣ (βλέπε Ανεπιθύμητες ενέργειες), τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την αντίδραση του ασθενούς. Ο Γιατρός σας θα πρέπει επομένως να σας ενημερώσει για τα πιθανά συμπτώματα στο ΚΝΣ. Αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα :

Δεν αναφέρονται

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να οφείλονται σε επιπτώσεις στη νεφρική απέκκριση, στην καθήλωση στους ιστούς, στην κατανομή, στην εντερική απορροφηση και στην ευαισθησία στη διγοξίνη. Προληπτικά, η πιθανότητα μιας αλληλεπιδράσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όποτε χορηγείται επιπρόσθετη θεραπευτική αγωγή. Σε περίπτωση αμφιβολίας, πρέπει να εξετάζονται τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό.

Ενίσχυση της φαρμακολογικής δράσης της διγοξίνης και/ή της τοξικότητας

- Ασβέστιο (δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως). ενισχύει την τοξικότητα των γλυκοσιδών
- Ιατρικά προϊόντα που έχουν επίδραση στην ομοιόταση των ηλεκτρολυτών, π.χ. διουρητικά, υπακτικά (κατάχρηση), βενζυλοπενικιλίνη, αμφοτερικίνη Β, καρμπενοξόλόνη, κορτικοστεροειδή, φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη, σαλικυλικά, άλατα: ενισχύουν την τοξικότητα των γλυκοσιδών μέσω επαγόμενης από το φάρμακο υποκαλιαιμίας και υπομαγνησιαιμίας
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, tiapamil), καπτοπρίλη, σπιρονολακτόνη, ιτρακοναζόλη, κινίνη, ατροπίνη, αντιαρρυθμικοί παράγοντες (κινιδίνη, αμιοδαρόνη, φλεκαϊδή, προπαφενόνη), ινδομεθακίνη, αλπραζολάμη, πραζοσίνη, προπανθελίνη, αντιβιοτικά (π.χ. μακρολίδες [κλαριθυρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη], τετρακυκλίνες, γενταμικίνη, τριμεθοπρίμη], ατορβαστατίνη, κυκλοσπορίνη, conivaptan, ριτοναβίρη και σακιναβίρη: αυξάνουν τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό
- Βήτα αποκλειστές: ενισχύουν τις βραδυκαρδιακές επιπτώσεις
- Σουκκινυλοχολίνη χλωριούχος, ρεσερπίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, συμπαθομιμητικά, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (π.χ. Θεοφυλλίνη): αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών
- Διφαινοξυλικό: αυξάνει την απορρόφηση της διγοξίνης μέσω μείωσης της εντερικής κινητικότητας.
- Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα των γλυκοσιδών στον ορό λόγω προκλήσεως νεφρικής ανεπάρκειας
- Ταυτόχρονη θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες (βλέπε συμπαθητικομιμητικά), αυξάνει την ευαισθησία του ατόμου σε τοξικό δακτυλισμό.

Εξασθένηση φαρμακολογικής επίδρασης διγοξίνης

- Ιατρικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα καλίου (σπιρονολακτόνη, κανρενόνη καλιούχος, αμιλορίδη, τριαμτερένη, άλατα καλίου): μειώνουν τη θετική ινότροπη επίδραση της διγοξίνης και αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών
- Ενεργός άνθρακας, χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, αντιόξινα, καολίνη/πηκτίνη, ορισμένα υπακτικά κορεσμού, σουκραλφάτη: μειώνουν την απορρόφηση των γλυκοσιδών μέσω σύνδεσης και διακοπής της εντεροηπατικής ανακυκλοφορίας – επομένως, η διγοξίνη πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες πριν
- Διφαινοξυλικό, νεομυκίνη, PAS, ριφαμπικίνη, κυτταροστατικά φάρμακα, σουλφασαλαζίνη, μετοκλοπραμίδη, αδρεναλίνη, σαλβουταμόλη, φαινυτοϊνη, πενικιλλαμίνη, υπερικό (Hypericum perforatum), ακαρβόζη: μειώνουν τα επίπεδα της διγοξίνης στον ορό

Η ταυτόχρονη χρήση διγοξίνης και βήτα αποκλειστών μπορεί να επιμηκύνει τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν διγοξίνη είναι πιο ευαίσθητοι σε υπερκαλιαιμία η οποία οφείλεται στην σουκκινυλοχολίνη.

Η διγοξίνη είναι ένα υπόστρωμα Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Επομένως, οι αναστολείς Ρ-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό ενισχύοντας την απορρόφηση και/ή περιορίζοντας τη νεφρική κάθαρση.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης : Λαμβάνεται από το στόμα

Δοσολογία :

Η δόση του «όνομα προϊόντος» εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, σύμφωνα με την ηλικία, το βάρος σώματος, τη νεφρική λειτουργία και την ανταπόκριση.

Οι συνιστώμενες δόσεις προτείνονται ως κατευθυντήριες

(Η διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ της ενέσιμης διγοξίνης και των από του στόματος μορφών, πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν γίνονται αλλαγές από τη μία οδό χορήγησης στην άλλη. Για παράδειγμα, αν στους ασθενείς γίνει αλλαγή από την από του στόματος σε ενδοφλέβια οδό χορήγησης, η δόση πρέπει να ελαττωθεί περίπου κατά 33%).

Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών :

Ταχεία από του στόματος φόρτιση (ταχύς δακτυλιδισμός) :

0,75-1,5mg σε μία μοναδική δόση.

Όπου λιγότερο επείγουσα ανάγκη δακτυλιδισμού ή μεγαλύτερος κίνδυνος τοξικότητας πχ. στους ηλικιωμένους, η δόση από του στόματος πρέπει να δίδεται διηρημένη ανά 6 ώρες, με περίπου το ήμισυ της συνολικής δόσης, να δίδεται ως πρώτη δόση.

Η κλινική ανταπόκριση πρέπει να αξιολογείται πριν δοθεί κάθε επιπρόσθετη δόση.

Βραδεία από του στόματος φόρτιση (βραδύς δακτυλιδισμός) :

Πρέπει να δίδονται 0,25-0,75mg καθημερινά και για μία εβδομάδα ακολουθούμενα από κατάλληλη δόση συντήρησης. Κλινική ανταπόκριση θα πρέπει να φανεί μέσα σε μία εβδομάδα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ : Η επιλογή μεταξύ ταχέος και βραδέ ος δακτυλιδισμού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του σθενούς και το επείγον της κατάστασης.

Συντήρηση :

Η δόση συντήρησης θα πρέπει να βασίζεται στο ποσοστό των μέγιστων αποθεμάτων διγοξίνης σώματος που αποβάλλονται καθημερινά. Ο τύπος που παρατίθεται έχει ευρεία κλινική χρήση :

Δόση συντήρησης = Μέγιστα αποθέματα σώματος x καθημερινή απώλεια (%) :

100

όπου :

Μέγιστα αποθέματα διγοξίνης σώματος = δόση φόρτισης (δακτυλιδισμού) :

Καθημερινή απώλεια (%) = 14 + κάθαρση κρεατινίνης (Clcr)/5.

Clcr είναι η κάθαρση κρεατινίνης προσαρμοσμένη σε 70 χιλιόγραμμα βάρους σώματος ή $1,73 \text{ m}^3$ επιφανείας σώματος. Αν διαθέτουμε μόνο τις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης του ορού (Scr), ή Clcr (προσαρμοσμένη σε 70 χιλιόγραμμα βάρους σώματος) μπορεί να υπολογισθεί στους άνδρες ως εξής :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{ηλικία σε έτη})}{\text{Scr (σε mg/100ml)}}$$

- Για τις γυναίκες αυτό το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιάζεται με 0,85.
- Αυτοί οι υπολογισμοί δεν ισχύουν για την κάθαρση κρεατινίνης σε παιδιά.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ : Για να μετατραπούν οι τιμές της συγκεντρώσεως της κρεατινίνης του ορού (Scr) από $\mu\text{mol/L(SI)}$ σε mg/100ml διαιρούνται τα $\mu\text{mol/L}$ δια του αριθμού 88,4.

Στην πράξη αυτό σημαίνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα συντηρούνται με 0,125-0,75mg διγοξίνης καθημερινά.

Ομως σε εκείνους που δείχνουν αυξημένη ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες της διγοξίνης, μία δόση 0,0625mg ημερησίως ή λιγότερο μπορεί να είναι αρκετή.

Νεογνά, βρέφη και παιδιά ηλικίας μέχρι 10 ετών (αν δεν έχουν χορηγηθεί σε αυτά καρδιακοί γλυκοσίδες τις προηγούμενες δύο εβδομάδες):

Στα νεογνά και ιδιαίτερα στα πρόωρα, η νεφρική κάθαρση της διγοξίνης είναι ελαττωμένη και πρέπει να γίνουν οι κατάλληλες μειώσεις στη δοσολογία, πέρα από τις γενικές δοσολογικές οδηγίες.

Αμέσως μετά τη νεογνική περίοδο, τα παιδιά εν γένει χρειάζονται σε αναλογία μεγαλύτερες δόσεις από τους ενήλικες με βάση το βάρος σώματος ή την επιφάνεια σώματος σύμφωνα με τον πιό κάτω πίνακα.

Παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών χρειάζονται δοσολογίες ενηλίκων σε ναλογία με το βάρος σώματός τους.

Δόση φόρτισης (δακτυλιδισμός) από του στόματος : Χορηγείται σύμφωνα με τον πιό κάτω πίνακα :

Πρόωρα νεογνά <1,5 kg	- 25µg/kg ανά 24 ώρες
Πρόωρα νεογνά 1,5-2,5 kg	- 30µg/kg ανά 24 ώρες
Νεογνά έως 2 ετών	- 45µg/kg ανά 24 ώρες
2 έως 5 ετών	- 35µg/kg ανά 24 ώρες
5 έως 10 ετών	- 25µg/kg ανά 24 ώρες

Η δόση φόρτισης (δακτυλιδισμού) πρέπει να χορηγείται σε διηρημένες δόσεις με περίπου το ήμισυ της συνολικής δόσης να δίδεται ως πρώτη δόση και τα υπόλοιπα κλάσματα της συνολικής δόσης να δίδονται σε διαστήματα των 4 έως 8 ωρών, αξιολογώντας την κλινική ανταπόκριση πριν διθεί κάθε περαιτέρω δόση.

Συντήρηση :

Η δόση συντήρησης πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τα παρακάτω σχήματα :

Πρόωρα νεογνά

- Ημερήσια δόση = 20% της 24ώρου δόσης φόρτισης

Νεογνά και παιδιά έως 10 ετών :

- Ημερήσια δόση = 25% της 24ώρου δόσης φόρτισης

Αυτά τα δοσολογικά σχήματα έχουν την έννοια των κατευθυντήριων γραμμών και πρέπει η προσεκτική κλινική παρατήρηση και ο έλεγχος των επιπέδων της διγοξίνης του ορού να χρησιμοποιούνται ως βάση για τη ρύθμιση της δοσολογίας σ' αυτή την ομάδα των παιδιατρικών ασθενών.

Αν στις προηγούμενες δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με «όνομα προϊόντος», έχουν χορηγηθεί καρδιακοί γλυκοσίδες, τότε πρέπει να αναμένεται ότι οι ιδανικές δόσεις φόρτισης (δακτυλιδισμού) του «όνομα προϊόντος» θα είναι μικρότερες από τις παραπάνω συνιστώμενες.

Ηλικιωμένοι :

Οι ηλικιωμένοι έχουν συχνά μειωμένη νεφρική λειτουργία και χαμηλή μάζα σώματος (αποστεατωμένοι) και αυτό επηρεάζει την φαρμακοκινητική του «όνομα προϊόντος», έτσι ώστε υψηλά επίπεδα της διγοξίνης του ορού και η συνεπαγόμενη τοξικότητα μπορεί εύκολα να παρατηρηθούν άμεσα, εκτός αν χορηγηθούν δόσεις «όνομα προϊόντος» μικρότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες ασθενείς.

Τα επίπεδα της διγοξίνης του ορού πρέπει να ελέγχονται τακτικά, ενώ πρέπει να αποφεύγεται η υποκαλαιμία.

Συνιστώμενη Δοσολογία σε Ειδικές Ομάδες Ασθενών :

Βλέπε παράγραφο 2,4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ελεγχος :

Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό μπορεί να εκφρασθούν σε Συμβατικές Μονάδες ng/ml ή SI Μονάδες nmol/L. Για να μετατρέψετε τα nmol/L, πολλαπλασιάστε τα ng/ml με 1,28.

Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό μπορούν να προσδιορισθούν με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Πρέπει να λαμβάνεται αίμα 6 ώρες ή περιοσσότερο μετά την τελευταία δόση «όνομα προϊόντος».

Δεν υπάρχουν αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές ως προς το εύρο των συγκεντρώσεων του ορού, οι οποίες είναι οι πιο αποτελεσματικές, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς θα αφεληθούν, με μικρό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, με συγκεντρώσεις διγοξίνης από 0,8ng/ml (1,02 nmol/L) έως 2,0ng/ml (2,56 nmol/L). Πάνω από αυτό το εύρος, τα τοξικά συμπτώματα και σημεία γίνονται πιο συχνά και επίπεδα υψηλότερα από 3,0ng/ml (3,84nmol/L) είναι πολύ πιθανό να είναι τοξικά.

Πάντως για να αποφασισθεί αν τα συμπτώματα ενός ασθενούς έχουν ως αίτιο τη διγοξίνη, πρέπει να συνεκτιμηθούν, η κλινική κατάσταση, τα επίπεδα καλίου στον ορό και η λειτουργία του θυρεοειδούς.

Άλλες γλυκοσίδες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών της διγοξίνης, μπορεί να επηρεάσουν στις μεθόδους προσδιορισμού που διαθέτουμε και μπορεί να δώσουν τιμές οι οποίες δεν συσχετίζονται με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Οι κύριες εκδηλώσεις δηλητηρίασης από διγοξίνη είναι καρδιακές αρρυθμίες και συμπτώματα του γαστρεντερικού και του ΚΝΣ.

Θεραπευτικά μέτρα

Η σειρά των θεραπευτικών μέτρων βασίζεται στη σοβαρότητα της δηλητηρίασης. Σε περιπτώσεις ήπιας υπερδοσολογίας, η διακοπή της γλυκοσίδης και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς μπορεί να επαρκεί.

Σε περιπτώσεις σοβαρής, δυνητικά απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας λόγω πρόσφατης λήψης, πρέπει να εξετάζεται χορήγηση ενεργού άνθρακα και χολεστυραμίνης για την πρόληψη της απορρόφησης ή της εντερικής κυκλοφορίας. Πρόκληση εμετού ή πλύση στομάχου θα πρέπει να εξετάζονται εν γένει μόνο την πρώτη ώρα μετά την κατάποση μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή δόσης. Η πρόκληση εμετού ή η απόπειρα διέλευσης γαστρικού καθετήρα είναι πιθανό να προκαλέσει οξύ πνευμονογαστρικό επεισόδιο, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει τις σχετιζόμενες με τη δακτυλίτιδα αρρυθμίες.

Κλάσμα Fab αντισώματος ειδικό για την διγοξίνη, ένα ειδικό αντίδοτο για τη δακτυλίτιδα συνιστάται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση δυνητικά απειλητικής για τη ζωή δηλητηρίασης από διγοξίνη. Οι εκδηλώσεις δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας περιλαμβάνουν σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες, όπως κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή ή προϊόντες βραδυαρρυθμίες ή καρδιακό αποκλεισμό. Τα ειδικά για τη διγοξίνη αντισώματα συνιστώνται επίσης για υπερκαλιαιμία που προκαλείται από εκτεταμένο τοξικό δακτυλιδισμό λόγω μετακίνησης καλίου από το εσωτερικό στο εξωτερικό των κυττάρων. Αρχική αγωγή με γλυκόζη και ίνσουλίνη μπορεί να χρειάζεται αν η υπερκαλιαιμία καθαυτή απειλεί άμεσα τη ζωή.

Αν είναι παρούσα υποκαλιαιμία, θα πρέπει να διορθώνεται με συμπληρώματα καλίου χορηγούμενα από του στόματος ή ενδοφλεβίως, ανάλογα με το επείγον της περίπτωσης. Τα άλατα καλίου μπορεί να είναι επικίνδυνα σε ασθενείς με βραδυκαρδία ή καρδιακό αποκλεισμό οφειλόμενο στη διγοξίνη και στο πλαίσιο εκτεταμένου δακτυλιδισμού από υπερδοσολογία με υπερκαλιαιμία.

Οι βραδυαρρυθμίες μπορεί να ανταποκριθούν σε ατροπίνη, ωστόσο, πιθανώς να χρειάζεται προσωρινή καρδιακή βηματοδότηση. Οι κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να ανταποκριθούν σε φαινυτοϊνη, λιδοκαΐνη ή βήτα αναστολείς.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων 010 7793777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα πρώιμα συμπτώματα υπερδοσολογίας, είναι:

- Διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα και το γαστρεντερικό (ανορεξία, ναυτία, έμετος), σε σπάνιες περιπτώσεις (ιδίως σε ηλικιαμένους ασθενείς με αρτηριοσκλήρωση) συχνυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, αφασία και διαταραχές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της χρωματοφίας.
- Καρδιακές διαταραχές

Η τοξικότητα από διγοξίνη μπορεί να προκαλέσει διάφορες αρρυθμίες και διαταραχές αγωγής. Συνήθως μια πρώιμη ένδειξη είναι η παρουσία έκτακτων κοιλιακών συστολών. Μπορεί να εξελιχθούν σε διδυμία ή ακόμη και σε τριδυμία. Κολπικές ταχυκαρδίες, που συνήθως είναι ένδειξη για τη διγοξίνη, μπορεί να προκληθούν λόγω υπερβολικών δόσεων του φαρμάκου.

Η κολπική ταχυκαρδία με κάποιου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική και ο καρδιακός ρυθμός δεν είναι απαραίτητο να είναι ταχύς (βλέπε ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η διγοξίνη προκαλεί παράταση της PR, κατάσπαση επάρματος ST με αναστροφή επάρματος T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Καρδιακή τοξικότητα μπορεί να συμβεί επίσης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να αλλάξει την ευαίσθησία τους στη διγοξίνη (βλέπε ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα) που μπορεί να συνοδεύονται από ηωσινοφιλία, καθώς και γυναικομαστία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με διγοξίνη με άγνωστη συχνότητα είναι:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: θρομβοπενία, ακοκκιοκυττάρραιμία.

Διαταραχές του ΚΝΣ: αποπροσανατολισμός, εφιάλτες, παραλήρημα, κατάθλιψη, οξεία ψύχωση, διαταραχές της αντίληψης, κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, σπασμοί.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: διάρροια, κοιλιακό άλγος, ισχαιμία/νέκρωση εντέρου.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις λόγω της οδού χορήγησης: άλγος στο πρόσωπο, κόπωση, καταβολή, ερεθισμός στο σημείο της ένεσης.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση:

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψατε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Εάν, εν τούτοις πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιείτε.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε γιά κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεσθε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάζετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 8974 / 26-2-2003 εγκύκλιος του ΕΟΦ και ως προς τη φαρμακοτεχνική μορφή «Ελιξήριο», καθώς δεν υπάρχει εγκεκριμένο ιδιοσκεύασμα με δραστικό συστατικό DIGOXIN σε αυτή τη φαρμακοτεχνική μορφή.

Κοινοποίηση:

Ετ.: NOVARTIS (HELLAS) AEBE
12^ο ΧΑΜ Ε.Ο. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ No 1
144 51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

Η ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΔΔΥΕΠ

MIRANTA X. ΣΙΟΥΤΗ, MD, PhD

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περιθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
6. IKA-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/ου 8, 102 41 Αθήνα
7. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
8. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
9. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
10. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδων "Π.& Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
11. ΣΦΕΕ
Λεωφ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
12. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ Η ΤΗΝ ΆΚΡΙΒΕΙΑ
Η ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ
κατ. α.ά.
ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ

13. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοίου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 N. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
14. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
15. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
16. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/νση Φαρ/κών Μελετών & "Έρευνας
2. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
3. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/1-2011