

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LANIBOS® 0,25 mg tablete
digoksin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,25 mg digoksina.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete bijele boje, okruglog oblika, ravne površine s utisnutom diobenom crtom s jedne strane. Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zatajenje srca

Digoksin je indiciran za liječenje hroničnog zatajenja srca, gdje je dominirajući problem sistolička disfunkcija. Terapijska korist lijeka je najveća u pacijenata s ventrikularnom dilatacijom.

Digoksin je posebno indiciran kada je zatajenje srca praćeno s atrijskom fibrilacijom.

Supraventrikularne aritmije

Digoksin je indiciran za liječenje određenih supraventrikularnih aritmija, posebno hroničnog atrijskog flatera i fibrilacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Doziranje digoksina se određuje za svakog pacijenta ponaosob, u skladu sa životnom dobi, tjelesnom težinom bez masnog tkiva i renalnom funkcijom.

Predložene doze namijenjene su samo kao inicijalni vodič.

U slučajevima gdje su srčani glikozidi bili primjenjivani u prethodne dvije sedmice, preporuke za početno doziranje pacijenta trebale bi se ponovo razmotriti, pri čemu se savjetuje smanjena doza.

Razlika u biodostupnosti između injekcionih i oralnih formulacija digoksina, mora se uzeti u obzir kada se prelazi s jedne dozne forme na drugu. Na primjer, kada se pacijenti prebacuju s oralne na iv. formulaciju lijeka, doziranje bi trebalo reducirati za približno 33%.

Odrasli i pedijatrijske populacije uzrasta iznad 10 godina

Brza oralna udarna doza:

Ako je medicinski opravdano, udarna digitalizacija se može postići na više načina, na primjer, 750 mikrograma do 1500 mikrograma (0,75 mg do 1,5 mg) kao pojedinačna doza.

Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.

U slučaju gdje je stanje manje urgentno, ili gdje postoji povećan rizik od toksičnosti, npr. u starijih osoba, oralna udarna doza bi se trebala dati u podijeljenim dozama, s razmacima od po 6 sati između njih, a s približno pola ukupne doze koja se daje kao prva doza. Procjenu kliničkog odgovora pacijenta treba uraditi prije primjene svake naknadne doze (vidjeti dio 4.4.).

Spora oralna udarna doza:

U nekih pacijenata, npr. u pacijenata s blagim zatajenjem srca, digitalizacija se može postići mnogo sporije, s dozama od 250 mikrograma do 750 mikrograma (0,25 mg do 0,75 mg) na dan, tokom jedne sedmice, nakon čega slijedi odgovarajuća doza održavanja. Klinički odgovor bi trebao biti vidljiv unutar perioda od jedne sedmice.

Izbor između spore i brze oralne udarne doze, zavisi od kliničkog statusa pacijenta i urgentnosti njegovog stanja.

Doza održavanja:

Doza održavanja bi se trebala temeljiti na procentu dnevnog gubitka vršnih tjelesnih zaliha putem eliminacije. Sljedeća formula ima široku kliničku primjenu:

$$\text{Doza održavanja} = \text{Vršne tjelesne zalihe} \times \frac{\text{dnevni gubitak u procentima}}{100}$$

pri čemu su:

Vršne tjelesne zalihe = Personalizirana udarna doza

Dnevni gubitak u procentima = $14 + \text{klirens kreatinina } (C_{cr})/5$.

C_{cr} je klirens kreatinina korigiran na 70 kg tjelesne težine ili na 1,73 m² tjelesne površine. Ukoliko su samo koncentracije serumskog kreatinina (S_{cr}) dostupne, C_{cr} (korigiran na 70 kg tjelesne težine) u muškaraca može biti procijenjen na sljedeći način:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{dob})}{S_{cr} \text{ (u mg/100 ml)}}$$

NAPOMENA: U slučaju da su vrijednosti serumskog kreatinina dobivene u $\mu\text{mol/L}$, one se mogu pretvoriti u mg/100 ml (mg %), na način kako slijedi:

$$\begin{aligned} S_{cr} \text{ (mg/100 ml)} &= \frac{S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)} \times 113,12}{10.000} \\ &= \frac{S_{cr} \text{ (}\mu\text{mol/l)}}{88,4} \end{aligned}$$

pri čemu je 113,12 molekularna težina kreatinina.

Za žene, ovaj rezultat bi trebalo pomnožiti s 0,85.

NAPOMENA: Ove formule se ne mogu koristiti za određivanje klirensa kreatinina u djece.

U praksi, ovo znači da će većina pacijenata biti na dozi održavanja od 125 to 250 mikrograma (0,125 mg do 0,25 mg) digoksina na dan. Međutim, u pacijenata koji pokazuju povećanu osjetljivost na neželjena djelovanja digoksina, može biti dovoljna doza od 62,5 mikrograma (0,0625 mg) na dan ili niža.

Suprotno tome, nekim pacijentima može biti potrebna viša doza.

Novorođenčad, dojenčad i pedijatrijska populacija uzrasta do 10 godina

Ako su srčani glikozidi bili primjenjivani tokom dvije sedmice koje su prethodile početku terapije s digoksinom, onda bi trebalo predvidjeti da će optimalne udarne doze digoksina biti niže od onih koje su preporučene u nastavku.

U novorođenčeta, posebno nedonoščeta, renalni klirens digoksina je smanjen, te odgovarajuće redukcije doza moraju biti izvršene, izvan okvira općih doznih instrukcija.

Nakon ranog novorođenačkog perioda, djeci su uglavnom potrebne doze proporcionalno više nego odraslima, na temelju njihove tjelesne težine ili tjelesne površine, kao što je naznačeno u tabeli ispod. Djeci starijoj od 10 godina su potrebne doze kao u odraslih, u proporciji s njihovom tjelesnom težinom.

Oralna udarna doza:

Oralnu udarnu dozu treba primijeniti u skladu sa sljedećom tabelom:

Nedonoščad teška manje od 1,5 kg	25 mikrograma/kg u toku 24 sata
Nedonoščad teška 1,5 do 2,5 kg	30 mikrograma/kg u toku 24 sata
Novorođenčad do 2 godine	45 mikrograma/kg u toku 24 sata
Djeca od 2 do 5 godina	35 mikrograma/kg u toku 24 sata
Djeca od 5 do 10 godina	25 mikrograma/kg u toku 24 sata

Udarne doze bi se trebale primjenjivati u podijeljenim dozama. Otprilike polovinu ukupne doze bi trebalo primijeniti kao prvu dozu, a ostatak bi trebalo uzeti u podijeljenim frakcijama, s intervalima od po 4 do 8 sati između njih, i uz procjenu kliničkog odgovora pacijenta prije primjene svake naredne doze.

Doza održavanja:

Dozu održavanja bi trebalo primijeniti u skladu sa sljedećom tabelom:

Nedonoščad:

Dnevna doza	=	20% od 24-satne udarne doze
-------------	---	-----------------------------

Novorođenčad i djeca uzrasta do 10 godina:

Dnevna doza	=	25% od 24-satne udarne doze
-------------	---	-----------------------------

Uloga ovih tabela je da služe kao vodiči pri doziranju, dok bi kliničko promatranje i praćenje serumskih nivoa digoksina (vidjeti dio 4.4.), trebalo koristiti kao osnovu kod prilagođavanja doziranja u ovim grupama pedijatrijskih pacijenata.

Stariji

Mogućnost oslabljene renalne funkcije i niže tjelesne mase (bez masnog tkiva) trebalo bi uzeti u obzir u starijim pacijentima. Ako je potrebno, doziranje treba smanjiti i prilagoditi izmijenjenoj farmakokinetici kako bi se spriječili povećani nivoi digoksina u serumu i rizik od toksičnosti. Trebalo bi redovno provjeravati serumске nivoe digoksina i izbjegavati hipokalijemiju.

Oštećenje bubrega

Preporuke o doziranju bi se trebale ponovo razmotriti, ukoliko se radi o starijim pacijentima ili ako postoje drugi razlozi zbog kojih je renalni klirens digoksina smanjen. Trebalo bi razmotriti smanjenje i početnih doza i doza održavanja (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene:

Samo za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Digoksin je kontraindiciran u slučaju:

- Intermitentnog potpunog srčanog bloka ili AV bloka II stepena, posebno ako postoji anamneza Stokes-Adamsovih napada;
- Aritmija uzrokovanih intoksikacijom sa srčanim glikozidima;
- Supraventrikularnih aritmija povezanih s akcesornim atrioventrikularnim putem, kao kod Wolff-Parkinson-White sindroma, izuzev u slučaju kada su već evaluirane elektrofiziološke karakteristike akcesornog puta, kao i bilo koji mogući štetni uticaj digoksina na ove karakteristike. Ako se sumnja ili se zna da postoji akcesorni put, a nema prethodnih supraventrikularnih aritmija u anamnezi, digoksin je također kontraindiciran;
- Ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije;
- Hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, osim kod istovremeno prisutne atrijske fibrilacije i srčanog zatajenja, mada je i u tom slučaju potreban oprez ukoliko se digoksin treba primijeniti;
- Preosjetljivosti na aktivnu supstancu, druge glikozide digitalisa ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1..

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Monitoring

Pacijentima koji primaju digoksin treba periodično kontrolisati elektrolite u serumu i renalnu funkciju (koncentraciju kreatinina u serumu); učestalost procjena će zavisi od kliničke situacije.

Koncentracije digoksina u serumu mogu biti izražene u konvencionalnim jedinicama nanogram/ml (ng/ml) ili SI jedinicama nanomol/l (nmol/l). Pretvorba ng/ml u nmol/l, ostvaruje se množenjem ng/ml s 1,28.

Koncentracija digoksina u serumu može se utvrditi pomoću radioimunoeseja.

Krv bi trebalo uzeti 6 ili više sati nakon posljednje doze digoksina.

Ne postoje stroge smjernice o rasponu koncentracija u serumu koje su najučinkovitije. *Post-hoc* analize pacijenata sa srčanim zatajenjem u *Digitalis Investigation Group* istraživanju, pokazuju je da bi optimalni najniži nivo digoksina u serumu mogao biti 0,5 ng/ml (0,64 nanomol/l) do 1,0 ng/ml (1,28 nanomol/l).

Toksičnost digoksina je češće povezana sa serumskim koncentracijama digoksina većim od 2 ng/ml. Međutim, koncentraciju digoksina u serumu treba tumačiti u kliničkom kontekstu. Toksičnost se može dogoditi i pri nižim koncentracijama digoksina u serumu. U procjeni toga da li su simptomi uzrokovani s digoksinom, važni faktori su klinički status pacijenta, zajedno sa serumskim nivoom kalija i tireoidnom funkcijom (vidjeti dio 4.9.).

Određivanje koncentracije digoksina u serumu može biti veoma korisno pri odluci o daljnjem liječenju s digoksinom, ali drugi glikozidi i endogene supstance slične digoksinu, uključujući i metabolite digoksina, mogu ometati dostupne testove, te uvijek treba biti oprezan kod vrijednosti koje ne izgledaju razmjerno kliničkom stanju pacijenta. Opservacije, tokom privremenog prekida primjene digoksina, mogu biti prikladnije.

Aritmije

Toksičnost digoksina može precipitirati pojavu aritmija, od kojih neke mogu podsjećati na aritmije za koje bi lijek mogao biti savjetovan. Na primjer, atrijska tahikardija s varirajućim atrioventrikularnim blokom zahtijeva posebnu pažnju, budući da s kliničkog aspekta ritam podsjeća na atrijsku fibrilaciju.

Mnoga korisna djelovanja digoksina na aritmije proizlaze iz stepena blokade atrioventrikularnog provođenja. Međutim, kada već postoji nepotpuni atrioventrikularni blok, trebalo bi očekivati efekte brze progresije u blok. U potpunom srčanom bloku, idioventrikularni ritam izmicanja (*escape* ritam) može biti suprimiran.

Sinoatrijalni poremećaj

U nekim slučajevima sinoatrijalnog poremećaja (npr. *sick sinus* sindrom), digoksin može uzrokovati ili pogoršati sinusnu bradikardiju ili uzrokovati sinoatrijalni blok.

Infarkt miokarda

Primjena digoksina, u periodu neposredno nakon infarkta miokarda, nije kontraindicirana. Međutim, u nekih pacijenata, primjena inotropnih lijekova u ovakvim situacijama može rezultirati neželjenim povećanjima potrebe za kisikom miokarda i ishemijom. Neke retrospektivne studije praćenja pacijenata sugeriraju da je digoksin povezan s povećanim rizikom od smrti. Mora se imati na umu mogućnost pojave aritmija u pacijenata koji mogu biti hipokalijemični nakon infarkta miokarda i vjerovatno su hemodinamički nestabilni. Također, ne smiju se zaboraviti ni posljedična ograničenja za provođenje direktne kardioverzije strujom.

Srčana amiloidoza

Liječenje digoksinom općenito bi trebalo izbjegavati u pacijenata sa srčanim zatajenjem koje je povezano sa srčanom amiloidozom. Međutim, ukoliko alternativne terapije nisu odgovarajuće, digoksin se može primijeniti za kontrolu ventrikularne brzine u pacijenata sa srčanom amiloidozom i atrijskom fibrilacijom.

Miokarditis

Digoksin rijetko može potaknuti vazokonstrikciju, te ga stoga treba izbjegavati u pacijenata s miokarditisom.

Beri-beri bolest srca

Aдекватan odgovor na digoksin može izostati u pacijenata s beri-beri bolesti srca, ukoliko se istovremeno ne liječi bazični deficit tiamina.

Konstriktivni perikarditis

Digoksin ne bi trebalo primjenjivati u konstriktivnom perikarditisu, osim ako se koristi za kontrolu ventrikularne brzine u atrijskoj fibrilaciji ili za poboljšanje sistoličke disfunkcije.

Tolerancija na fizičko opterećenje

Digoksin poboljšava toleranciju na fizičko opterećenje u pacijenata s pogoršanom sistoličkom disfunkcijom lijeve komore srca i s normalnim sinusnim ritmom. Ovo može, ali i ne mora biti povezano s poboljšanim hemodinamičkim profilom. Međutim, korist digoksina u pacijenata sa supraventrikularnim aritmijama je najočiglednija tokom mirovanja, a manje se očituje pri fizičkom naporu.

Prekid primjene

U pacijenata koji primjenjuju diuretike i ACE inhibitor, ili samo diuretike, pokazalo se da prekid primjene digoksina rezultira kliničkim pogoršanjem.

Elektrokardiogram

Primjena terapijskih doza digoksina može uzrokovati produženje PR intervala i depresiju ST segmenta na elektrokardiogramu.

Digoksin može uzrokovati lažno pozitivne ST-T promjene na elektrokardiogramu, tokom testiranja pod fizičkim opterećenjem. Ovi elektrofiziološki efekti odražavaju očekivano djelovanje lijeka i ne upućuju na toksičnost.

Teška respiratorna bolest

Pacijenti s teškom respiratornom bolešću mogu imati povećanu osjetljivost miokarda na glikozide digitalisa.

Hipokalijemija

Hipokalijemija senzitivizira miokard na djelovanja srčanih glikozida.

Hipoksija, hipomagnezijemija i hiperkalcijemija

Hipoksija, hipomagnezijemija i značajna hiperkalcijemija povećavaju osjetljivost miokarda na srčane glikozide.

Oboljenje štitne žlijezde

Zahtijeva se pažljivost prilikom primjene digoksina u pacijenta s oboljenjem štitne žlijezde. Kod subnormalne funkcije štitne žlijezde, početnu dozu i dozu održavanja bi trebalo smanjiti. U slučaju hipertireoze, prisutna je relativna rezistencija na digoksin, te može biti potrebno povećanje doze. Tokom liječenja tireotoksikoze, doziranje bi trebalo smanjiti, čim se tireotoksikoza stavi pod kontrolu.

Malapsorpcija

Veće doze mogu biti potrebne u pacijenata sa sindromom malapsorpcije i nakon gastrointestinalnih rekonstruktivnih zahvata.

Hronično kongestivno zatajenje srca

Iako mnogi pacijenti s hroničnim zatajenjem srca imaju korist od akutne primjene digoksina, postoje i oni u kojih ne dolazi do konstantnog, značajnog ili trajnog hemodinamičkog poboljšanja. Stoga je važno, u slučaju dugotrajne primjene digoksina, procijeniti reakciju svakog pacijenta pojedinačno.

Direktna kardioverzija strujom

Rizik od izazivanja opasnih aritmija u toku provođenja direktne kardioverzije strujom, znatno je povećan kod prisutne toksičnosti digitalisa, a proporcionalan je primijenjenoj energiji kardioverzije.

Za elektivnu direktnu kardioverziju strujom u pacijenta koji se liječi s digoksinom, prije provođenja kardioverzije, neophodno je izvršiti 24-satni prekid primjene digoksina. U hitnim slučajevima, poput srčanog zastoja, pri pokušaju kardioverzije trebalo bi primijeniti najnižu efektivnu energiju.

Direktna kardioverzija strujom nije odgovarajuća za liječenje aritmija, za koje se smatra da su uzrokovane sa srčanim glikozidima.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Lažno povišeni nivoi digoksina u serumu mogu se pojaviti kada se uzorci dobiveni u pacijenata koji primaju enzalutamid analiziraju hemiluminiscentnim imunotestom s mikročesticama (engl. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA*), neovisno o tome liječe li se digoksinom. U slučaju nesigurnih rezultata, preporučuje se potvrditi nivo digoksina u serumu alternativnim testom bez poznate interferencije, kako bi se izbjegao svaki nepotrební prekid ili smanjenje doze digoksina (vidjeti dio 4.5.).

LANIBOS 0,25 mg tablete sadrže laktozu

Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije mogu nastati kao posljedica efekata na: renalnu ekskreciju, vezivanje za tkivo, vezivanje za proteine plazme, tjelesnu distribuciju, apsorpcijski kapacitet crijeva, aktivnost P-glikoproteina i osjetljivosti na digoksin. Razmatranje o mogućnosti interakcije, kadgod se planira istovremena terapija, najbolja je mjera opreza, a provjeravanje serumske koncentracije digoksina se preporučuje ako postoji bilo kakva sumnja.

Digoksin je substrat P-glikoproteina. Prema tome, inhibitori P-glikoproteina mogu povećati koncentracije digoksina u krvi, povećavanjem njegove apsorpcije i/ili reduciranjem njegovog renalnog klirensa (vidjeti dio 5.2.). Indukcija P-glikoproteina može rezultirati smanjenjima koncentracija digoksina u plazmi.

Kombinacije koje treba izbjegavati

Kombinacije koje mogu pojačati efekte digoksina kod istovremene primjene:

Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.

Digoksin, u kombinaciji s blokatorima beta-adrenoreceptora, može povećati vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

Lijekovi koji izazivaju hipokalijemiju ili intracelularni deficit kalija, mogu uzrokovati povećanu osjetljivost na digoksin. Ovi lijekovi uključuju i soli litija, kortikosteroide, karbenoksolon i neke diuretike. Istovremena primjena s diureticima, kao što su diuretici Henleove petlje ili hidroklorotiazid, treba biti popraćena strogim nadzorom elektrolita u serumu i funkcije bubrega.

Kalcij, posebno pri brzoj intravenoznoj primjeni, može izazvati ozbiljne aritmije u digitaliziranih pacijenata.

Simpatomimetički lijekovi imaju direktna pozitivna hronotropna djelovanja, koja mogu promovirati srčane aritmije, a također mogu dovesti i do hipokalijemije, koja može voditi ka razvoju ili pogoršanju srčanih aritmija. Istovremena primjena digoksina i simpatomimetika, može povećati rizik od srčanih aritmija.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

Kombinacije koje mogu pojačati efekte digoksina kod istovremene primjene:

amiodaron, kanagliflozin, daklatasvir, flibanserin, flekainid, prazosin, propafenon, kinidin, spironolakton, makrolidni antibiotici npr. eritromicin i klaritromicin, tetraciklin (a moguće i drugi antibiotici), gentamicin, izavukonazol, itrakonazol, posakonazol, ivakaftor, kinin, trimetoprim, alprazolam, indometacin, propantelin, mirabegron, nefazodon, atorvastatin, ciklosporin, epoprostenol (prolazno), antagonisti receptora vazopresina (tolvaptan i konivaptan), karvedilol, ritonavir/režimi koji sadrže ritonavir, taleprevir, dronedaron, ranolazin, simeprevir, telmisartan, tikagrelor, velpatasvir, venetoklaks, lapatinib, vandetanib, vemurafenib i osimertinib. Treba biti oprezan kada se bilo koji od prethodno navedenih lijekova primjenjuje u kombinaciji s digoksinom. Koncentracije digoksina u serumu treba pratiti i koristiti za titraciju digoksina.

Istovremena primjena digoksina i senozida može biti povezana s umjerenim povećanjem rizika od toksičnosti digoksina u pacijenata sa srčanim zatajenjem.

Pacijenti koji primjenjuju digoksin, osjetljiviji su na efekte hiperkalijemije pogoršane suksametonijem.

Istovremena primjena lapatiniba s oralnim digoksinom rezultirala je povećanjem AUC digoksina. Potreban je oprez prilikom istovremenog doziranja digoksina s lapatinibom.

Lijekovi koji modificiraju vaskularni tonus aferentnih i eferentnih arteriola mogu izmijeniti glomerularnu filtraciju. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) smanjuju angiotenzinom II-posredovanu vazokonstrikciju eferentne arteriole, dok nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) i inhibitori enzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) smanjuju prostaglandinom-posredovanu vazodilataciju aferentne arteriole. ARB, ACEI, NSAIL i inhibitori COX-2 nisu značajno promijenili farmakokinetiku digoksina ili nisu promijenili PK parametre na konzistentan način. Međutim, ovi lijekovi mogu modificirati renalnu funkciju u nekih pacijenata, što rezultira sekundarnim povećanjem digoksina.

Blokatori kalcijevih kanala mogu ili povećati, ili ne mijenjati nivoe digoksina u serumu. Verapamil, felodipin i tiapamil, povećavaju nivoe digoksina u serumu. Nifedipin i diltiazem mogu ili povećavati, ili ne uticati na nivoe digoksina u serumu. Isradipin ne mijenja nivoe digoksina u serumu. Također je poznato da blokatori kalcijevih kanala imaju depresivna djelovanja na sinoatrijalnu i atrioventrikularnu nodalnu provodljivost, posebno diltiazem i verapamil.

Inhibitori protonske pumpe (PPI) mogu povećati nivoe digoksina u plazmi. Apsorpcija nepromijenjenog digoksina je pojačana i metabolizam digoksina u gastrointestinalnom traktu je inhibiran omeprazolom, što rezultira povećanim nivoima digoksina u plazmi. Slični efekti su zabilježeni s pantoprazolom i rabeprazolom, ali u manjem omjeru.

Kombinacije koje mogu smanjiti efekte digoksina kod istovremene primjene:

antacidi, neki od laksativa koji prave masu stolice, kaolin-pektin, akarboza, neomicin, penicilamin, rifampicin, neki citostatici, metoklopramid, sulfasalazin, adrenalin, salbutamol,olestiramin, fenitoin, kantarion (*Hypericum perforatum*), bupropion i dopunska enteralna prehrana.

Bupropion i njegov glavni cirkulirajući metabolit, sa i bez digoksina, stimulirali su OATP4C1-posredovani transport digoksina. Digoksin je identificiran kao supstrat za aOATP4C1 u bazolateralnoj strani proksimalnih bubrežnih tubula. Vezivanje bupropiona i njegovih metabolita za OATP4C1 bi možda moglo povećati transport digoksina, a time i povećati renalnu sekreciju digoksina.

Druge interakcije

U stanju dinamičke ravnoteže (*steady-state*), milrinon ne mijenja nivo digoksina u serumu.

Određivanje koncentracija digoksina u serumu hemiluminiscentnim imunotestom s mikročesticama (engl. *Chemiluminescence Microparticle Immunoassay, CMLA*), tokom primjene enzalutamida, može uzrokovati lažno povišene nivo digoksina u serumu. Rezultate je potrebno potvrditi drugom vrstom testa (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena digoksina u trudnoći nije kontraindicirana, iako se u trudnica doziranje može manje predvidjeti, nego u žena koje nisu trudne. U nekih žena su potrebne povišene doze digoksina u toku trudnoće. Kao i uz sve lijekove, primjenu digoksina u trudnoći bi trebalo razmotriti samo kada očekivana klinička korist liječenja za majku nadilazi bilo koji mogući rizik za plod koji se razvija.

Uprkos ekstenzivnom antenatalnom izlaganju preparatima digitalisa, nisu uočena značajna neželjena djelovanja na plod ili novorođenče, kada su koncentracije digoksina u serumu majke održavane unutar normalnog raspona. Iako postoje nagađanja da direktno djelovanje digoksina na miometrij može rezultirati relativnim prematuritetom i malom porođajnom težinom, ne može se isključiti ni doprinosna uloga bazičnog srčanog oboljenja. Liječenje fetalne tahikardije i kongestivnog srčanog zatajenja, uspješno se ostvaruje primjenom digoksina u majke.

Zabilježeni su neželjeni fetalni efekti, kada su majke bile izložene toksičnosti digitalisa.

Dojenje

Iako se digoksin izlučuje u majčino mlijeko, količine su beznačajne, te dojenje nije kontraindicirano.

Plodnost

Nema dostupnih informacija o djelovanju digoksina na plodnost u ljudi.

Nema dostupnih podataka o tome da li digoksin ima ili nema teratogena djelovanja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

S obzirom na to da su u pacijenata koji su primali digoksin zabilježeni poremećaji centralnog nervnog sistema i vida, pacijenti trebaju primijeniti oprez prije nego što pristupe upravljanju motornim vozilima, rukovanju mašinama ili učestvovanju u opasnim aktivnostima.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Općenito, neželjene reakcije digoksina zavise od doze i javljaju se pri dozama većim od onih koje su potrebne za postizanje terapijskog efekta.

Prema tome, neželjene reakcije se rjeđe javljaju kada se digoksin koristi unutar raspona preporučenih doza, ili unutar raspona terapijskih serumskih koncentracija i kada je potrebno obratiti posebnu pažnju na istovremeno primijenjene lijekove i stanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene su tekstu koji slijedi, a svrstane su prema organskim sistemima i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana kao:

Vrlo često $\geq 1/10$;

Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$;

Manje često $\geq 1/1.000$ i $< 1/100$;

Rijetko $\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$;

Vrlo rijetko $< 1/10.000$, uključujući izolirane slučajeve.

Vrlo česti, česti i manje česti događaji, općenito se utvrđuju iz kliničkih ispitivanja. Učestalost pri placebo je uzeta u obzir. Neželjene reakcije ustanovljene tokom post-marketingškog praćenja lijeka, uzete su u razmatranje kao rijetke ili vrlo rijetke (uključujući izolirane slučajeve).

Organski sistem	Učestalost	Neželjena djelovanja
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo rijetko	Trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Depresija
	Vrlo rijetk	Psihotični poremećaj, apatija, stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Poremećaj nervnog sistema, omaglica
	Vrlo rijetko	Glavobolja
Poremećaji oka	Često	Oštećenje vida (zamagljen vid ili ksantopsija)
Srčani poremećaji	Često	Aritmija, poremećaj provođenja, bigeminija, trigeminija, PR prolongacija, sinusna bradikardija
	Vrlo rijetko	Supraventrikularna tahiaritmija, atrijska tahikardija (sa ili bez bloka), supraventrikularna tahikardija (nodalna aritmija), ventrikularna aritmija, ventrikularne ekstrasistole, depresija ST segmenta na elektrokardiogramu
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina, povraćanje, proljev
	Vrlo rijetko	Intestinalna ishemija, gastrointestinalna nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Vrlo rijetko	Ginekomastija*
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Umor, malaksalost, opća slabost

*Vidjeti „Opis odabranih neželjenih reakcija“

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Kožni osip, urtikarijalnog ili skarlatiniformnog karaktera, može biti praćen s izraženom eozinofilijom.

Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Ginekomastija se može javiti pri dugoročnoj primjeni.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Simptomi i znaci toksičnosti su uglavnom slični onima koji su opisani u dijelu 4.8., ali mogu biti mnogo češći i mnogo teži.

Znaci i simptomi toksičnosti digoksina postaju sve češći pri nivoima iznad 2,0 ng/ml (2,56 nanomol/l), iako postoje značajne interindividualne varijacije. Međutim, pri odlučivanju da li su se pacijentovi simptomi razvili usljed digoksina, klinički status, zajedno sa serumskim nivoima elektrolita i tireoidnom funkcijom, predstavljaju važne faktore (vidjeti dio 4.2.). U pacijenata koji se podvrgavaju hemodijalizi, primjena digoksina je povezana s povećanim mortalitetom; pacijenti s niskim koncentracijama kalija prije dijalize su najviše izloženi riziku.

Odrasli

U odraslih osoba bez srčanog oboljenja, klinička opservacija sugerije da predoziranje s 10 do 15 mg digoksina predstavlja dozu koja prouzrokuje smrt polovine pacijenata. U slučaju ingestije više od 25 mg digoksina od strane odrasle osobe bez srčanog oboljenja, smrtni ishod ili progresivna toksičnost bi se mogli spriječiti jedino s primjenom digoksin-vezujućih Fab fragmenata antitijela.

Kardijalne manifestacije

Kardijalne manifestacije su najčešći i najozbiljniji znak i akutne i hronične toksičnosti. Najizraženiji kardijalni efekti općenito se javljaju 3 do 6 sati nakon predoziranja i mogu perzistirati tokom sljedeća 24 sata ili duže. Toksičnost digoksina može rezultirati s pojavom gotovo bilo kojeg tipa aritmije. Različiti poremećaji ritma u istog pacijenta su česti. Ovo uključuje i paroksizmalnu atrijsku tahikardiju s varijabilnim atrioventrikularnim (AV) blokom, ubrzani spojni ritam, sporu atrijsku fibrilaciju (s vrlo malom varijacijom u ventrikularnoj brzini) i dvostruko usmjerenu ventrikularnu tahikardiju.

Preuranjene ventrikularne kontrakcije, često su najranije i najčešće aritmije. Bigemija i trigemija, također se često javljaju.

Sinusna bradikardija i druge bradiaritmije su vrlo česte.

Srčani blok I, II i III stepena i AV disocijacija, također su česti.

Rana toksičnost može se manifestirati samo s produženjem PR intervala.

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.**

Ventrikularna tahikardija također može biti manifestacija toksičnosti.

Srčani arrest, usljed asistole ili ventrikularne fibrilacije zbog toksičnosti digoksina, uglavnom je fatalan.

Akutno, masivno predoziranje digoksinom može rezultirati s blagom do izraženom hiperkalijemijom, usljed inhibicije natrij-kalij ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) pumpe. Hipokalijemija može doprinijeti toksičnosti (vidjeti dio 4.4.).

Nekardijalne manifestacije

Gastrointestinalni simptomi su vrlo česti i pri akutnoj i pri hroničnoj toksičnosti. Ovi simptomi prethode srčanim manifestacijama u približno polovine pacijenata, u većini literaturnih izvještaja. Anoreksija, mučnina i povraćanje zabilježeni su s incidencom do 80%. Ovi simptomi su uglavnom prisutni u ranoj fazi predoziranja.

Neurološke i vizuelne manifestacije se javljaju i pri akutnoj i pri hroničnoj toksičnosti. Omaglica, različiti CNS poremećaji, umor i malaksalost, vrlo su česti. Najčešći poremećaj vida je odstupanje pri viđenju boja (predominira žuto-zelena boja). Ovi neurološki i vizualni simptomi mogu perzistirati, čak i nakon što se povuku drugi znaci toksičnosti.

U hroničnoj toksičnosti, nespecifični ekstrakardijalni simptomi, poput malaksalosti i slabosti, mogu predominirati.

Pedijatrijska populacija

U djece uzrasta od 1 do 3 godine, bez srčanog oboljenja, klinička opservacija pokazuje da predoziranje s 6 do 10 mg digoksina predstavlja dozu koja prouzrokuje smrt polovine pacijenata.

Nakon ingestije više od 10 mg digoksina od strane djeteta uzrasta od 1 do 3 godine, bez srčanog oboljenja, ishod je bio ujednačeno fatalan, kada nije primijenjen tretman s Fab fragmentima.

Većina manifestacija hronične toksičnosti u djece, događa se tokom ili kratko nakon predoziranja digoksinom.

Kardijalne manifestacije

Iste aritmije ili kombinacije aritmija koje se javljaju u odraslih, mogu se javiti i u djece. Sinusna tahikardija, supraventrikularna tahikardija i brza atrijalna fibrilacija, rjeđe se viđaju u pedijatrijskoj populaciji.

U pedijatrijskih pacijenata će se vjerovatnije javiti poremećaj atrioventrikularnog provođenja ili sinusna bradikardija.

Ventrikularna ektopija je rjeđa, mada su pri masivnom predoziranju zabilježeni slučajevi ventrikularne ektopije, ventrikularne tahikardije i ventrikularne fibrilacije.

U novorođenčadi, sinusna bradikardija ili sinusni arrest i/ili produženi PR intervali su česti znaci toksičnosti. Sinusna bradikardija je česta u male dojenčadi i djece. U starije djece, AV blokovi su najčešći poremećaji provođenja.

Za bilo koju aritmiju ili promjenu u srčanom provođenju, koji se razviju u djeteta koje primjenjuje digoksin, treba pretpostaviti da su uzrokovani s digoksinom, dok se daljnjom evaluacijom ne dokaže suprotno.

Nekardijalne manifestacije

Česte nekardijalne manifestacije, slične onima koje se javljaju u odraslih, su gastrointestinalne, CNS i vizualne. Međutim, mučnina i povraćanje nisu česti u dojenčadi i male djece.

Pored neželjenih djelovanja uočenih uz primjenu preporučenih doza, kod predoziranja su zabilježeni i gubitak tjelesne težine u grupama djece starijeg uzrasta i zatajenje u napredovanju dojenčadi, abdominalni bol uzrokovan s ishemijom mezenterične arterije, omamljenost i poremećaji ponašanja, uključujući i psihotične manifestacije.

Tretman

Nakon nedavne ingestije, poput slučajnog ili namjernog samotrovanja, količina lijeka dostupna za apsorpciju može se umanjiti s gastričnom lavažom. Gastrična lavaža povećava tonus vagusa, te može izazvati ili pogoršati aritmije. Treba razmotriti prethodni tretman s atropinom, ako se vrši gastrična lavaža. Tretman s digitalis Fab antitijelom obično čini gastričnu lavažu nepotrebnom. U rijetkim slučajevima gdje je gastrična lavaža indicirana, trebaju je obavljati isključivo osobe s odgovarajućom obukom i stručnim znanjem.

Pacijenti s masivnom ingestijom digitalisa, trebali bi primiti visoke doze aktivnog uglja, kako bi se prevenirala apsorpcija digoksina i izvršilo njegovo vezanje u crijevima tokom entero-enterične recirkulacije.

Ako je prisutna hipokalijemija, treba je korigovati dodacima kalija, oralno ili intravenski, u ovisnosti od hitnosti. U slučajevima ingestije velike količine digoksina, može doći do pojave hiperkalijemije, usljed otpuštanja kalija iz skeletnih mišića. Prije primjene kalija kod predoziranja s digoksinom, mora se znati kakav je nivo kalija u serumu.

Bradiaritmije mogu reagirati na terapiju s atropinom, ali može biti potreban privremeni kardijalni *pacemaker*. Ventrikularne aritmije mogu odgovarati na lidokain ili fenitoin.

Dijaliza nije posebno efikasna u eliminaciji digoksina iz organizma, kod potencijalno po život opasne toksičnosti.

Digoksin-specifično antitijelo Fab je specifičan i vrlo efikasan tretman za toksičnost digoksina. Rapidno poboljšanje kod komplikacija povezanih s ozbiljnim trovanjem digoksinom, digitoksinom i srodnim glikozidima, događalo se nakon iv. aplikacije digoksin specifičnih (ovčjih) fragmenata antitijela (Fab). Za detalje, pogledajte literaturu koja se dostavlja zajedno s fragmentima antitijela.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi s djelovanjem na srce, srčani glikozidi, glikozidi digitalisa.

ATC kod C01AA05.

Mehanizam djelovanja

Digoksin pojačava kontraktilnost miokarda putem direktne aktivnosti. Ovo djelovanje je proporcionalno dozi u nižem rasponu, a određeni efekt se postiže i pri dosta niskom doziranju. To se odvija i u normalnom miokardu, iako je tada bez fiziološke koristi. Osnovno djelovanje digoksina je isključivo inhibicija adenozin trifosfataze, a time i aktivnosti razmjene natrija-kalija ($\text{Na}^+\text{-K}^+$). Promijenjena distribucija iona kroz membranu, rezultira s povećanim ulaskom kalcijevih iona, a time i s povećanom dostupnošću kalcija tokom perioda ekscitaciono-kontraktione sprege. Stoga se jačina digoksina može činiti značajno povećanom, kada je ekstracelularna koncentracija kalija niska, dok hiperkalijemija ima suprotan efekt.

Digoksin ima isto bazično djelovanje na inhibiciju $\text{Na}^+\text{-K}^+$ mehanizma razmjene u ćelijama autonomnog nervnog sistema, stimulirajući ih da vrše indirektnu kardijalnu aktivnost. Povećanja eferentnih vagalnih impulsa, rezultiraju reduciranim simpatičkim tonusom i smanjenom brzinom provođenja impulsa kroz atrijske i atrioventrikularni čvor. Stoga je smanjenje ventrikularne brzine, glavni korisni učinak digoksina.

Intravenska primjena udarne doze proizvodi znatan farmakološki efekt unutar perioda od 5 do 30 minuta, a kod oralne primjene početak djelovanja postiže se za 0,5 do 2 sata.

Farmakodinamički efekti

PROVED ispitivanje je osmišljeno kako bi se utvrdila efikasnost digoksina u 88 pacijenata s hroničnim, stabilnim, blagim do umjerenim zatajenjem srca. Prekid primjene digoksina ili njen nastavak proveden je u prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom multicentričnom ispitivanju pacijenata s hroničnim, stabilnim, blagim do umjerenim zatajenjem srca, usljed sistoličke disfunkcije lijeve komore. Pacijenti su imali normalan sinusni ritam i primali su dugotrajnu terapiju s diureticima i digoksinom. Pacijenti koji su prekinuli terapiju s digoksinom, pokazali su pogoršan maksimalni kapacitet pri tjelesnom opterećenju ($p=0,003$), povećanu učestalost neuspjeha liječenja ($p=0,039$) i smanjenje vremena do neuspjeha liječenja ($p=0,037$). Pacijenti koji su nastavili primati digoksin, imali su manju tjelesnu težinu ($p=0,044$) i srčanu brzinu ($p=0,003$), a višu ejekcijsku frakciju lijeve komore ($p=0,016$). Ukupni procent sudionika, koji su imali jedno ili više neželjenih događaja, bio je sličan u obje grupe: 59% u placebo grupi i 69% u grupi koja je primala digoksin. Vrste neželjenih događaja nisu bile specificirane.

Studija RADIANCE ispitivala je efekte prekida primjene digoksina u stabilnih pacijenata klase NYHA II i III, koji su primali diuretike i ACE inhibitore. 178 pacijenata je u početku bilo stabilizirano primjenom kombinacije kaptoprila ili enalaprila, diuretika i digoksina, a zatim su bili randomizirani za nastavak terapije s digoksinom, ili za promjenu na placebo. Relativni rizik od pogoršanja bolesti u placebo grupi bio je 5,9, pri usporedbi s digoksin grupom. Prekid primjene digoksina bio je popraćen pogoršanjem simptoma, smanjenom tolerancijom u odnosu na tjelesno opterećenje i pogoršanjem kvaliteta života, što ukazuje na to da su pacijenti s hroničnim zatajenjem srca bili pod značajnim rizikom od prekida primjene lijeka, usprkos nastavku terapije s diureticima i ACE inhibitorima. Približno 56% pacijenata u placebo grupi i 49% u digoksin grupi, imalo je nespecificirana neželjena djelovanja.

U DIG ispitivanju, 6800 pacijenata sa zatajenjem srca randomizirano je da prime digoksin ili placebo. Nije utvrđena razlika u smrtnosti od svih uzroka, između pacijenata koji su liječeni digoksinom i onih koji su primali placebo. U grupi koja je primala digoksin, došlo je do smanjenja rizika od smrti povezane s pogoršanjem zatajenja srca (omjer rizika 0,88; interval pouzdanosti 95%, 0,77 do 1,01; $p=0,06$). Međutim, pacijenti koji su primali digoksin imali su značajno ($p<0,001$) manje prijema u bolnicu, kada se lijek uzimao uz diuretike i ACE inhibitore. Terapija s digoksinom bila je najkorisnija u pacijenata s ejekcijskim frakcijama $\leq 25\%$, pacijenata s povećanim srcem (kardiorakalni omjer $>0,55$), te u pacijenata s NYHA funkcionalnim klasama III ili IV. U DIG ispitivanju, 11,9% pacijenata u digoksin grupi i 7,9% pacijenata u placebo grupi bilo je suspektno na toksičnost digoksina, a najčešći simptomi bile su nove epizode ventrikularne fibrilacije, supraventrikularne aritmije, tahikardije ili uznapređovalog atrioventrikularnog bloka.

Ispitivanje AFFIRM obuhvatilo je ukupno 4060 pacijenata, uključenih u randomiziranu, multicentričnu usporedbu dvije strategije liječenja, u pacijenata s atrijskom fibrilacijom i s visokim rizikom od moždanog udara ili smrti. Primarna krajnja tačka bila je ukupna smrtnost. Bilo je 356 smrtnih slučajeva među pacijentima koji su primali terapiju za kontrolu ritma (amiodaron, dizopiramid, flekainid, moricizin, prokainamid, propafenon, kinidin, sotalol, i kombinacije ovih lijekova) i 310 smrtnih slučajeva među onima koji su primali terapiju za kontrolu brzine [β -blokatori, blokatori kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem), digoksin, i kombinacije ovih lijekova) (smrtnost u periodu od pet godina, 23,8%, odnosno, 21,3%; omjer rizika, 1,15 [interval pouzdanosti 95%, 0,99 do 1,34]; $p=0,08$). Više pacijenata je hospitalizirano u grupi s kontrolom ritma nego u grupi s kontrolom brzine, a bilo je i više neželjenih djelovanja u grupi s kontrolom ritma.

Indirektne promjene kontraktilnosti srca su također rezultat promjena u venskom odgovoru, nastalih zbog izmijenjene autonomne aktivnosti i direktne venske stimulacije. Međudjelovanje između direktne i indirektne aktivnosti upravlja ukupnim cirkulatornim odgovorom, koji nije identičan za sve osobe. U prisustvu određenih supraventrikularnih aritmija, neurogenski posredovano usporavanje AV provođenja je najvažnije.

Stepen neurohormonalne aktivacije, koji se događa u pacijenata sa zatajenjem srca, povezan je s pogoršanjem kliničkog stanja i s povećanim rizikom od smrti. Digoksin smanjuje aktivaciju i simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin sistema, neovisno o svojim inotropnim djelovanjima, te stoga može povoljno uticati na preživljavanje. Ostaje i dalje nejasno da li se to postiže s direktnim simpato-inhibitornim efektima ili s ponovnom senzitivizacijom barorefleksnih mehanizama.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

T_{max} nakon intravenske primjene je otprilike 1 do 5 sati, dok je T_{max} nakon oralne primjene 2 do 6 sati. Nakon oralne primjene, digoksin se apsorbira iz želuca i gornjeg dijela tankog crijeva. Kada se digoksin primjenjuje nakon obroka, brzina apsorpcije je usporena, ali je ukupna količina apsorbiranog digoksina obično nepromijenjena. Međutim, kada se digoksin uzima s hranom bogatom vlaknima, količina lijeka apsorbirana iz oralne doze može biti smanjena.

Bioraspoloživost oralno primijenjenog digoksina iznosi otprilike 63%, pri primjeni tableta i 75%, pri primjeni oralne otopine.

Distribucija

Početna distribucija digoksina iz centralnog u periferni prostor, obično traje 6-8 sati. Nju prati postepeniji pad koncentracije digoksina u serumu, što je u ovisnosti od eliminacije digoksina iz tijela. Volumen distribucije je visok ($V_{dss} = 510$ litara u zdravih dobrovoljaca), što ukazuje da se digoksin u značajnoj mjeri veže za tjelesna tkiva. Najveće koncentracije digoksina uočene su u srcu, jetri i bubregu, s tim da je koncentracija u srcu u prosjeku 30 puta veća nego u sistemskoj cirkulaciji. Iako je koncentracija u skeletnom mišiću znatno manja, ta se količina ne može zanemariti, s obzirom da na skeletne mišiće otpada 40% ukupne tjelesne mase. Od malog dijela digoksina koji cirkulira u plazmi, otprilike je 25% vezano za proteine.

Biotransformacija

Većina digoksina izlučuje se putem bubrega u nepromijenjenom obliku, iako se mali udio doze metabolizira u farmakološki aktivne i neaktivne metabolite. Glavni metaboliti digoksina su dihidrodigoksin i digoksigenin.

Eliminacija

Glavni put eliminacije je renalna ekskrecija nepromijenjenog lijeka.

Digoksin je supstrat P-glikoproteina. Kao efluksni protein na apikalnoj membrani enterocita, P-glikoprotein može ograničiti apsorpciju digoksina. P-glikoprotein koji se nalazi u renalnim proksimalnim tubulima, izgleda da je bitan faktor pri renalnoj eliminaciji digoksina (vidjeti dio 4.5.).

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, između 60 i 75% doze nađeno je u urinu u nepromijenjenom obliku, tokom 6-dnevnog perioda praćenja. Pokazalo se da je ukupni tjelesni klirens digoksina u direktnoj povezanosti s renalnom funkcijom, te je shodno tome, procent dnevnog gubitka funkcija kreatinin klirensa. Utvrđeno je, ukupni i renalni klirensi digoksina iznose 193 ± 25 ml/min i 152 ± 24 ml/min, u zdravoj kontrolnoj populaciji.

Kod malog procenta osoba se u gastrointestinalnom traktu, pomoću bakterija iz debelog crijeva, oralno primijenjeni digoksin pretvara u kardioinaktivne reducirajuće produkte (digoksin-reducirajući produkti ili DRP). U ovih osoba se više od 40% doze može izlučiti u obliku DRP-a u urinu. Renalni klirensi dva glavna metabolita, dihidrodigoksina i digoksigenina, iznosili su 79 ± 13 ml/min i 100 ± 26 ml/min, redom.

Međutim, u većini slučajeva glavni put eliminacije digoksina je renalna ekskrecija nepromijenjenog lijeka.

Terminalni eliminacioni poluživot digoksina u pacijenata s normalnom renalnom funkcijom iznosi 30-40 sati.

S obzirom da je više lijeka vezano za tkiva nego što cirkulira u krvi, digoksin se ne uklanja efikasno iz tijela u toku kardiopulmonalnog bajpasa. Povrh toga, svega oko 3% doze digoksina biva uklonjeno iz tijela tokom petosatne hemodijalize.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

U novorođenačkom periodu, renalni klirens digoksina je smanjen i moraju se izvršiti odgovarajuće prilagodbe doziranja. To je naročito izraženo u nedonoščadi, s obzirom da renalni klirens odražava sazrijevanje renalne funkcije. Nađeno je da klirens digoksina iznosi $65,6 \pm 30$ ml/min/ $1,73$ m² pri uzrastu od 3 mjeseca, u usporedbi sa samo 32 ± 7 ml/min/ $1,73$ m² pri uzrastu od 1 sedmice. Pri uzrastu od 12 mjeseci, zabilježen je klirens digoksina od 88 ± 43 ml/min/ $1,73$ m². Nakon ranog novorođenačkog perioda, u djece se općenito zahtijevaju proporcionalno veće doze nego u odraslih, na temelju tjelesne težine i tjelesne površine.

Oštećenje bubrega

Terminalni eliminacioni poluživot digoksina produžen je u pacijenata s oštećenom renalnom funkcijom, a u anuričnih pacijenata on može trajati i 100 sati.

Oštećenje jetre

Oštećenje jetre ima mali efekt na klirens digoksina.

Stariji

Pad funkcije bubrega povezan sa životnom dobi, u starijih pacijenata može rezultirati nižim stopama klirensa digoksina nego u mlađih ispitanika, sa zabilježenim procentom klirensa digoksina od 53 ml/min/ $1,73$ m² u starijih osoba.

Spol

Klirens digoksina je 12%-14% niži u žena nego u muškaraca, i to će možda trebati uzeti u obzir pri proračunima doziranja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeneza, mutageneza

Digoksin nije pokazao genotoksični potencijal u *in vitro* studijama (Amesov test i mišji limfom). Nema dostupnih podataka o karcinogenom potencijalu digoksina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza
- Talk
- Kukuruzni skrob
- Povidon
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC folije (250 µm; transparentna) i aluminijske folije (20 µm) (2 blistera sa po 10 tableta u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek, d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

LANIBOS, 0,25 mg, tableta, 2 blistera sa po 10 tableta: 04-07.3-2-3293/21 od 10.03.2022.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 10.11.2025.

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2025.**