

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIGOXINĂ ZENTIVA 0,25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține digoxină 0,25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 80,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde cu suprafață plană, de culoare albă sau foarte slab gălbui, aspect uniform, structură compactă și omogenă, cu margini conturate, intacte..

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Digoxina este indicată în:
- insuficiența cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică dominantă,
- insuficiența cardiacă cronică asociată cu fibrilație atrială;
- tahiaritmii supraventriculare: flutter și fibrilație atrială, tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie joncțională.

Acest medicament este destinat adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 3 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozajul este strict individual.

Luând în considerare aria terapeutică redusă a digoxinei și riscul crescut de intoxicație al acesteia, doza trebuie adaptată în funcție de starea miocardică prezentă, calitatea funcției renale, greutatea pacientului, bolile concomitente și alți factori care influențează sensibilitatea miocardică la glicozide cardiace (interacțiuni medicamentoase). Dacă este cazul, concentrațiile plasmatice ale digoxinei trebuie monitorizate.

Adulți

Digitalizarea efectuată treptat este o practică obișnuită. Doza variază între 0,250 - 0,500 mg pe zi, la pacienții vârstnici, de obicei se administrează o doză inițială mai mică. La pacienții cu funcție renală normală, starea de echilibru se realizează după 6 - 7 zile de administrare a digoxinei.

În mod excepțional, în cazul în care este necesar un efect terapeutic rapid, se poate utiliza o digitalizare rapidă. O doză de încărcare de 0,500 mg trebuie administrată de 1 până la 2 ori în prima zi, apoi trebuie administrate 0,250 mg la fiecare 6 până la 8 ore între ziua 2 și ziua 4.

Doza zilnică de întreținere obișnuită este de 0,125 - 0,250 mg cu administrare orală, o dată pe zi.

Copii cu vârsta peste 3 ani

Copiilor cu vârsta peste 3 ani li se administrează doze relativ mai mari comparativ cu adulții. Doza inițială de încărcare variază între 10 - 50 µg/kg greutate corporală. Doza de încărcare este administrată, de obicei, în 3-4 doze parțiale în intervale de 6 - 8 ore, cu o monitorizare atentă a stării clinice în prima până în a doua zi de tratament. Doza zilnică de întreținere variază între 10 - 25 µg/kg greutate corporală o dată pe zi, în funcție de vârstă și de funcția renală.

În insuficiența renală, doza zilnică administrată trebuie ajustată proporțional cu scăderea clearance-ului creatininei endogene (Clcr) sau cu creșterea concentrației plasmatice a creatininei (Clcr). În Clcr sub 0,83 ml/s, adică sub 50 ml/min sau în Clcr peste 150 µmol/l, doza zilnică de întreținere scade aproximativ la $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$. În Clcr sub 0,42 ml/s, adică sub 25 ml/min sau în Clcr peste 300 µmol/l, doza zilnică de întreținere scade la $\frac{1}{3}$ sau chiar mai puțin, cel mai bine sub monitorizarea concomitentă a concentrațiilor plasmatice de digoxină (cerință absolută în anurie sau hemodializă).

Doza maximă unică este de 1 mg pe zi, doza maximă zilnică este de 2 mg cu administrare orală.

Mod de administrare

Medicamentul trebuie luat înainte de masă. În caz de greață la nivel gastric, poate fi luat după masă.

Trebuie administrat cu o cantitate mică de lichid. Se recomandă administrarea produsului în mod regulat, în același moment al zilei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte glicozide digitalice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Intoxicație digitalică;
- Insuficiență miocardică cu ritm sinusal lent sau ritm atrial lent și blocuri AV de gradul II și III (blocurile intra-ventriculare nu sunt contraindicate);
- Tahiaritmii supraventriculare în cadrul sindromului Wolf-Parkinson-White;
- Hiperexcitabilitate ventriculară în special extrasistole survenite când pacientul se află deja sub acțiunea unui preparat digitalic;
- Cardiomiopatie hipertrofică cu obstrucție și cardiomiopatie restrictivă;
- Pericardita cronică constrictivă;
- Tahicardie ventriculară în infarctul miocardic recent și fibrilație ventriculară;
- Administrare de sultopridă, calciu intravenos;
- Simptome de supradozaj digitalic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc trebuie luat în considerare cu atenție în:

- insuficiență cardiacă congestivă datorată unei obstrucții mecanice fără fibrilație atrială concomitentă (stenoză mitrală severă cu tahicardie sinusală, stenoză a valvei aortice, anevrism, embolie pulmonară repetată, cor pulmonale în insuficiența respiratorie, pericardită);
- hipoxemie acută;
- infarct miocardic acut;
- miocardită acută;

- pacienți vârstnici;
- tulburări ale electroliților și ale echilibrului acido-bazic (hipokaliemie, hiperkaliemie, hipomagneziemie, hipocalcemie, hipercalcemie, acidoză);
- sindromul sinusurilor bolnave;
- cardioversie planificată;
- pacienți cu mixedem;
- tahicardie ventriculară și extrasistole ventriculare.

Intoxicația digitalică favorizează apariția aritmiilor și, de exemplu, tahicardia atrială cu bloc atrio-ventricular variabil necesită o atenție deosebită întrucât din punct de vedere clinic ritmul seamănă cu fibrilația atrială.

În cazul infarctului miocardic acut, administrarea digoxinei nu este adecvată, numai în insuficiența miocardică concomitentă și în fibrilația atrială.

La pacienții cu tulburări de conducere sino-atriale (de exemplu boala nodului sinusal) digoxina poate determina sau exacerba bradicardia sinusală sau poate determina bloc sino-atrial.

Determinarea concentrației serice de digoxină poate fi foarte utilă pentru continuarea tratamentului cu digoxină, dar doze toxice din alte glicozide pot determina reacții încrucișate, sugerând greșit concentrațiile aparent satisfăcătoare de digoxină.

În unele cazuri, în care s-au administrat glicozide cardiotonice în ultimele două săptămâni trebuie reconsiderate recomandările în privința dozajului inițial și se recomandă reducerea dozei.

Pacienții cu afecțiuni respiratorii severe pot avea o sensibilitate miocardică crescută la glicozidele cardiotonice.

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în funcție de nivelul clearance-ului creatininei (vezi pct. 4.2). La vârstnici și la pacienți cu afectarea funcției renale este necesară ajustarea dozelor inițiale cât și a dozelor de întreținere, datorită reducerii clearance-lui renal al digoxinei.

Hipokaliemia sensibilizează miocardul la acțiunea glicozidelor cardiotonice.

Hipoxemia, hipomagneziemia și hipercalcemia severă cresc sensibilitatea miocardului la acțiunea glicozidelor cardiotonice.

Sunt necesare precauții în cazul pacienților cu tulburări ale glandei tiroide. Dozele inițiale și de întreținere trebuie reduse în caz de hipofuncție tiroidiană. În hipertiroidism poate exista o rezistență relativă la digoxină și poate fi necesară mărirea dozelor.

Pacienții cu sindrom de malabsorbție sau resecții gastro-intestinale pot necesita doze crescute de digoxină.

Electroconversia cu curent continuu crește riscul apariției unor aritmii grave în prezența toxicității digitalice. Tratamentul cu digoxină trebuie întrerupt cu 24 ore înaintea realizării electroconversiei. În urgențe, cum ar fi stopul cardiac, când este necesară electroconversia, se folosește cea mai joasă treaptă de energie eficace. Electroconversia cu curent continuu este inadecvată în tratamentul aritmiilor presupuse a fi induse de glicozizi cardiotonici.

La pacienții cu infarct miocardic acut, administrarea digoxinei se face sub atență monitorizare. Utilizarea medicamentelor inotrope la unii pacienți poate determina o creștere nedorită a cererii de oxigen și ischemie, iar unele studii retrospective au sugerat că digoxina este asociată cu un risc crescut de deces. Trebuie avută în vedere și posibilitatea dezvoltării unor aritmii la pacienții cu hipopotasemie după un infarct miocardic și care prezintă instabilitate cardiacă.

În cazul insuficienței acute a ventriculului stâng, administrarea de diuretice și agenți vasodilatatori precede, de obicei, administrarea digoxinei.

În cazul insuficienței acute a ventriculului drept, digoxina nu este de obicei eficientă.

Digoxina îmbunătățește rezistența la efort a pacienților cu disfuncție ventriculară stângă și ritm sinusal. Aceasta poate fi sau nu asociată cu îmbunătățirea profilului hemodinamic. Oricum, beneficiul la pacienții cu aritmii supraventriculare este cel mai evident în repaus și mai puțin evident la efort.

La pacienții aflați în tratament cu diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie sau numai cu diuretice, întreruperea tratamentului cu digoxină se face progresiv, sub atentă monitorizare clinică.

Utilizarea digoxinei în doze terapeutice poate determina prelungirea intervalului PR și subdenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă.

Digoxina poate produce supradenivelări fals pozitive ST-T pe electrocardiogramă în timpul testului de efort.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament cu digoxină vor fi evaluați periodic prin monitorizarea electrolitelor serici și a funcției renale, în funcție de starea clinică.

Excipient

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele digoxinei pot fi influențate de medicamente care tind să-i schimbe farmacocinetica sau farmacodinamica.

Absorbția digoxinei este scăzută de către cărbunele medicinal, schimbătorii de anioni, colestipol, fibre dietetice, antiacide, antiidiareice, sulfasalazină, acid para-aminosalicilic, gliadine, actinoterapie.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot afecta rinichii și pot crește nivelul plasmatic al digoxinei. Această interacțiune poate fi semnificativă clinic la pacienții cu funcție renală redusă.

Absorbția digoxinei este prelungită, dar nu este afectată calitativ de alimente.

Depleția de potasiu indusă de corticosteroizi și diuretice crește toxicitatea digoxinei. În consecință, pacienții care utilizează corticosteroizi pentru o perioadă lungă de timp trebuie monitorizați îndeaproape.

Excesul de potasiu în miocard determină încetinirea conducerii impulsului prin atriu și sistemul subnodal, reduce automatismul; în hipokaliemie există o frecvență crescută a incidenței și severității intoxicațiilor.

Hipermagneziemia, care poate fi cauzată de administrarea intravenoasă de soluție de magneziu, poate fi, de asemenea, însoțită de tulburări de ritm și de conducere.

Administrarea intravenoasă a calciului crește riscul de aritmii în administrarea concomitentă de digoxină. Dacă este necesară administrarea concomitentă de calciu, este necesară o monitorizare ECG atentă.

În administrarea concomitentă a altor antiaritmice există riscul apariției unei aritmii.

Alcaloza metabolică hipocloremică (cel mai frecventă datorată tratamentului diuretic) crește toxicitatea digoxinei, precum și acidoza respiratorie poate crește toxicitatea digoxinei și incidența aritmiilor.

Administrarea concomitentă de miorelaxanți depolarizați cu acțiune periferică (de exemplu, suxametoniu) poate duce la creșterea toxicității digoxinei.

La administrarea concomitentă a digoxinei cu alte medicamente pot apare modificări reciproce ale efectelor.

Digoxina în asociere cu medicamente beta-blocante poate determina prelungirea timpului de conducere atrio-ventriculară. Administrarea concomitentă de digoxină și beta-blocante poate duce la bradicardie.

Medicamentele care determină hipokaliemie sau deficit intracelular de potasiu pot determina creșterea sensibilității la digoxină, de exemplu: diureticele, amfotericina B, săruri de litiu, corticosteroizii sau carbenoxolona.

Calciul, în special administrat intravenos rapid poate determina aritmii grave la pacienții digitalizați (vezi pct. 4.3).

Concentrațiile serice de digoxină pot crește în cazul administrării concomitente cu: alprazolam, amiodaronă, flecainidă, gentamicină, indometacin, itraconazol, prazosin, propafenonă, chinidină, spironolactonă, neomicină, eritromicină și claritromicină (eventual alte antibiotice macrolide), tetraciclină și posibil alte antibiotice.

Concentrațiile serice de digoxină pot scădea în cazul administrării concomitente cu: adrenalină, antiacide, colestiramină, salbutamol, rifampicină, fenitoină, metoclopramidă. Produsele fitofarmaceutice care conțin sunătoare sau extract de sunătoare scad concentrația plasmatică și efectul digoxinei.

Blocantele canalelor de calciu pot determina creșteri ale valorilor serice ale digoxinei. Verapamilul, felodipina și tiapamilul cresc valorile serice ale digoxinei. Nifedipina, dronedarona și diltiazemul pot crește valorile serice ale digoxinei sau nu le influențează. Isradipina nu produce nicio modificare a valorilor serice ale digoxinei.

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu alfa-simpatomimetice (midodrina) din cauza efectului bradicardizant și riscului de apariție a tulburărilor de conducere atrio-ventriculară și/sau intraventriculară.

IECA și antagoniștii receptorului angiotensinei II pot determina hiperkaliemie, scăderea legării tisulare a digoxinei și astfel creșterea concentrației plasmatică a digoxinei. De asemenea, pot reduce excreția renală a digoxinei.

Digoxina este un substrat al glicoproteinei-P. Astfel, inhibitorii glicoproteinei-P (de exemplu atorvastatin, tolvaptan, carvedilol, ritonavir și sanquinavir/ritonavir) pot determina creșterea concentrațiilor serice ale digoxinei prin îmbunătățirea absorbției și/sau prin reducerea clearance-ului său renal (vezi pct. 5.2). De aceea, se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent. Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de digoxină.

Omeprazolul crește toxicitatea digoxinei prin creșterea concentrației plasmatică a digoxinei.

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a dus la creșterea cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Rareori, s-a raportat toxicitatea digoxinei. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie luată în considerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Digoxina străbate bariera placentară, concentrația serică a digoxinei fiind similară la mamă și la făt. Nu au fost semnalate efecte nocive ale DIGOXINĂ ZENTIVA la făt și nou-născut. Cu toate acestea, efecte nocive fetale, inclusiv moartea fetală, au fost raportate la mame cu intoxicație digitalică. Administrarea de digoxină la mame cu afecțiuni cardiace poate determina scăderea greutatei la naștere a fătului. De aceea, în timpul sarcinii DIGOXINĂ ZENTIVA 0,25 mg nu trebuie administrat decât după analiza raportului risc fetal / beneficiu matern.

Alăptarea

Digoxina se excretă în cantitate mică în laptele matern și duce la concentrații inferioare dozelor terapeutice neonatale. Este posibilă alăptarea în timpul tratamentului dar numai în cazuri strict indicate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Afecțiunea de care suferiți este decisivă - digoxina nu crește riscul de limitare a capacității în doze terapeutice.

4.8 Reacții adverse

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse la medicament după administrarea digoxinei depind atât de doză, cât și de starea pacientului și de farmacoterapia concomitentă.

Când digoxina este utilizată în doze terapeutice sau este în concentrații serice terapeutice, iar farmacoterapia concomitentă și alte riscuri ale pacienților sunt luate în considerare împreună, apariția reacțiilor adverse este minimă.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În general, reacțiile adverse raportate în timpul tratamentului cu digoxină sunt dependente de doză. La concentrații de digoxină între 0,8 nanograme/ml (1,02 nanomoli/litru) - 2,0 nanograme/ml (2,56 nanomoli/litru) există un risc minim de apariție a semnelor și simptomelor toxice.

Peste aceste limite simptomele și semnele toxice devin mai frecvente, iar valorile peste 3,0 nanograme/ml (3,84 nanomoli/litru) sunt toxice.

Concentrațiile serice ale digoxinei trebuie corelate cu starea clinică a pacientului, potasemia și funcția tiroidiană.

Alte glicozide, inclusiv metaboliții digoxinei, pot interfera cu determinarea serică a digoxinei și trebuie avut în vedere acest lucru atunci când este vorba de valori care nu corespund cu starea clinică a pacientului.

Reacțiile adverse ale digoxinei la sugari și copii sunt diferite față de efectele la adulți.

La pacienții tineri, digoxina poate produce: anorexie, greață, vărsături, diaree și tulburări ale SNC, acestea fiind rar simptomele supradozajului.

Tulburări cardiace

Frecvente: bradicardie, bloc AV de grad 1, extrasistole, bigeminism.

Foarte rare: tahiaritmie supraventriculară, tahicardie (cu sau fără bloc) și alte aritmii.

De obicei semnul premonitor al toxicității digoxinei este apariția contracțiilor ventriculare premature, ce se pot transforma în extrasistole bigeminate sau trigeminate. În caz de supradozaj pot apărea tahicardii atriale (de obicei -indicații ale tratamentului cu digoxina). Tahicardia atrială cu un anumit grad de bloc atrio-ventricular este caracteristică, fără ca pulsul să fie neapărat crescut.

Prelungirea intervalului PR și subdenivelarea segmentului ST care nu ar trebui considerate semne de toxicitate. Toxicitatea cardiacă poate apărea la doze terapeutice la pacienții cu afecțiuni care modifică sensibilitatea la digoxină.

Manifestările extracardiace se asociază, în principal, cu supradozajul, dar pot apărea și ca urmare a unor creșteri tranzitorii ale concentrației serice prin absorbție rapidă.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Frecvente: reacție alergică.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață și vărsături care, de obicei, se remit în câteva ore de la administrarea medicamentului.

Poate apărea, de asemenea, diaree. Nu se recomandă să se interpreteze greața ca semn precoce de supradozaj digitalic.

Administrarea orală a digoxinei s-a asociat cu ischemie intestinală și, rar, cu necroză intestinală.

Tulburări de metabolism și nutriție:

Foarte rare: anorexie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Foarte rare: ginecomastia.

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte rare: cefălee

Mai poate să pară: slăbiciunea musculară, apatie, fatigabilitate, astenie, stare de rău, amețeli, confuzie, depresie și chiar psihoze.

Tulburări psihice:

Foarte rare: dezorientare.

Tulburări oculare:

Frecvente: tulburări de vedere (contur alb al obiectelor întunecate, perturbarea vederii culorilor - mai ales cu galben și verde).

Mai poate să pară: vedere încețoșată.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: poate apărea erupție cutanată cu caracter urticariform sau scarlatiform, însoțită de eozinofilie marcată.

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte rare: trombocitopenie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte rare: oboseală, stare generală de rău.

La doze mari și toxice, digoxina scade contracția miocardului și poate agrava insuficiența cardiacă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj apar mai multe reacții adverse pronunțate la medicament. Posibilitatea de intoxicare trebuie luată în considerare la simptome precum bigeminism, bradicardia, extrasistolele politopice și blocul atrioventricular, în special în legătură cu simptomele centrale sau gastroduodenale; Acestea sunt confirmate de concentrații serice care depășesc 2,3 ng/ml.

Semnele și simptomele de toxicitate digoxinică devin mai frecvente la valori peste 3,0 nanograme/ml (3,84 nanomoli/litru). Totuși, trebuie luate în considerare starea clinică, ionograma serică și funcția tiroidiană în evaluarea unui pacient cu manifestări de toxicitate.

Simptomele și semnele includ: tulburări cognitive, aritmii caracteristice prin afectarea nodului sinusal sau atrio-ventricular (tahicardie atrială cu bloc atrio-ventricular, tahicardii joncționale, blocuri atrioventriculare de diferite grade), greață, adesea recunoscute tardiv, deoarece de obicei supradozajul survine la pacienți cu stare de boală avansată și medicație multiplă.

Concentrațiile serice crescute de digoxină, hipoxia datorată bolilor pulmonare cronice, hipokaliemia predispun pacienții la apariția aritmiilor induse de digoxină.

În intoxicațiile severe, de obicei în scop suicid se remarcă hiperkaliemie severă și bradiaritmii, care de obicei nu răspund nici la montarea de pace-maker.

La adulții sănătoși administrarea unei doze de peste 10 mg este aproape întotdeauna mortală. În populația pediatrică, ingerarea unei doze mai mari de 4 mg sau 0,3 mg /kgcorp produce toxicitate gravă.

Management

În intoxicație, administrarea digoxinei trebuie întreruptă în primul rând! Trebuie să se efectueze lavaj gastric (totuși, lavajul gastric nu este recomandat în bradicardie semnificativă datorită riscului de iritație vagală) și trebuie administrat cărbune medicinal pentru a preveni absorbția digoxinei. Antidotul digoxinei este antidigoxină (Digitalis-Antidot BM inj.). 80 mg de antidot se leagă de 1 mg de digoxină. Dacă nu este disponibil, este recomandat clorură de potasiu 4 - 10 g pe zi, administrare orală sau lent în perfuzie i.v. În tulburările ritmului ventricular, administrarea de lidocaină, fenitoină sau procainamidă s-a dovedit benefică după corecția kaliemiei. Beta-blocantele pot fi administrate doar în cazul în care nu există riscul de bradicardie.

În bradicardie și bloc, se recomandă atropina însă poate fi necesar un pace-maker cardiac temporar. Cardioversia poate fi efectuată după eșecul intervențiilor anterioare. În caz de supradozaj masiv poate apărea hiperkaliemie progresivă. Se administrează glucoză în perfuzie și insulină. Trebuie corectate nivelele de potasemie.

Digoxina nu poate fi eliminată din organism prin dializă. Terapia trebuie efectuată sub monitorizare permanentă a ECG și a electroliților serici.

Anticorpii specifici antidigoxina Fab sunt tratamentul specific al toxicității digoxinice și sunt foarte eficiente.

Remisia rapidă a complicațiilor asociate intoxicației severe cu digoxină, digitoxină și glicozizi înrudiți a urmat administrării intravenoase de fragmente de anticorpi digoxin-specifici ovini (Fab).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular, terapia cordului, glicozizi cardiotonici, glicozizi digitalici, codul ATC: C01AA05.

Digoxina este o glicozidă cardiacă cu acțiune intensă rapidă și de scurtă durată, din grupul digitalis.

Prin efectul direct (pe miocard și mușchii netezi ai vaselor sanguine) și indirect (pe nervul vag), digoxina mărește forța contracției miocardice sistolice (efect inotrop pozitiv), scade ritmul cardiac (efect cronotrop negativ) și scade rata de conducere la nivelul nodului atrioventricular (efect antiaritmie).

Mecanismul de acțiune al digoxinei este legarea digoxinei de ATP-aza Na/K dependentă în membrana celulară. Această inhibare a activității ATP-azei Na/K dependentă determină acumularea de ioni de sodiu intracelular, care prin schimb cu ioni de calciu vor provoca secundar creșterea concentrației intracelulare a ionilor de calciu, crescând astfel contractilitatea miocitului.

Prin îmbunătățirea perfuziei renale, crește producția de urină care facilitează eliminarea surplusului de apă (surplusul de apă este consecința insuficienței cardiace). Ajută la eliminarea edemelor periferice de la nivelul picioarelor, scurtarea respirației și îmbunătățirea activității fizice.

Acțiunile farmacodinamice ale digoxinei sunt multiple și complexe, implicând atât mecanisme hemodinamice cât și neurohormonale.

Digoxina are o acțiune directă la nivelul miocardului, proporțională cu doza, crescând contractilitatea miocardului și o acțiune indirectă la nivelul aparatului cardiovascular, prin intermediul sistemului nervos vegetativ. Creșterea contractilității rezultă indirect din modificarea complianței venoase, determinată prin influențarea sistemului nervos vegetativ cât și prin stimularea venoasă directă. Interacțiunea dintre acțiunea directă și indirectă guvernează răspunsul întregului aparat circulator, care nu este identic la toți subiecții. În prezența anumitor aritmii supraventriculare, încetinirea conducerii impulsului atrio-ventricular, mediată neurogen este semnificativă.

Gradul de activare neurohormonală care apare la pacienții cu insuficiență cardiacă este asociată cu deteriorare clinică și risc crescut de deces. Digoxina reduce activarea sistemului nervos simpatic ca și a sistemului renină-angiotensină independent de acțiunea sa inotropă.

Nu se cunoaște dacă acest mecanism este indus datorită efectelor simpato-inhibitorii sau prin mărirea sensibilității mecanismului baroreflex.

Concentrația scăzută de potasiu extracelular potențează considerabil acțiunea digoxinei (hiperkalemia având efect invers).

La concentrații terapeutice digoxina crește forța și viteza contracției miocardice sistolice (efect inotrop pozitiv), scade frecvența cardiacă (efect cronotrop negativ) și scade rata de conducere în atriu și la nivelul nodului atrio-ventricular, prin creșterea impulsurilor vagale eferente, cu reducerea tonusului simpatic. Digoxina, de asemenea, scade activitatea neurohormonală crescută, prezentă frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a comprimatelor de digoxină, absorbția din tractul gastro-intestinal este de aproximativ 70% din doza utilizată.

Aproximativ 25% din digoxină se leagă de proteina plasmatică albumină. Volumul de distribuție este ridicat datorită legării extinse de țesutul muscular. Digoxina nu se leagă de țesutul gras.

Digoxina pătrunde în lichidul cefalorahidian, placentă și, de asemenea, în laptele matern. Nu este posibilă eliminarea digoxinei prin dializă. Faza de distribuție este terminată după 6 - 8 ore de la administrare. La majoritatea pacienților compensați după stabilizarea concentrației digoxinei în sânge, nivelele de digoxină rămân în intervalul terapeutic de 0,5 - 2 ng/ml, dar variabilitatea interindividuală este mare. Efectul digoxinei se instalează după aproximativ 2 ore și atinge vârful la aproximativ 6 ore după administrarea orală.

Digoxina este eliminată în cea mai mare parte nemodificată prin rinichi, 30-50% din doza zilnică în 24 de ore, eliminarea enterohepatică nu este semnificativă. Timpul de înjumătățire al eliminării este de 1,5 - 2 zile, la pacienții cu anurie se prelungește până la 4 - 6 zile.

Biodisponibilitatea digoxinei este de 60 - 80 %.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră de la administrarea orală în condiții de repaus alimentar.

Concentația plasmatică eficientă: 0,8 - 2 nanograme/decilitru. Această concentrație corespunde unei cantități totale în organism de 0,75 până la 1,5 mg, necesară digitalizării depline. Fenomenele toxice sunt evidente la 2 - 3 nanograme/decilitru.

Digoxina este un substrat pentru glicoproteina-P. Ca proteină de eflux pe membrana apicală a enterocitelor, glicoproteina-P poate limita absorbția digoxinei. Glicoproteina-P în tubulii renali proximale pare a fi un important factor în eliminarea renală a digoxinei (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută (DL50) la câine 0,3 mg / kg administrate oral, la șoareci 5,5 mg/kg administrate intraperitoneal. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu sunt disponibile date privind mutagenitatea, carcinogenitatea, teratogenitatea și fertilitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat 200 mesh

Amestec de lactoză monohidrat cu amidon de porumb, tip starlac*

Stearat de magneziu

Talc

Celuloză microcristalină pH 102

*conține: 85 părți lactoză monohidrat și 15 părți amidon de porumb.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 25 comprimate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50,

Sector 3, 032266 București, România
Tel.: +4 021.304.7597

zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12803/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.