

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DIGOXIN ZENTIVA 0,5 mg/2 ml soluție injectabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

2 ml soluție injectabilă conțin digoxină 0,50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: etanol 96% 167,966 mg, propilenglicol 830,000 mg și sodiu 1,15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, lipsită de particule vizibile.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție mică, fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Doza optimă este stabilită pentru fiecare pacient în parte.

*Adulți*

În cazul în care este necesară digitalizarea rapidă, la pacienți care nu au mai fost digitalizați, se administrează o doză de încărcare de 0,5 – 1 mg *digoxină* zilnic (1-2 fiole DIGOXIN ZENTIVA), timp de 2-3 zile, monitorizarea pacientului fiind obligatorie.

Tratamentul se continuă cu doze de întreținere cuprinse între 0,125 – 0,50 mg *digoxină* zilnic, cu administrare orală (obișnuit 0,25 mg).

*Vârstnici*

La vârstnici, doza de întreținere este mai mică și poate fi redusă la 0,125 mg.

*La pacienții cu insuficiență renală*, doza de întreținere trebuie redusă și se stabilește în funcție de valoarea creatininemiei.

### Copii

Stabilirea dozei optime zilnice de digoxină cu administrare parenterală la copii este complexă și se iau în considerare mai mulți factori: greutatea corporală, stadiul de dezvoltare, gradul de maturitate, precum și responsivitatea la tratament. Se recomandă următoarele doze pentru administrarea parenterală:

Greutate nou-născut sau copil (kg)	Doza de încărcare pe kg (micrograme/kg)	Doza de întreținere (micrograme/kg și zi)
<3	10	10
3-6	15	15
6-12	10	10
12-24	7	7
>24	5	5

Tratamentul se începe cu o doză de încărcare administrată intravenos foarte lent; se continuă, după 8 ore, cu doza de întreținere repartizată în 3 prize / 24 ore.

În caz de insuficiență renală, doza de întreținere trebuie scăzută aplicându-i un coeficient de multiplicare, în funcție de nivelul creatininemiei și al azotemiei, conform tabelului următor:

Creatiniemie ( $\mu\text{mol/l}$ )	Azotemie (mmol/l)	Multiplicarea dozei de întreținere cu
70-100	8-17	0,6
101-200	17,1-25	0,3
201-400	25,1-33	0,15

Dozarea digoxinemiei este utilă pentru adaptarea modului de administrare în formele severe sau în caz de tratament dificil; digoxinemia trebuie măsurată pentru a evita supradozajul (în caz de insuficiență renală), sau pentru a mări dozele când este necesar (pacientul nu a răspuns la dozele anterioare).

### Mod de administrare

Administrare pe cale intravenoasă.

### 4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- bloc atrioventricular de grad 2 sau 3,
- 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 și cardiomiopatie restrictivă,
- pericardită cronică constrictivă,
- tahicardie și fibrilație ventriculară,
- administrarea de sultopiridă, calciu intravenos,
- simptome de supradozare digitalică.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se administrează cu precauție în bloc atrio-ventricular de grad mic, deoarece poate induce un bloc total. Se recomandă prudență la pacienții cu miocardită acută, infarct miocardic acut și în afecțiuni pulmonare severe deoarece crește sensibilitatea miocardului.

Digoxina poate crește riscul apariției de aritmii la pacienții supuși cardioversiei și, ca urmare, tratamentul trebuie întrerupt cu 1,5-3 zile înaintea unei asemenea proceduri.

Dezechilibrul electrolitic și disfuncția tiroidiană poate afecta sensibilitatea la DIGOXIN ZENTIVA.

Efectul digoxinei este crescut în caz de hipopotasemie, hipomagneziemie, hipercalcemie, hipoxemie și hipotiroidie. Ca urmare, dozele trebuie reduse până când aceste tulburări sunt corectate.

În hipertiroidie, poate apărea rezistență la acțiunea digoxinei.

DIGOXIN ZENTIVA se administrează cu atenție la pacienții care au primit deja glicozide cardiace, iar doza de digoxină trebuie redusă dacă glicozidele cardiace au fost administrate cu două săptămâni înainte.

La pacienții cu afectarea funcției renale, la vârstnici și la prematuri, dozele de DIGOXIN ZENTIVA trebuie reduse și trebuie monitorizată concentrația plasmatică a acestuia.

#### **Excipienți:**

Acest medicament conține etanol (alcool) 96% până la 167,966 mg pe fiolă, echivalent cu 4.26 ml bere sau 1.78 ml vin pe fiola. Poate avea efecte nedorite la pacienții cu alcoolism.

A se lua în considerare la gravide sau la femeile care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Conține și propilenglicol. Poate provoca simptome asemănătoare celor provocate de consumul de alcool.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Asocieri contraindicate:*

Administrarea de sultopiridă.

Hipercalcemia crește toxicitatea, iar administrarea intravenoasă de săruri de calciu este contraindicată la pacienții cărora li se administrează glicozide cardiotonice.

##### *Asocieri nerecomandate:*

Administrarea concomitentă a medicamentelor care determină tulburări electrolitice crește riscul toxicității glicozidelor.

Tiazidicele și diureticele de ansă pot determina hipopotasemie și hipomagneziemie care, la rândul lor, pot duce la aritmii cardiace.

Tratamentul cu glucocorticoizi, beta-2-agoniști (de exemplu salbutamol), amfotericină, sodiu polistiren sulfonat, carbenoxolonă, precum și dializa sunt alți factori ce pot induce hipopotasemie.

. Concentrația plasmatică de DIGOXIN ZENTIVA este crescută semnificativ de către chinidină, hidrochinidină, amiodaronă și propafenonă. În aceste situații se recomandă scăderea dozelor de DIGOXIN ZENTIVA.

Administrarea concomitentă de DIGOXIN ZENTIVA și blocante ale canalelor de calciu poate duce la creșterea concentrației de digoxină.

DIGOXIN ZENTIVA este un substrat al glicoproteinei-P. Astfel, inhibitorii glicoproteinei-P pot determina creșterea concentrațiilor serice ale digoxinei prin îmbunătățirea absorbției și/sau prin reducerea clearance-ului său renal (vezi pct. 5.2).

Beta-blocantele pot potența bradicardia indusă de digoxină.

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu alfa-simpatomimetice (miodrina) din cauza majorării efectului bradicardizant și riscului de apariție a tulburărilor de conducere atrio-ventriculare și/sau intraventriculare.

Se recomandă prudență în cazul asocierii: eritromicinei, deslanozidei, hipokaliemiantelor, itraconazolului.

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 liber bariera placentară, concentrația plasmatică a digoxinei fiind similară la mamă și la făt. Nu au fost semnificate reacții adverse ale digoxinei asupra fătului și nou-născutului. Cu toate acestea, reacții adverse fetale, inclusiv moartea fătului, au fost raportate la mame cu intoxicație digitalică. Administrarea de DIGOXIN ZENTIVA la gravide cu afecțiuni cardiace poate duce la scăderea în greutate a fătului la naștere. Sunt necesare studii suplimentare pentru evaluarea consecințelor expunerii la digoxină în timpul sarcinii. De aceea, în timpul sarcinii DIGOXIN ZENTIVA nu trebuie administrat decât după analiza raportului risc fetal / beneficiu matern și este necesar controlul digoxinemiei.

#### Alăptarea

Acest medicament trece în cantitate mică în laptele matern și atinge concentrații mult inferioare dozelor terapeutice neonatale. Este posibilă alăptarea în timpul tratamentului.

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

Efectul DIGOXIN ZENTIVA asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje nu a fost studiat. Nu există nicio dovadă că ar putea afecta aceste abilități.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### ***Tulburări hematologice și limfatice***

Poate apărea trombocitopenie.

##### ***Tulburări ale sistemului imunitar***

Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.

##### ***Tulburări psihice***

La vârstnici, pot apărea tulburări psihice (convulsii, delir, halucinații, psihoze), caz în care trebuie suspectat un supradozaj.

##### ***Tulburări oculare***

La vârstnici pot apărea tulburări de vedere.

##### ***Tulburări cardiace***

Cele mai grave reacții adverse sunt cele la nivel cardiac. Dozele toxice pot declanșa sau agrava insuficiența cardiacă. Aritmiile ventriculare și supraventriculare și tulburările de conducere pot reprezenta un semn precoce de supradozare. În general, incidența și severitatea aritmiei este corelată cu severitatea afecțiunii cardiace. Aproape orice tip de aritmie poate apărea, în special tahicardia ventriculară, tahicardia joncțională atrioventriculară și tahicardia atrială cu bloc. Mai pot apărea aritmii ca: extrasistole, bloc sinoatrial, bradicardie sinusală și bloc atrioventricular.

Hipopotasemia predispozează la creșterea toxicității digoxinei. Reacțiile adverse ale digoxinei apar mai rapid dacă există o depleție de potasiu produsă de administrarea îndelungată de diuretice.

##### ***Tulburări gastro-intestinale***

Pot apărea durerea abdominală, greață, vărsături, diaree și anorexie în cazuri de intoxicație cu digoxină sau supradozare.

Totuși nu se recomandă să se interpreteze greața ca semn precoce de supradozaj digitalic.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomele care apar în caz de supradozaj pot fi:

- tulburări digestive: anorexie, greață, vărsături, diaree,
  - tulburări neurologice: cefalee, dureri la nivel facial, oboseală, slăbiciune, amețală, vertij, somnolență, dezorientare, confuzie, coșmaruri și, mai rar, delir și psihoze acute, halucinații.
  - tulburări cardiace: tulburări de conducere și excitabilitate, cu modificări ECG severe, cu potențial letal.
- foarte rar pot apărea convulsii, tulburări de vedere ca discromatopsie (obiectele se văd colorate în galben sau, mai rar, în verde, roșu, maro, albastru sau alb) sau vedere neclară.

*Tratament:* în caz de supradozaj terapeutic se oprește administrarea de digitală și se recomandă repaus la pat. În caz de bradicardie se administrează atropină, în caz de hiperexcitabilitate miocardică se administrează lidocaină sau fenitoină.

În caz de intoxicație masivă se recomandă internarea urgentă într-un serviciu de specialitate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* sistem cardiovascular. terapia cordului. glicozizi cardiotonici. glicozizi digitalici, codul ATC: C 01AA05.

Digoxina este o glicozidă cardiacă cu acțiune intensă, rapidă și de scurtă durată. La nivel molecular, stimulează pătrunderea ionilor de calciu în celulele miocardice secundar blocării Na-K ATP-azei la nivel sarcolemal. Acțiunea inotrop pozitivă, dar și acțiunea aritmogenă a dozelor mari se explică prin creșterea disponibilului de calciu pentru mecanismul contractil. Principalele efecte ale *digoxinei* sunt reprezentate de creșterea forței contractiei miocardice – activitate inotrop pozitivă – și de deprimarea conducerii atrioventriculare. De asemenea, DIGOXIN ZENTIVA are efect asupra mușchilor netezi vasculari, atât direct cât și indirect, datorită stimulării vagale. Alte efecte: efect cronotrop negativ la nivel sinusal, explicat prin creșterea tonusului vagal; efect batmotrop pozitiv în cazul supradozajului, manifestat prin creșterea excitabilității miocardice.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

- În absența dozelor de încărcare, echilibrul plasmatic se obține abia după 6 zile deoarece timpul de înjumătățire plasmatică este de 1 ½ ore.
- Se leagă în procent foarte mic de proteinele plasmatic (20%), ceea ce explică acțiunea sa rapidă: debutul activității la 10-30 minute după administrare intravenoasă și la 1-2 ore după administrarea orală.
- Transformarea hepatică în metaboliți activi se face în proporție foarte mică (10%).
- Concentrația plasmatică terapeutică este cuprinsă între 0,65 – 2,6 nmol digoxină/l. Această concentrație corespunde unei cantități totale în organism de 0,75 până la 1,5 mg, necesară digitalizării depline.
- 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 proximali pare a fi un important factor în eliminarea renală a digoxinei (vezi pct.4.5).
- Digoxina se elimină predominant renal, sub formă netransformată; există o corelație strânsă între clearance-ul renal al digoxinei și clearance-ul creatininei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Etanol 96%,

Propilenglicol,  
Acid citric monohidrat,  
Fosfat disodic dodecahidrat,  
Apă pentru preparate injectabile.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă brună, cu inel de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă  
Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, cu inel de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ZENTIVA S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50  
Sector 3, 032266 București, România  
Tel.: + 40 21 317 31 36  
Fax: + 40 21 317 31 34  
zentivaro@zentiva.ro

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8890/2016/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2016

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