

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lanoxin 0,25 mg comprimido
Lanoxin MD 0,125 mg comprimido
Lanoxin 0,25 mg/ml Solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lanoxin MD comprimido: cada comprimido contém 0,125 mg de digoxina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

lactose - 47,76 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Lanoxin comprimido: cada comprimido contém 0,25 mg de digoxina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

lactose - 95,52 mg (sob a forma de lactose mono-hidratada)

Lanoxin solução para perfusão: cada ml contém 0,25 mg de digoxina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

etanol - 0,104 mg/ml

sódio - 0,58 mg/ml (sob a forma de fosfato de sódio)

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Lanoxin MD comprimido: comprimidos brancos, redondos, achatados, não ranhurados.

Lanoxin comprimido: comprimidos brancos, biconvexos, ranhurados.

Lanoxin solução para perfusão: solução para perfusão, aquosa, estéril, límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Insuficiência cardíaca

A digoxina está indicada no tratamento da insuficiência cardíaca crónica em que o problema é a disfunção sistólica. O seu benefício terapêutico é maior nos doentes com dilatação ventricular.

A digoxina está especificamente indicada quando a insuficiência cardíaca é acompanhada por fibrilhação auricular.

Arritmias supraventriculares

A digoxina está indicada no tratamento de certas arritmias supraventriculares, particularmente flutter e fibrilhação auricular crónicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

A dose de digoxina tem de ser ajustada individualmente a cada doente de acordo com a idade, peso corporal ideal e função renal.

As doses sugeridas pretendem ser apenas orientações iniciais.

Nos casos em que tenham sido tomados glicosídeos cardíacos nas duas semanas anteriores, as recomendações posológicas iniciais para o doente devem ser reconsideradas, sendo aconselhada uma dose reduzida.

A diferença de biodisponibilidade entre as formulações injetável e oral da digoxina deve ser considerada ao mudar de uma forma farmacêutica para outra. Por exemplo, se os doentes passarem da formulação oral para a dose intravenosa, a posologia deve ser reduzida em, aproximadamente, 33 %.

Adultos e populações pediátricas com idade superior a 10 anos

Carga oral rápida:

Se clinicamente adequado, a digitalização rápida pode ser alcançada de várias formas, tal como:

750 a 1500 microgramas (0,75 a 1,5 mg) numa dose única.

Em caso de menor urgência, ou de maior risco de toxicidade, por exemplo em populações idosas, a dose de carga oral deve ser administrada em doses fracionadas, com intervalos de seis horas, sendo aproximadamente metade da dose total administrada na primeira toma.

A resposta clínica deve ser avaliada antes de se administrar cada dose adicional (ver Secção 4.4).

Carga oral lenta:

Em alguns doentes, por exemplo, os que têm insuficiência cardíaca ligeira, a digitalização pode ser alcançada mais lentamente, com doses de 250 a 750 microgramas (0,25 a 0,75 mg) por dia durante uma semana, seguida de uma dose de manutenção apropriada. Deverá observar-se uma resposta clínica no período de uma semana.

A escolha entre uma carga oral rápida e lenta depende do estado clínico do doente e da urgência da situação.

Carga parentérica:

A carga parentérica deve ser utilizada apenas em doentes aos quais não foram administrados glicosídeos cardíacos nas duas semanas anteriores.

A dose total de carga parentérica de digoxina é de 500 a 1000 microgramas (0,5 a 1,0 mg) dependendo da idade, peso corporal ideal e função renal. A dose total de carga deve ser administrada em doses fracionadas, com aproximadamente metade da dose total a ser administrada na primeira toma e as seguintes frações da dose total a ser administrada em intervalos de quatro a oito horas. Deve ser efetuada uma avaliação da resposta clínica antes de se administrar cada dose adicional.

Cada dose deve ser administrada por perfusão intravenosa (ver Modo de Administração, abaixo) ao longo de 10 a 20 minutos.

Dose de manutenção:

A dose de manutenção deve basear-se na percentagem de reservas orgânicas máximas perdidas em cada dia através da eliminação. A fórmula que se segue tem vasta utilização clínica:

$$\text{Dose de manutenção} = \frac{\text{Reservas orgânicas máximas} \times \text{perda diária (\%)}}{100}$$

em que:

Reservas orgânicas máximas = Dose de carga personalizada

Perda diária (em percentagem) = $14 + \text{depuração da creatinina (Clcr)}/5$

Clcr é a depuração da creatinina corrigida para um peso corporal de 70 kg ou 1,73 m² de área de superfície corporal. Se só estiverem disponíveis as concentrações de creatinina sérica (Scr), a Clcr no homem (corrigida para um peso corporal de 70 kg) pode ser estimada como:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{idade})}{\text{Scr (em mg/100 ml)}}$$

NOTA: Quando os valores de creatinina sérica forem obtidos em micromol/l, poderão ser convertidos para mg/100 ml (mg %) do seguinte modo:

$$\text{Scr (mg/100 ml)} = \frac{\text{Scr (micromol/l)} \times 113,12}{10\,000} = \frac{\text{Scr (micromol/l)}}{88,4}$$

em que: 113,12 corresponde ao peso molecular da creatinina.

Para as mulheres, este resultado deve ser multiplicado por 0,85.

NOTA: Estas fórmulas não podem ser utilizadas para a depuração da creatinina em crianças.

Na prática, isto significará que a maioria dos doentes com insuficiência cardíaca será mantida com 125 a 250 microgramas (0,125 a 0,25 mg) de digoxina por dia. Contudo, nos que mostraram uma sensibilidade aumentada aos efeitos adversos da digoxina, poderá ser suficiente uma dose diária de 62,5 microgramas (0,0625 mg) ou menos. Inversamente, alguns doentes poderão necessitar de uma dose mais elevada.

Recém-nascidos, lactentes e populações pediátricas com idade até 10 anos

Se tiverem sido administrados glicosídeos cardíacos nas duas semanas anteriores ao início da terapêutica com digoxina, deverá esperar-se que as doses de carga ótima de digoxina sejam inferiores às recomendadas em baixo.

Nos recém-nascidos, especialmente nos lactentes prematuros, a depuração renal da digoxina está diminuída e devem observar-se reduções adequadas da dose, em detrimento das instruções posológicas gerais.

A seguir ao período neonatal, as crianças requerem, em geral, doses proporcionalmente maiores que as dos adultos, relativamente ao peso corporal ou área de superfície corporal, conforme indicado no regime posológico abaixo. As crianças com idade superior a dez anos necessitam de doses de adulto proporcionais ao seu peso corporal.

Dose de carga parentérica:

A dose de carga intravenosa nos grupos acima deverá ser administrada de acordo com o seguinte regime posológico:

Recém-nascidos prematuros com menos de 1,5 kg:	20 microgramas /kg ao longo de 24 h.
Recém-nascidos prematuros entre 1,5 kg - 2,5 kg:	30 microgramas/kg ao longo de 24 h.
Recém-nascidos de termo até 2 anos:	35 microgramas /kg ao longo de 24 h.
2 a 5 anos:	35 microgramas/kg ao longo de 24 h.
5 a 10 anos:	25 microgramas/kg ao longo de 24 h.

A dose de carga deve ser administrada em doses fracionadas, com aproximadamente metade da dose total a ser administrada na primeira toma e as seguintes frações da dose total administradas em intervalos de quatro a oito horas, avaliando-se a resposta clínica antes de administrar cada dose adicional. Cada dose deve ser administrada por perfusão intravenosa (ver Modo de Administração, abaixo) ao longo de 10 a 20 minutos.

Dose de carga oral:

Deve ser administrada de acordo com o seguinte regime posológico:

Recém-nascidos prematuros com menos de 1,5 kg:	25 microgramas/kg por 24 h.
Recém-nascidos prematuros entre 1,5 e 2,5 kg:	30 microgramas/kg por 24 h
Recém-nascidos de termo até 2 anos:	45 microgramas/kg por 24 h
2 a 5 anos:	35 microgramas/kg por 24 h
5 a 10 anos:	25 microgramas/kg por 24 h

A dose de carga deve ser administrada em doses fracionadas, com aproximadamente metade da dose total a ser administrada na primeira toma e as seguintes frações da dose total administradas em intervalos de quatro a oito horas, avaliando-se a resposta clínica antes de administrar cada dose adicional.

Dose de manutenção:

A dose de manutenção deve ser administrada de acordo com o seguinte regime posológico:

Recém-nascidos prematuros:

dose diária = 20% da dose de carga para 24h (IV ou oral).

Recém-nascidos de termo e crianças até 10 anos:

dose diária = 25% da dose de carga para 24h (IV ou oral).

Estes regimes posológicos são apenas orientações, devendo ser efetuada uma cuidadosa avaliação clínica e monitorização dos níveis séricos da digoxina (ver Secção 4.4) como base para o ajuste da dosagem nestes grupos de doentes pediátricos.

Populações idosas

Quando se consideram populações idosas, deverá ter-se em consideração a possibilidade de uma função renal reduzida e menor massa corporal magra.

Se necessário, a dosagem deve ser reduzida e ajustada à farmacocinética alterada, de modo a prevenir o aparecimento de níveis séricos de digoxina elevados e o risco de toxicidade. Os níveis séricos de digoxina devem ser verificados com frequência e a hipocaliemia deve ser evitada.

Insuficiência renal

As recomendações posológicas devem ser reconsideradas em doentes idosos ou se existirem outros motivos para a redução da depuração renal da digoxina. Deve considerar-se uma redução tanto da dose inicial como da dose de manutenção. (ver Secção 4.4).

Modo de administração:

Injeção

Diluição da digoxina injetável:

A digoxina injetável pode ser administrada sob a forma não diluída ou diluída num volume de quatro vezes ou superior de cloreto de sódio 0,9% para perfusão, cloreto de sódio 0,18%/glucose 4% para perfusão ou glucose 5% para perfusão. Um volume de quatro vezes de diluente corresponde a adicionar uma ampola de 2 ml de digoxina a 6 ml de solução para perfusão. A utilização de um volume de diluente inferior a 4 vezes pode levar à precipitação da digoxina.

A digoxina injetável, quando diluída na proporção de 1 para 250 demonstrou ser compatível com as seguintes soluções para perfusão e estável até 48 horas à temperatura ambiente (20 a 25°C):

Cloreto de sódio para perfusão intravenosa, B.P., 0,9% p/v.

Cloreto de sódio (0,18% p/v) e glucose (4% p/v) para perfusão intravenosa, B.P.

Glucose para perfusão intravenosa, B.P. 5% p/v.

Uma proporção de 1 para 250 pode ser obtida, por exemplo, através da diluição de uma ampola de 2 ml em 500 ml de solução para perfusão.

A diluição deve ser efetuada em condições assépticas ou imediatamente antes da utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada (ver Secção 6.6).

Administração da injeção de digoxina:

Cada dose deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 10 a 20 minutos.

A dose de carga total deve ser administrada em doses fracionadas, com aproximadamente metade da dose total a ser administrada na primeira toma e as seguintes frações da dose total administradas em intervalos de quatro a oito horas. Deve proceder-se a uma avaliação da resposta clínica antes de se administrar cada dose adicional.

A via intramuscular é dolorosa e está associada a necrose muscular. Esta via de administração não pode ser recomendada.

A injeção intravenosa rápida pode causar vasoconstrição produzindo hipertensão e/ou fluxo coronário reduzido. É, por isso, importante utilizar uma velocidade de injeção lenta na insuficiência cardíaca hipertensa e no enfarte agudo do miocárdio.

Comprimido

Apenas para uso oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a outros glicosídeos digitálicos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A digoxina está contraindicada nos seguintes casos:

bloqueio cardíaco completo intermitente ou no bloqueio auriculoventricular de segundo grau, especialmente em doentes com antecedentes de crises de Stokes-Adams;

arritmias causadas por intoxicação com glicosídeos cardíacos; arritmias supraventriculares associadas a uma via acessória auriculoventricular, como acontece na síndrome de Wolff-Parkinson-White, a menos que as características eletrofisiológicas da via acessória e qualquer possível efeito nocivo da digoxina sobre estas características tenham sido avaliados. A digoxina está igualmente contraindicada quando se saiba ou suspeite da presença de uma via acessória e não existam antecedentes de arritmias supraventriculares anteriores

taquicardia ou fibrilhação ventriculares;

cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, a menos que exista fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca concomitantes. Contudo, mesmo nessas situações, devem tomar-se precauções se se utilizar digoxina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização:

Os doentes a receber digoxina devem efetuar avaliações periódicas dos valores dos eletrólitos séricos e da função renal (concentração sérica de creatinina). A frequência das avaliações dependerá da situação clínica.

As concentrações séricas de digoxina podem ser expressas em unidades convencionais, nanogramas/ml, ou em unidades do SI, nanomol/ml. Para converter nanogramas/ml em nanomol/l, multiplique nanograma/ml por 1,28.

A concentração sérica da digoxina pode ser determinada por radioimunoensaio.

O sangue deve ser colhido seis horas ou mais após a última dose de digoxina.

Não existem orientações rígidas relativamente ao intervalo de concentrações séricas mais eficazes. Análises post-hoc de doentes com insuficiência cardíaca no ensaio Digitalis Investigation Group sugerem que o nível sérico ótimo da digoxina pode situar-se entre 0,5 nanogramas/ml (0,64 nanomol/l) e 1,0 nanograma/ml (1,28 nanomol/l).

A toxicidade da digoxina está mais frequentemente associada a concentrações de digoxina sérica superiores a 2 nanogramas/ml. Contudo, a concentração sérica de digoxina deve ser interpretada no contexto clínico. Pode ocorrer toxicidade com concentrações séricas de digoxina inferiores. Ao decidir se os sintomas de um doente são ou não devidos à digoxina, o estado clínico, juntamente com os níveis séricos de potássio e função da tiroide, são fatores importantes (ver Secção 4.9).

A determinação da concentração sérica de digoxina pode ser muito útil para tomar a decisão de continuar a tratar com digoxina, mas outros glicosídeos e substâncias endógenas tipo digoxina, incluindo metabolitos da digoxina, podem interferir com os ensaios disponíveis e deverá ter-se sempre atenção aos valores que pareçam não concordar com o estado clínico do doente. Poderá ser mais adequado efetuar exames enquanto se suspende temporariamente a digoxina.

Arritmias

A toxicidade da digoxina pode precipitar arritmias algumas das quais se podem assemelhar às arritmias para as quais o medicamento é indicado. Por exemplo, a taquicardia auricular com bloqueio auriculoventricular variável requer especial cuidado uma vez que, clinicamente, o ritmo é semelhante à fibrilhação auricular.

Muitos dos efeitos benéficos da digoxina nas arritmias resultam de um certo grau de bloqueio da condução auriculoventricular. Contudo, quando já existe bloqueio auriculoventricular incompleto, devem antecipar-se os efeitos de uma progressão rápida no bloqueio. No bloqueio cardíaco completo o ritmo idioventricular de escape pode ser suprimido.

Doença sinoauricular

Em alguns casos de afeção sinoauricular (isto é, síndrome "Sick Sinus") a digoxina pode causar ou exacerbar bradicardia sinusal ou causar bloqueio sinoauricular.

Enfarte do Miocárdio

A administração de digoxina no período imediatamente após enfarte do miocárdio não está contraindicada. Contudo, a utilização de medicamentos inotrópicos em alguns doentes nesta situação pode resultar em aumentos indesejáveis da carência de oxigénio e isquémia, alguns estudos retrospectivos de seguimento sugeriram que a digoxina está associada a um risco aumentado de morte. A possibilidade de ocorrência de arritmias em doentes que possam estar hipocaliémicos após enfarte do miocárdio e que são suscetíveis de se encontrar hemodinamicamente instáveis deve ser tida em consideração. As limitações subsequentemente impostas à cardioversão de corrente direta devem ser igualmente tidas em consideração.

Amiloidose cardíaca

O tratamento com digoxina deve, em geral, ser evitado em doentes com insuficiência cardíaca associada a amiloidose cardíaca. Contudo, se os tratamentos alternativos não forem adequados, pode utilizar-se a digoxina para controlar a frequência ventricular nos doentes com amiloidose cardíaca e fibrilhação auricular.

Miocardite

Em situações raras, a digoxina pode precipitar a vasoconstrição e, por esse motivo, deve ser evitada em doentes com miocardite.

Doença cardíaca por beribéri

Os doentes com doença cardíaca por beribéri podem não responder adequadamente à digoxina se a deficiência de tiamina subjacente não for tratada concomitantemente.

Pericardite constrictiva

A digoxina não deve ser usada na pericardite constrictiva, salvo se for utilizada para controlar a frequência ventricular na fibrilhação auricular ou para melhorar a disfunção sistólica.

Tolerância ao exercício

A digoxina melhora a tolerância ao exercício em doentes com compromisso da função sistólica ventricular esquerda e ritmo sinusal normal. Isto poderá ou não estar associado a uma melhoria do perfil hemodinâmico. Contudo, o benefício da digoxina em doentes com arritmias supraventriculares é mais evidente em repouso e menos evidente com o exercício.

Interrupção

Em doentes a receber diuréticos e um inibidor da ECA, ou apenas diuréticos, a interrupção da digoxina demonstrou resultar numa deterioração do estado clínico.

Electrocardiograma

A utilização de doses terapêuticas de digoxina pode causar o prolongamento do intervalo PR e a depressão do segmento ST no electrocardiograma.

A digoxina pode determinar alterações ST-T falsamente positivas no electrocardiograma efetuado durante o exercício. Tais efeitos eletrofisiológicos refletem um efeito esperado do medicamento e não são indicativos de toxicidade.

Doença respiratória grave

Os doentes com doença respiratória grave podem ter uma sensibilidade miocárdica aumentada aos glicosídeos digitálicos.

Hipocaliemia

A hipocaliemia sensibiliza o miocárdio à ação dos glicosídeos cardíacos.

Hipoxia, hipomagnesemia e hipercalcemia

A hipoxia, hipomagnesemia e hipercalcemia marcada aumentam a sensibilidade do miocárdio aos glicosídeos cardíacos.

Doença da tiroide

A administração de digoxina a doentes com doença da tiroide requer precaução. As doses inicial e de manutenção de digoxina devem ser reduzidas quando a função da tiroide for inferior ao normal. No hipertiroidismo existe uma resistência relativa à digoxina e a dose pode ter que ser aumentada. No decurso do tratamento da tirotoxicose, a dose deve ser reduzida à medida que a tirotoxicose é controlada.

Má absorção

Doentes com síndrome de má absorção ou com reconstruções gastrointestinais poderão necessitar de doses mais elevadas de digoxina.

Insuficiência cardíaca congestiva crónica

Embora muitos doentes com insuficiência cardíaca congestiva crónica beneficiem da administração aguda de digoxina, em alguns deles isso não conduz a uma melhoria hemodinâmica constante, marcada ou duradoura. É, por isso, importante avaliar a resposta individual de cada doente quando a digoxina é administrada a longo prazo.

Cardioversão de corrente direta:

O risco de provocar arritmias graves com cardioversão de corrente direta está muito aumentado na presença de toxicidade digitalica e é proporcional à energia de cardioversão utilizada.

Para a cardioversão de corrente direta eletiva de um doente a tomar digoxina, o medicamento deve ser descontinuado durante 24 horas antes de se efetuar a cardioversão. Em casos de emergência como paragem cardíaca, deve aplicar-se a energia eficaz mais baixa quando se tentar a cardioversão.

A cardioversão de corrente direta não é apropriada no tratamento de arritmias que se pense serem causadas por glicosídeos cardíacos.

Interferência no teste laboratorial

Podem ocorrer resultados falsamente elevados dos níveis séricos de digoxina quando as amostras de doentes a receber enzalutamida são analisadas mediante imunoensaio quimioluminescente de micropartículas (CMIA), independentemente de estarem a ser tratados com digoxina. Em caso de resultados dúbios, recomenda-se a confirmação dos níveis séricos de digoxina com um ensaio alternativo sem interferência conhecida, a fim de evitar qualquer interrupção ou diminuição desnecessária da dose de digoxina (ver secção 4.5).

Advertências em relação aos excipientes

Os comprimidos de digoxina contêm lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

A solução para injetáveis de digoxina contém etanol.

Etanol

Este medicamento contém 10% (volume) de etanol (álcool) ou 0,2 ml de etanol em cada ampola de 2 ml (0,5 mg de digoxina), ou seja, até 176 mg de etanol por ampola, equivalente a aproximadamente 5 ml (uma colher de chá) de cerveja, ou menos de 2 ml de vinho. Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo. Para ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Podem ocorrer devido a efeitos sobre a excreção renal, ligação aos tecidos, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição no organismo, capacidade de absorção intestinal, atividade da glicoproteína-P e sensibilidade à digoxina. A melhor precaução, é considerar-se sempre a possibilidade de interação sempre que se contempla terapêutica concomitante e recomenda-se a verificação da concentração sérica de digoxina quando exista qualquer dúvida.

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Deste modo, os inibidores da glicoproteína-P podem aumentar as concentrações sanguíneas da digoxina ao aumentar a sua absorção e/ou ao reduzir a sua depuração renal (ver Secção 5.2). A indução da glicoproteína-P pode resultar em diminuições das concentrações plasmáticas da digoxina.

Associações medicamentosas que devem ser evitadas

Associações medicamentosas que podem aumentar os efeitos da digoxina quando administradas concomitantemente:

Em associação com medicamentos bloqueadores do adrenoceptor beta, a digoxina pode aumentar o tempo de condução aurículo-ventricular.

Agentes que causem hipocaliemia ou deficiência intracelular de potássio podem provocar um aumento da sensibilidade à digoxina. Entre eles estão os sais de lítio, corticosteroides, carbenoxolona e alguns diuréticos. A coadministração com diuréticos como os diuréticos de ansa ou a hidroclorotiazida deve ocorrer sob rigorosa monitorização dos eletrólitos séricos e da função renal.

O cálcio, em especial se administrado rapidamente por via intravenosa, pode produzir arritmias graves em doentes a tomar digitálicos.

Os medicamentos simpaticomiméticos possuem efeitos cronotrópicos positivos diretos que podem promover arritmias cardíacas e também conduzir à hipocaliemia, que pode levar a ou agravar arritmias cardíacas. A utilização concomitante de digoxina e simpaticomiméticos pode aumentar o risco de arritmias cardíacas.

Associações medicamentosas que requerem precaução

Associações medicamentosas que podem aumentar os efeitos da digoxina quando administradas concomitantemente:

amiodarona, canagliflozina, daclatasvir, flibanserina, flecainida, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrólidos por exemplo: eritromicina e claritromicina, tetraciclina (e eventualmente outros antibióticos), gentamicina, isavuconazol, posaconazol, itraconazol, ivacaftor, quinina, trimetoprim, alprazolam, indometacina, propantelina, mirabegrom, nefazodona, atorvastatina, ciclosporina, epoprostenol (transitório), antagonistas dos recetores da vasopressina (tolvaptan e conivaptan), carvedilol, ritonavir/regimes posológicos contendo ritonavir, taleprevir, dronedarona, ranolazina, simeprevir, telmisartan, ticagrelor, venetoclax, vemurafenib, osimertinib, vandetanib, lapatinib e vepatasvir. Recomenda-se precaução quando qualquer um dos medicamentos acima é utilizado em associação com digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para a titulação da digoxina.

A utilização concomitante de digoxina e senosidos pode estar associada a um aumento moderado do risco de toxicidade por digoxina em doentes com insuficiência cardíaca.

Os doentes a receber digoxina são mais suscetíveis aos efeitos da hipercaliemia exacerbada pelo suxametônio.

A coadministração de lapatinib com digoxina administrada por via oral resultou num aumento da AUC (área sob a curva) da digoxina. A administração concomitante de digoxina com lapatinib deve ser efetuada com precaução.

Os medicamentos que modificam o tónus vascular das arteríolas aferentes e eferentes podem alterar a filtração glomerular. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) diminuem a vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela angiotensina II, enquanto os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os inibidores da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) diminuem a vasodilatação da arteríola aferente mediada pelas prostaglandinas. ARAs, IECAs, AINEs e inibidores da COX-2 não alteraram significativamente a farmacocinética (FC) da digoxina ou não alteraram os parâmetros FC de modo consistente. Contudo, estes medicamentos podem modificar a função renal em alguns doentes, resultando num aumento secundário da digoxina.

Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar ou não provocar qualquer alteração dos níveis séricos de digoxina. Verapamil, felodipina e tiapamil aumentam os níveis séricos de digoxina. Nifedipina e diltiazem podem aumentar ou não ter qualquer efeito sobre os níveis séricos de digoxina, enquanto que a isradipina não causa qualquer alteração. Os bloqueadores dos canais de cálcio são também conhecidos por possuírem efeitos depressores na condução nodal sinoauricular e auriculoventricular, em especial o diltiazem e o verapamil.

Os inibidores da bomba de protões (IBP) podem aumentar os níveis plasmáticos de digoxina. A absorção de digoxina inalterada é aumentada e o metabolismo da digoxina no trato gastrointestinal é inibido pelo omeprazol, resultando no aumento dos níveis plasmáticos de digoxina. Foram notificados efeitos semelhantes com pantoprazol e rabeprazol, em menor grau.

Associações medicamentosas que podem diminuir os efeitos da digoxina quando administradas concomitantemente:

antiácidos, alguns laxantes expansores do volume, caulino-pectina, acarbose, neomicina, penicilamina, rifampicina, alguns citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*), bupropiona e nutrição entérica suplementar.

A bupropiona e o seu principal metabolito circulante, com e sem digoxina, estimularam o transporte de digoxina mediado por OATP4C1. A digoxina foi identificada como sendo um substrato para OATP4C1 no lado basolateral dos túbulos renais proximais. A ligação da bupropiona e dos seus metabolitos a OATP4C1 poderá, possivelmente, aumentar o transporte de digoxina e, portanto, aumentar a secreção renal da digoxina.

Outras interações

A milrinona não altera os níveis séricos de digoxina no estado de equilíbrio.

A determinação das concentrações séricas de digoxina com imunoensaio quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) durante a utilização de enzalutamida pode causar níveis séricos de digoxina falsamente elevados. Os resultados devem ser confirmados por outro tipo de ensaio (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização da digoxina na gravidez não está contraindicada, embora a posologia possa ser menos previsível em mulheres grávidas do que nas não-grávidas, necessitando algumas de um aumento da dose de digoxina durante a gravidez. Tal como acontece com outros medicamentos,

a utilização só deve ser considerada quando os benefícios clínicos do tratamento esperados para a mãe se sobreponham a qualquer possível risco para o feto em desenvolvimento.

Apesar da extensa exposição pré-natal a formulações contendo digitálicos, não foram observados efeitos adversos significativos no feto ou recém-nascido quando as concentrações séricas maternas de digoxina são mantidas dentro dos valores normais. Embora se tenha especulado que o efeito direto da digoxina sobre o miométrio pudesse resultar em prematuridade relativa e baixo peso à nascença, não se pode excluir um papel contributivo da doença cardíaca subjacente. A digoxina administrada à mãe foi utilizada com sucesso no tratamento da taquicardia e insuficiência cardíaca congestiva fetais.

Têm sido relatados efeitos adversos para o feto em mães com toxicidade digitálica.

Amamentação

Apesar de a digoxina ser excretada no leite materno, as quantidades são diminutas e a amamentação não está contraindicada.

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre o efeito da digoxina na fertilidade humana. Não existem dados disponíveis relativamente à digoxina ter ou não efeitos teratogênicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que foram relatadas perturbações do sistema nervoso central e da visão em doentes a receber digoxina, os doentes devem ter precaução antes de conduzir, utilizar máquinas ou participar em atividades perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em geral, as reações adversas da digoxina dependem da dose e ocorrem com doses superiores às necessárias para obter um efeito terapêutico.

Assim, as reações adversas são menos frequentes quando a digoxina é utilizada dentro do intervalo de dose recomendada ou intervalo de concentração sérica terapêutica e quando se toma especial atenção à medicação e condições clínicas concomitantes.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas em baixo por sistema de classe de órgãos e frequência. As frequências são definidas como:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muito raros $< 1/10000$, incluindo relatos isolados.

Os acontecimentos muito frequentes, frequentes e pouco frequentes foram, em geral, determinados a partir de dados de ensaios clínicos. A incidência com placebo foi tida em conta. As reações adversas ao medicamento identificadas através de vigilância pós-comercialização, foram consideradas raras ou muito raras (incluindo relatos isolados).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos secundários
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Depressão
	Muito raros	Perturbação psicótica, apatia, estado de confusão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Afeções do sistema nervoso, tonturas
	Muito raros	Dores de cabeça
Afeções oculares	Frequentes	Insuficiência visual (visão turva ou xantopsia)
Cardiopatias	Frequentes	Arritmia, perturbação da condução, bigeminismo, trigeminismo, prolongamento do segmento PR, bradicardia sinusal
	Muito raros	Taquiarritmia supraventricular, taquicardia auricular (com ou sem bloqueio), taquicardia (supraventricular (arritmia nodal), arritmia ventricular, extrassístoles ventriculares, depressão do segmento ST do eletrocardiograma (ECG)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia
	Muito raros	Isquémia intestinal, necrose gastrointestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Ginecomastia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito raros	Fadiga, mal-estar geral, astenia

* Ver “Descrição de determinadas reações adversas”

Descrição de determinadas reações adversas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

As erupções cutâneas do tipo urticária ou escarlatina podem ser acompanhadas de eosinofilia marcada.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pode ocorrer ginecomastia com a administração a longo prazo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Os sintomas e sinais de toxicidade são, em geral, semelhantes aos descritos na Secção 4.8, mas podem ser mais frequentes e mais graves.

Os sinais e sintomas de toxicidade da digoxina tornam-se mais frequentes com níveis acima dos 2,0 nanogramas/ml (2,56 nanomol/l), apesar de existir uma variação interindividual considerável. Contudo, para decidir se os sintomas de um doente são ou não devidos à digoxina, o estado clínico do doente juntamente com os níveis séricos de eletrólitos e a função da tiroide são fatores importantes (ver Secção 4.2). A utilização de digoxina em doentes submetidos a hemodiálise está associada a um aumento da mortalidade; os doentes com concentrações baixas de potássio antes da diálise apresentam um risco mais elevado.

Adultos

Em adultos sem doença cardíaca, a observação clínica sugere que a sobredosagem com 10-15 mg de digoxina resultou na morte de metade dos doentes. Nos casos da ingestão de mais de 25 mg de digoxina por um adulto sem doença cardíaca, ocorreram morte ou toxicidade progressiva respondendo unicamente a anticorpos de fragmentos Fab que se ligam à digoxina.

Manifestações cardíacas

As manifestações cardíacas são o sinal mais frequente e grave de toxicidade, tanto aguda como crónica. O pico dos efeitos cardíacos ocorre em geral 3 a 6 horas após a sobredosagem e pode persistir nas 24 horas subsequentes ou por mais tempo. A toxicidade por digoxina pode resultar em praticamente qualquer tipo de arritmia. É frequente haver múltiplas perturbações do ritmo no mesmo doente. Estas incluem taquicardia auricular paroxística com bloqueio auriculoventricular (AV) variável, ritmo juncional acelerado, fibrilhação auricular lenta (com muito pouca variação da frequência ventricular) e taquicardia ventricular bidirecional.

As contrações ventriculares prematuras (CVP) são, com frequência, as arritmias mais comuns e precoces. O bigeminismo ou trigeminismo também ocorrem frequentemente.

A bradicardia sinusal e outras bradiarritmias são muito frequentes.

O bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro grau e a dissociação auriculoventricular também são frequentes.

A toxicidade precoce pode-se manifestar apenas através do prolongamento do intervalo PR.

A taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

A paragem cardíaca por assistolia ou fibrilhação ventricular devido à toxicidade por digoxina é, normalmente, fatal.

Uma sobredosagem aguda com digoxina pode resultar em hipercaliemia ligeira a pronunciada devido à inibição da bomba de sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$). A hipocaliemia pode contribuir para toxicidade (ver Secção 4.4).

Manifestações não-cardíacas

Os sintomas gastrointestinais são muito frequentes tanto na toxicidade aguda como crónica. Na maioria dos casos descritos na literatura, os sintomas precedem as manifestações cardíacas em aproximadamente metade dos doentes. Foram comunicados casos de anorexia, náuseas e vómitos com uma incidência até 80%. Em geral, estes sintomas manifestam-se precocemente no decurso de uma sobredosagem.

Tanto na toxicidade aguda como crónica, ocorreram manifestações neurológicas e visuais. Tonturas, diversas perturbações do SNC, fadiga e mal-estar geral são muito frequentes. O distúrbio visual mais frequente é uma aberração da visão de cores (predominância do verde amarelado). Estes sintomas neurológicos e visuais podem persistir mesmo depois de os outros sinais de toxicidade terem desaparecido.

Na toxicidade crónica, poderão predominar sintomas não-cardíacos inespecíficos, como mal-estar geral e fraqueza.

População pediátrica

Em crianças com idades entre 1 e 3 anos sem doença cardíaca, as observações clínicas sugerem que a sobredosagem com 6 a 10 mg de digoxina resulta na morte de metade dos doentes. A ingestão de uma dose de digoxina superior a 10 mg por uma criança com idade entre 1 e 3 anos sem doença cardíaca, teve resultados uniformemente fatais quando não foi administrado o tratamento com fragmentos Fab.

A maioria das manifestações de toxicidade crónica em crianças ocorre no decurso, ou pouco tempo depois, de uma sobredosagem com digoxina.

Manifestações cardíacas

As mesmas arritmias ou combinações de arritmias que ocorrem nos adultos podem ocorrer nos doentes pediátricos. A taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilhação auricular rápida são observadas com menor frequência na população pediátrica.

Os doentes pediátricos são mais suscetíveis de apresentar distúrbios na condução AV ou bradicardia sinusal.

A ectopia ventricular é menos frequente, contudo, em situações de sobredosagem massiva, foram notificados casos de ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular.

Nos recém-nascidos, a bradicardia ou paragem sinusal e/ou o prolongamento do intervalo PR são sinais frequentes de toxicidade. A bradicardia sinusal é frequente em lactentes e crianças mais novas. Em crianças mais velhas, os bloqueios AV são os distúrbios de condução mais frequentes.

Qualquer arritmia ou alteração da condução cardíaca que se desenvolva numa criança a tomar digoxina deve ser considerada resultante da digoxina, até que o contrário seja provado por exames adicionais.

Manifestações não cardíacas

As manifestações não cardíacas frequentes são semelhantes às observadas nos adultos tais como: gastrointestinais, do SNC e visuais. Contudo, as náuseas e vômitos não são frequentes em lactentes e crianças pequenas.

Para além dos efeitos indesejáveis observados com as doses recomendadas, foram notificados perda de peso nos grupos mais velhos e perturbações do crescimento em lactentes, dores abdominais devido a isquémia da artéria mesentérica, sonolência e alterações comportamentais incluindo manifestações psicóticas, em casos de sobredosagem.

Tratamento

Na sequência da ingestão recente acidental ou por auto-envenenamento deliberado, a carga disponível para absorção pode ser diminuída por lavagem gástrica. A lavagem gástrica aumenta o tônus vagal e pode desencadear ou agravar arritmias. Se for efetuada lavagem gástrica, considerar o pré-tratamento com atropina. Em geral, o tratamento com anticorpos Fab contra digitálicos torna desnecessária a lavagem gástrica. Nas raras situações em que a lavagem gástrica é indicada, esta só deverá ser efetuada por pessoas com formação e especialização adequadas.

Doentes que tenham ingerido doses massivas de digitálicos deverão receber doses elevadas de carvão ativado de modo a evitar a absorção e ligar digoxina no intestino durante a recirculação enteroentérica. Se ocorrer de hipocaliemia, esta deverá ser corrigida com suplementos de potássio por via oral ou intravenosa, dependendo da urgência da situação. Nos casos em que foi ingerida uma quantidade muito elevada de digoxina, pode ocorrer hipercaliemia devido à libertação de potássio a partir do músculo esquelético. Antes de se administrar potássio em caso de sobredosagem com digoxina, o nível sérico de potássio deve ser determinado.

As bradiarritmias podem responder à atropina mas pode ser necessária a estimulação cardíaca temporária. As arritmias ventriculares podem responder à lidocaína ou à fenitoína.

A diálise não é especialmente eficaz na remoção da digoxina do organismo em caso de toxicidade com potencial risco de vida.

O anticorpo Fab específico da digoxina é um tratamento específico para a toxicidade por digoxina e é muito eficaz. A administração intravenosa de fragmentos de anticorpos (Fab) específicos contra a digoxina (ovinos) da digoxina resultou na rápida reversão das complicações associadas ao envenenamento grave por digoxina, digitoxina ou glicosídeos relacionados. Para mais pormenores, consultar a literatura fornecida com os fragmentos de anticorpo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.1.1 Aparelho cardiovascular. Cardiotónicos. Digitálicos, código ATC: C01AA05

Mecanismo de ação

A digoxina aumenta a contractilidade do miocárdio por ação direta. Este efeito é proporcional à dose nos níveis mais baixos do intervalo, obtendo-se algum efeito com doses bastante baixas. O efeito ocorre mesmo no miocárdio normal, embora nesse caso não apresente qualquer benefício fisiológico. A principal ação da digoxina é inibir especificamente a adenosina trifosfatase e, com ela, a atividade de troca sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$); resultando na alteração da distribuição iônica ao longo da membrana, num aumento do influxo do íon cálcio e, portanto, num aumento da disponibilidade de cálcio aquando do binómio excitação-contração. A potência da digoxina poderá, assim, parecer consideravelmente aumentada quando a concentração de potássio extracelular é baixa, causando a hipercalemia o efeito contrário.

A digoxina exerce o mesmo efeito fundamental de inibição do mecanismo de troca $\text{Na}^+\text{-K}^+$ nas células do sistema nervoso autónomo, estimulando-as a exercer uma atividade cardíaca indireta. Aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam na redução do tónus simpático e na diminuição da taxa de condução do impulso através da aurícula e do nódulo auriculoventricular.

Assim, o maior efeito benéfico da digoxina é a diminuição da frequência ventricular. A administração intravenosa de uma dose de carga gera um efeito farmacológico apreciável no intervalo de 5 a 30 minutos, enquanto que, através da via oral, o efeito ocorre em 0,5 a 2 horas.

Efeitos farmacodinâmicos

O estudo clínico PROVED foi concebido para determinar a eficácia de digoxina em 88 doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, ligeira a moderada. A interrupção do tratamento com digoxina ou a sua continuação foi realizada num ensaio multicêntrico prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, ligeira a moderada, com disfunção sistólica ventricular esquerda, com ritmo sinusal normal e que receberam tratamento a longo prazo com medicamentos diuréticos e digoxina. Nos doentes que interromperam a terapêutica com digoxina observou-se um agravamento da capacidade máxima de exercício ($p = 0,003$), um aumento da incidência de insucesso do tratamento ($p = 0,039$) e um menor tempo para o insucesso do tratamento ($p = 0,037$). Os doentes que continuaram a receber tratamento com digoxina apresentaram um peso corporal ($p = 0,044$) e uma frequência cardíaca inferiores ($p = 0,003$) e uma fração de ejeção ventricular esquerda superior ($p = 0,016$). A percentagem global de participantes com um ou mais acontecimentos adversos foi similar nos dois grupos: 59% no grupo de tratamento com placebo e 69% no grupo de tratamento com digoxina. Os tipos de acontecimento adverso não foram especificados.

O ensaio RADIANCE analisou os efeitos de descontinuação da digoxina em doentes classe NYHA II e III estáveis que receberam diuréticos e inibidores da ECA. Os 178 doentes foram inicialmente estabilizados com uma combinação de captopril ou enalapril, diuréticos e digoxina, depois aleatorizados para continuar o tratamento com digoxina ou mudar para placebo. O risco relativo de agravamento da doença no grupo de tratamento com placebo foi de 5,9 em comparação com o grupo de tratamento com digoxina. A interrupção do tratamento com digoxina foi acompanhada de agravamento dos sintomas, redução da tolerância ao exercício e pior qualidade de vida, indicando que os doentes com ICC estavam num risco considerável devido à descontinuação do medicamento, apesar da continuação do tratamento com diuréticos e inibidores da ECA. Cerca de 56% no grupo de tratamento com placebo e 49% no grupo de tratamento com digoxina manifestaram efeitos secundários não especificados.

No estudo clínico DIG, 6800 doentes com insuficiência cardíaca foram aleatorizados para receber digoxina ou placebo. Não se observaram diferenças na mortalidade por todas as causas entre doentes tratados com digoxina e doentes tratados com placebo. No grupo de tratamento com digoxina, observou-se uma tendência para a diminuição do risco de morte atribuído ao agravamento da insuficiência cardíaca (razão de risco: 0,88; intervalo de confiança a 95%: 0,77 a 1,01; $p = 0,06$). Porém, os doentes que receberam digoxina apresentaram significativamente ($p < 0,001$) menos admissões hospitalares quando o medicamento foi administrado concomitantemente com diuréticos e inibidores da ECA. A terapêutica com digoxina foi mais benéfica em doentes com frações de ejeção $\leq 25\%$, doentes com corações dilatados (razão cardiotorácica $> 0,55$) e doentes com classe funcional NYHA III ou IV. No estudo DIG, 11,9 % dos doentes no grupo de tratamento com digoxina e 7,9 % dos doentes no grupo de tratamento com placebo tinham suspeita de toxicidade por digoxina, sendo os sintomas mais frequentes novos episódios de fibrilhação auricular, arritmia supraventricular, taquicardia, ou bloqueio atrioventricular avançado.

O estudo AFFIRM envolveu um total de 4060 doentes recrutados para uma comparação aleatorizada, multicêntrica de duas estratégias de tratamento em doentes com fibrilhação auricular e elevado risco de acidente vascular cerebral ou morte. O objetivo primário de eficácia foi a mortalidade global. Registaram-se 356 mortes entre os doentes no grupo com a terapêutica de controlo do ritmo (amiodarona, disopiramida, flecainida, moricizina, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol e associações entre estes medicamentos) e 310 mortes entre os doentes no grupo com a terapêutica de controlo da frequência [bloqueadores beta, bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil e diltiazem), digoxina, e associações entre estes medicamentos] (mortalidade aos cinco anos: 23,8% e 21,3%, respetivamente; razão de risco: 1,15 [intervalo de confiança de 95%: 0,99 a 1,34]; $p = 0,08$). Foram hospitalizados mais doentes no grupo de controlo do ritmo do que no grupo de controlo da frequência, e também se observaram mais efeitos adversos no grupo de controlo do ritmo.

As alterações indiretas da contratilidade cardíaca resultam também de alterações da conformidade venosa provocadas pela alteração da atividade autónoma e por estimulação venosa direta. A interação entre a atividade direta e indireta regula a resposta circulatória total, que não é idêntica para todos os indivíduos. Na presença de determinadas arritmias supraventriculares, o atraso na condução AV mediado por via neurogénica é extraordinariamente importante.

O grau de ativação neurohormonal que ocorre em doentes com insuficiência cardíaca está associado à deterioração clínica e a um maior risco de morte. A digoxina reduz a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, independentemente das suas ações inotrópicas, podendo assim influenciar favoravelmente a sobrevivência. Desconhece-se se tal ocorre através de efeitos simpaticoinibitórios diretos ou da ressensibilização dos mecanismos baroreflexos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A T_{max} após administração intravenosa é de aproximadamente 1 a 5 horas, enquanto que a T_{max} para administração oral é de 2 a 6 horas.

Após administração oral, a digoxina é absorvida a partir do estômago e da porção superior do intestino delgado. Quando a digoxina é administrada após as refeições, a taxa de absorção é atrasada mas a quantidade total de digoxina absorvida não é, em geral, alterada. Contudo,

quando administrada com refeições ricas em fibra, a quantidade absorvida após uma dose por via oral, pode ser reduzida.

A biodisponibilidade da digoxina administrada por via oral é, aproximadamente, 63% para os comprimidos e 75% para a solução oral.

Distribuição

A distribuição inicial da digoxina do compartimento central para o periférico dura geralmente 6 a 8 horas. A isto segue-se um declínio mais gradual da concentração sérica de digoxina, o qual depende da eliminação da digoxina do organismo. O volume de distribuição é grande ($V_{dss} = 510$ litros em voluntários saudáveis), indicando uma extensa ligação da digoxina aos tecidos do organismo. As concentrações mais elevadas de digoxina são observadas no coração, fígado e rins, sendo a concentração no coração em média 30 vezes superior à que ocorre na circulação sistémica. Embora a concentração no músculo esquelético seja muito inferior, este compartimento não deve ser ignorado, uma vez que representa 40% do peso corporal total. Da pequena proporção de digoxina em circulação no plasma, cerca de 25 % está ligada a proteínas.

Biotransformação

A maioria da digoxina é excretada pelos rins sob a forma de fármaco intacto, apesar de uma pequena fração da dose ser metabolizada em metabolitos farmacologicamente ativos e inativos. Os principais metabolitos da digoxina são a dihidrodigoxina e a digoxigenina.

Eliminação

A principal via de eliminação é a excreção renal do fármaco inalterado.

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Enquanto proteína de efluxo da membrana apical dos enterócitos, a glicoproteína-P pode limitar a absorção da digoxina. A glicoproteína-P presente nos túbulos renais proximais parece ser um fator importante na eliminação renal da digoxina (ver Secção 4.5).

Após administração por via intravenosa a voluntários saudáveis, cerca de 60 a 75 % da dose de digoxina é recuperada inalterada na urina, ao longo de um período de seguimento de seis dias. A depuração total da digoxina mostrou estar diretamente relacionada com a função renal, pelo que a redução percentual diária é uma função da depuração da creatinina. Numa população controlo saudável, as depurações total e renal da digoxina, foram calculadas como 193 ± 25 ml/min e de 152 ± 24 ml/min, respetivamente.

Numa pequena percentagem de indivíduos, a digoxina administrada por via oral é convertida em produtos de redução cardioinativos (produtos de redução da digoxina ou PRD) pela flora bacteriana do trato gastrointestinal. Nestes indivíduos cerca de 40% da dose pode ser excretada na urina na forma de PRD. As depurações renais dos dois principais metabolitos, dihidrodigoxina e digoxigenina, foram de 79 ± 13 ml/min e 100 ± 26 ml/min, respetivamente. Contudo, na maioria dos casos, a principal via de eliminação é a excreção renal do fármaco inalterado.

A semivida de eliminação terminal da digoxina em doentes com função renal normal é de 30 a 40 horas.

Uma vez que a maior parte do fármaco está ligado aos tecidos e não em circulação no sangue, a digoxina não é efetivamente removida do organismo durante o by-pass cardiopulmonar. Além disso, só cerca de 3% da dose de digoxina é removida do organismo durante 5 horas de hemodiálise.

Populações de doentes especiais

População pediátrica

No recém-nascido a depuração renal da digoxina está diminuída, devendo ser observados ajustes posológicos adequados. Isto é especialmente acentuado nos recém-nascidos prematuros uma vez que a depuração renal reflete o amadurecimento da função renal. A depuração da digoxina foi calculada como sendo $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m² aos três meses, comparada com apenas 32 ± 7 ml/min/1,73 m² na primeira semana. A depuração da creatinina aos 12 meses foi relatada como sendo de 88 ± 43 ml/min/1,73m². A seguir ao período neonatal, as crianças requerem, em geral, doses proporcionalmente maiores que as dos adultos, com base no seu peso corporal e área de superfície corporal.

Compromisso renal

A semivida de eliminação terminal da digoxina está aumentada em doentes com compromisso da função renal e em doentes anúricos pode ser da ordem das 100 horas.

Compromisso hepático

O compromisso hepático tem efeito limitado na depuração da digoxina.

População idosa

O declínio da função renal em doentes idosos pode levar a taxas mais baixas de depuração da digoxina em comparação com indivíduos mais jovens, sendo as taxas reportadas de depuração da creatinina em idosos de 53 ml/min/1,73m².

Género

A depuração da digoxina é 12% - 14% inferior em mulheres do que em homens, o que poderá ter de ser considerado nos cálculos de dosagem.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese, mutagénese

A digoxina não exibiu potencial genotóxico em estudos in vitro (teste de Ames e linfoma do murganho). Não existem dados disponíveis sobre o potencial carcinogénico da digoxina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lanoxin MD comprimido:

lactose mono-hidratada,
amido de milho modificado,
amido de arroz,
amido de milho,
estearato de magnésio.

Lanoxin comprimido:

lactose mono-hidratada,
amido de arroz,
amido de milho,

amido de milho modificado,
estearato de magnésio.

Lanoxin solução para perfusão:
etanol,
propilenoglicol,
ácido cítrico monohidratado,
fosfato de sódio anidro,
água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Lanoxin e Lanoxin MD comprimido: Não conservar acima de 25° C.

Lanoxin solução para perfusão: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lanoxin comprimido: acondicionados em blister de PVC/Alu em embalagens de 20, 30 ou 60 comprimidos.

Lanoxin MD comprimido: acondicionados em blister de PVC/Alu em embalagens de 20 ou 60 comprimidos.

Lanoxin solução para perfusão: ampolas de vidro tipo I contendo 2 ml de solução.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Digoxina injetável:

A digoxina injetável pode ser administrada sob a forma não diluída ou diluída num volume de quatro vezes ou superior de cloreto de sódio 0,9% para perfusão, cloreto de sódio 0,18%/glucose 4% para perfusão ou glucose 5% para perfusão. Um volume de quatro vezes de diluente corresponde a adicionar uma ampola de 2 ml de digoxina a 6 ml de solução para perfusão. A utilização de um volume de diluente inferior a 4 vezes pode levar à precipitação da digoxina.

A digoxina injetável, quando diluída na proporção de 1 para 250 demonstrou ser compatível com as seguintes soluções para perfusão:

Cloreto de sódio para perfusão intravenosa, B.P., 0,9% p/v.

Cloreto de sódio (0,18% p/v) e glucose (4% p/v) para perfusão intravenosa, B.P.

Glucose para perfusão intravenosa, B.P. 5% p/v.

Uma proporção de 1 para 250 pode ser obtida, por exemplo, através da diluição de uma ampola de 2 ml em 500 ml de solução para perfusão.

A diluição deve ser efetuada em condições assépticas ou imediatamente antes da utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8915215 – 20 comprimidos, 0,25 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 4675286 – 30 comprimidos, 0,25 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 8915223 – 60 comprimidos, 0,25 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 8485433 – 20 comprimidos, 0,125 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 8485441 – 60 comprimidos, 0,125 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 8814103 – 5 ampolas de 2 ml de solução para perfusão, vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Lanoxin MD comprimidos:

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 1979

Data da última renovação: 27 de outubro de 2002

Lanoxin comprimidos:

Data da primeira autorização: 01 de junho de 1966

Data da última renovação: 27 de outubro de 2002

Lanoxin solução para perfusão:

Data da primeira autorização: 19 de fevereiro de 1979

Data da última renovação: 27 de outubro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

