

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: lactose 47,76 mg

Lanoxin comprimido: cada comprimido contém 0,25 mg de digoxina.
Excipiente: lactose 95,52 mg

Lanoxin solução para perfusão: cada ml contém 0,25 mg de digoxina.
Excipiente: etanol 0,104 mg/ml
Sódio 0,58 mg/ml

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

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica nos casos em que a insuficiência sistólica seja dominante. O seu benefício terapêutico é maior nos doentes com dilatação ventricular.

Lanoxin está especificamente indicado quando a insuficiência cardíaca é acompanhada por fibrilhação auricular.

Arritmias supraventriculares

Tratamento de algumas arritmias supraventriculares, particularmente flutter e fibrilhação auricular crônicos.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose de Lanoxin tem de ser ajustada individualmente a cada doente de acordo com a idade, peso corporal ideal e função renal. As doses sugeridas pretendem ser unicamente um guia inicial.

A diferença de biodisponibilidade entre Lanoxin solução para perfusão e comprimidos deverá ser considerada ao mudar de uma formulação para outra. Por exemplo, no caso de mudança da formulação oral para IV, a dose deve ser reduzida em, aproximadamente, 33 %.

Adultos e crianças com idade superior a 10 anos

Digitalização oral rápida:

Se clinicamente apropriado, a digitalização rápida pode ser alcançada de diferentes formas, tal como seguidamente referido:

0,750 - 1,500 mg numa dose única.

Quando a urgência é menor, ou o risco de toxicidade é maior, por exemplo em idosos, a dose de carga oral deve ser administrada em doses fraccionadas, com intervalos de 6 horas, administrando-se aproximadamente metade da dose total na primeira toma.

A resposta clínica deve ser avaliada antes de administrar cada dose adicional (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Digitalização oral lenta:

Em alguns doentes, como por exemplo, os que têm insuficiência cardíaca ligeira, a digitalização pode ser alcançada mais lentamente, com doses de 0,250 a 0,750 mg diários durante uma semana, seguido de uma dose de manutenção apropriada. Deverá observar-se a resposta clínica no prazo de uma semana.

NOTA: a escolha de uma digitalização oral rápida ou lenta depende do estado clínico do doente e da urgência da situação.

Digitalização parentérica:

NOTA: para administração em doentes que não receberam glicosídeos cardíacos nas duas semanas anteriores.

A dose total de carga parentérica é de 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 divididas, administrando-se aproximadamente metade da dose total na primeira toma e as seguintes fracções em intervalos de 4-8 horas. Deve ser feita uma avaliação da resposta clínica antes de cada administração adicional. Cada dose deve ser administrada por perfusão intravenosa (ver secção 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento – Diluição de Lanoxin solução para perfusão) durante 10-20 minutos.

Dose de Manutenção:

A dose de manutenção deverá basear-se na percentagem das reservas orgânicas máximas eliminadas por dia. A seguinte fórmula é largamente utilizada na prática clínica:

$$\frac{\text{Dose de manutenção}}{100} = \text{Reserva orgânica máxima} \times \text{Perda diária (\%)}$$

em que:

Reserva orgânica máxima = Dose de carga administrada

–Perda diária (%) = $\frac{14 + \text{depuração da creatinina (Clcr)}}{5}$

Clcr é a depuração da creatinina corrigida para um peso corporal de 70 kg ou 1,73 m² de área de superfície corporal. Caso só se disponha da concentração de creatinina sérica (Scr), a Clcr no homem (corrigida para um peso corporal de 70 kg) pode ser calculada como:

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

NOTA: quando os valores de creatinina sérica são obtidos em µmol/l, pode fazer-se a conversão para mg/100 ml (mg %) do seguinte modo:

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

em que:

113,12 corresponde ao peso molecular da creatinina.

Nas mulheres, este valor deve ser multiplicado por 0,85.

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

Na prática, a maior parte dos doentes com insuficiência cardíaca serão mantidos com doses diárias de digoxina de 0,125 a 0,25 mg; no entanto, nos doentes que demonstraram sensibilidade aumentada aos efeitos adversos da digoxina, poderá ser suficiente uma dose diária igual ou inferior a 0,0625 mg. Inversamente, alguns doentes poderão necessitar de uma dose mais elevada.

Recém-nascidos, lactentes e crianças de idade igual ou inferior a 10 anos (caso não tenham recebido glicosídeos cardíacos nas duas semanas precedentes)

Caso tenham sido administrados glicosídeos cardíacos nas duas semanas precedentes ao início da terapêutica com Lanoxin, deverá considerar-se que a dose de carga óptima de Lanoxin será inferior à abaixo recomendada.

Nos recém-nascidos, particularmente em prematuros, a depuração renal da digoxina é diminuída devendo observar-se redução adequada da dose, independentemente das recomendações posológicas gerais.

Para além do período neonatal, as crianças requerem geralmente doses proporcionalmente maiores que as dos adultos, com base no seu peso corporal ou área de superfície corporal, conforme abaixo indicado. As crianças com idade superior a 10 anos necessitam doses de adulto proporcionais ao seu peso corporal.

Dose de carga parentérica:

A dose de carga intravenosa nestes grupos de doentes deverá ser administrada de acordo com o seguinte esquema posológico:

Recém nascidos prematuros <1,5 kg:	0,020 mg/kg durante 24 horas.
Recém nascidos prematuros 1,5 kg - 2,5 kg:	0,030 mg/kg durante 24 horas.
Recém nascidos de termo até 2 anos:	0,035 mg/kg durante 24 horas.
Crianças 2 - 5 anos:	0,035 mg/kg durante 24 horas.
Crianças 5-10 anos:	0,025 mg/kg durante 24 horas.

A dose de carga deve ser administrada em doses divididas, administrando-se aproximadamente metade da dose total na primeira toma e as seguintes fracções em intervalos de 4-8 horas, avaliando-se a resposta clínica antes de cada administração adicional. Cada dose deve ser administrada por perfusão intravenosa (ver secção 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento - Diluição de Lanoxin solução para perfusão) durante 10-20 minutos.

Dose de carga oral:

Deve ser administrada de acordo com o seguinte esquema posológico:

Recém nascidos prematuros <1,5 kg:	0,025 mg/kg/24 horas.
Recém nascidos prematuros 1,5 - 2,5 kg:	0,030 mg/kg/24 horas
Recém nascidos de termo até 2 anos:	0,045 mg/kg/24 horas
Crianças 2- 5 anos:	0,035 mg/kg/24 horas
Crianças 5 - 10 anos:	0,025 mg/kg/24 horas

A dose de carga deve ser administrada em doses divididas, administrando-se aproximadamente metade da dose total na primeira toma e as seguintes fracções em intervalos de 4-8 horas, avaliando-se a resposta clínica antes de cada administração adicional.

Dose de manutenção:

Deve ser administrada de acordo com o seguinte esquema posológico:

Recém-nascidos prematuros:	dose diária = 20% da dose de carga de 24 horas (intravenosa ou oral)
Recém-nascidos e crianças até 10 anos:	dose diária = 25% da dose de carga de 24 horas (intravenosa ou oral)

Estes esquemas posológicos são apenas um guia e, em doentes pediátricos, deverá ser feita uma avaliação clínica cuidada assim como uma monitorização dos níveis séricos da digoxina (ver Monitorização) como base para ajuste da dose.

Idosos

A tendência dos idosos para insuficiência renal e reduzida massa muscular, influencia de tal modo a farmacocinética de Lanoxin que poderá originar com facilidade níveis séricos de digoxina elevados e toxicidade associada, salvo se se administrarem doses mais baixas do que as utilizadas em doentes não idosos. Os níveis séricos de digoxina devem ser observados com frequência e evitar hipocaliemia.

Recomendações posológicas em grupos específicos de doentes
ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização.

Monitorização

As concentrações séricas de digoxina podem ser expressas em Unidades Convencionais de ng/ml ou Unidades SI de nmol/l. Para converter ng/ml em nmol/l, multiplica-se ng/ml por 1,28.

A concentração plasmática de digoxina pode ser determinada por radioimunoensaio.

A colheita de sangue deve ser feita 6 horas ou mais após a última dose de Lanoxin.

Não existem valores de concentração plasmática eficazes definidos. Várias análises post hoc de doentes com insuficiência cardíaca no estudo do Grupo de Investigação Digitalis, sugerem que os níveis séricos ótimos de digoxina devem estar entre 0,5 ng/ml (0,64 nmol/l) e 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l).

A toxicidade da digoxina está frequentemente associada a concentrações séricas superiores a 2 ng/ml. No entanto, pode ocorrer toxicidade com concentrações séricas de digoxina inferiores. Quando se decide se os sintomas de um doente são ou não devidos à digoxina, devem ser tidos em consideração factores importantes como o estado clínico do doente assim como os níveis séricos de potássio e função da tiróide (ver secção 4.9 Sobredosagem).

Outros glicosidos, incluindo metabolitos da digoxina, podem interferir nos métodos de doseamento disponíveis e deverá ter-se atenção aos valores que parecem não estar de acordo com o estado clínico do doente.

4.3 Contra-indicações

Lanoxin está contra-indicado nas seguintes situações:

em doentes com hipersensibilidade conhecida à digoxina, a outros glicosidos digitálicos ou a qualquer dos excipientes de Lanoxin;

estenose subaortica hipertrófica idiopática;

no bloqueio cardíaco completo intermitente ou no bloqueio auriculoventricular de segundo grau, especialmente em doentes com história clínica de síndrome de Stokes-Adams;

arritmias causadas por intoxicação com glicosidos cardíacos;

arritmias supraventriculares associadas a uma via acessória auriculoventricular, como é o caso do síndrome de Wolff-Parkinson-White, salvo se as características

electrofisiológicas da via acessória e de qualquer outro possível efeito deletério da digoxina sobre estas características tenham sido avaliadas. Lanoxin também está contra-indicado caso se conheça ou se suspeite da presença de uma via acessória e não existam antecedentes de arritmias supraventriculares;

taquicardia ventricular ou fibrilhação ventricular;

cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, salvo se existir fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca concomitante, no entanto, mesmo neste caso, deve tomar-se precaução na utilização de Lanoxin.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As arritmias poderão ser precipitadas por toxicidade da digoxina, algumas das quais assemelham-se às arritmias para as quais o medicamento é indicado. Por exemplo, a

taquicardia auricular com bloqueio auriculoventricular variável requer precaução especial dado que, clinicamente, o ritmo é semelhante à fibrilhação auricular.

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

Nalguns casos de insuficiência sinoauricular (i.e. síndrome de Sick Sinus) a digoxina pode causar ou exacerbar bradicardia sinusal ou causar bloqueio sinoauricular.

A administração de digoxina no período imediatamente após enfarte do miocárdio não está contra-indicada. Contudo, a utilização de fármacos inotrópicos em alguns destes doentes poderá resultar num aumento indesejável da exigência de oxigénio pelo miocárdio e isquémia. O período de seguimento de alguns estudos retrospectivos sugeriu que a digoxina poderá estar associada a um risco aumentado de morte. Deverá considerar-se a possibilidade de ocorrência de arritmias em doentes hipocaliémicos após enfarte do miocárdio e que serão, provavelmente, hemodinamicamente instáveis. Deverão considerar-se ainda as limitações posteriormente impostas sobre a cardioversão de corrente directa.

Os doentes com insuficiência cardíaca baseada na amiloidose cardíaca podem apresentar uma resposta adversa à digoxina. Nestes o tratamento com digoxina deve ser geralmente evitado. No entanto, se os tratamentos alternativos não forem apropriados, pode administrar-se a digoxina para controlar a frequência ventricular nos doentes com amiloidose cardíaca e fibrilhação auricular.

A utilização de digoxina em doentes com miocardite deve ser evitada, pois raramente pode desencadear vasoconstrição.

Nos doentes com doença cardíaca por Beribéri, se o défice subjacente em tiamina não for tratado concomitantemente, a resposta à digoxina pode falhar,

A digoxina não deve ser utilizada em casos pericardite constrictiva, a não ser que seja administrada para controlar a frequência ventricular na fibrilhação auricular ou para melhorar a disfunção sistólica.

A digoxina melhora a tolerância ao exercício em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda e ritmo sinusal normal. Isto poderá ou não estar associado a uma melhoria do perfil hemodinâmico. No entanto, o benefício da digoxina em doentes com arritmias supraventriculares é mais evidente em repouso e menos evidente em exercício.

Em doentes em tratamento com diuréticos associados a um inibidor da ECA, ou apenas diuréticos, a interrupção da digoxina demonstrou resultar num agravamento do estado clínico.

A utilização de doses terapêuticas de digoxina poderá prolongar o intervalo PR e encurtar o segmento ST no electrocardiograma.

A digoxina poderá originar alterações ST-T falsas positivas no decorrer de um electrocardiograma. Estes efeitos electrofisiológicos reflectem um efeito esperado do fármaco e não são indicativos de toxicidade.

Nos casos em que se administraram glicosidos cardíacos nas duas semanas precedentes, deverão ser reconsideradas as recomendações posológicas para a dose inicial aconselhando-se uma dose reduzida.

As recomendações posológicas devem ser igualmente reconsideradas nos doentes idosos ou naqueles que apresentem outras situações para redução da depuração renal da digoxina. Deve considerar-se uma redução tanto na dose inicial como na dose de manutenção.

Os doentes em tratamento com digoxina devem ser periodicamente avaliados quanto aos valores dos electrólitos séricos e função renal (concentração sérica de creatinina); a frequência da avaliação dependerá do estado clínico do doente.

A determinação da concentração plasmática de digoxina pode ser muito útil para tomar a decisão de continuar o tratamento com digoxina. Contudo, outros glicosidos e substâncias endógenas tipo-digoxina podem provocar reacções cruzadas no doseamento originando resultados falsos positivos. Poderão ser mais apropriadas as observações feitas durante a interrupção temporária de digoxina.

A via intramuscular é dolorosa e está associada a necrose muscular, pelo que esta via de administração não pode ser recomendada.

A administração intravenosa rápida pode causar vasoconstrição produzindo hipertensão e/ou fluxo coronário reduzido, pelo que na insuficiência cardíaca hipertensa e no enfarte agudo do miocárdio é importante uma velocidade de injeção lenta.

Doentes com doença respiratória grave poderão ter sensibilidade miocárdica aumentada aos glicosidos digitálicos.

A hipocaliemia aumenta a sensibilidade do miocárdio à acção dos glicosidos cardíacos.

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

É necessária precaução na administração de Lanoxin a doentes com doença da tiróide. A dose inicial e dose de manutenção de Lanoxin devem ser reduzidas quando a função da tiróide se encontra diminuída. No caso de hipertiroidismo existe uma resistência relativa à digoxina e poderá haver necessidade de aumentar a dose. No decurso do

tratamento de uma tirotoxicose, a dose deve ser reduzida à medida que se consegue controlar a doença.

Os doentes com síndrome de má absorção ou com reconstruções gastrointestinais poderão necessitar uma dose de digoxina mais elevada.

Cardioversão de corrente directa:

O risco de provocar arritmias graves com cardioversão de corrente directa aumenta muito na presença de toxicidade digitálica e é proporcional à energia de cardioversão utilizada.

Quando se pretende uma cardioversão de corrente directa electiva para um doente a tomar digoxina, o fármaco deve ser suspenso durante 24 horas antes de se efectuar a cardioversão. Em casos de emergência tais como paragem cardíaca, quando se tenta a cardioversão deve utilizar-se a energia mais baixa eficaz.

A cardioversão de corrente directa é inapropriada no tratamento de arritmias que se pensa serem causadas por glicosidos cardíacos.

Os doentes com pericardite constrictiva podem não responder à digoxina. No entanto a digoxina pode ser administrada como inotrópico positivo para a disfunção sistólica e para controlar a taxa ventricular durante a fibrilhação auricular nos doentes com pericardite constrictiva acompanhada de disfunção sistólica.

Produtos naturais ou extractos vegetais contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizados concomitantemente com Lanoxin, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas de Lanoxin, e conseqüente diminuição dos seus efeitos terapêuticos (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Os comprimidos de Lanoxin e de Lanoxin MD contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Estas interacções podem ocorrer devido a efeitos na excreção renal, ligação aos tecidos, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição no organismo, capacidade de absorção intestinal e sensibilidade ao Lanoxin. Como precaução, deve considerar-se sempre a possibilidade de uma interacção quando se considera terapêutica concomitante, recomendando-se verificação da concentração sanguínea de digoxina em caso de dúvida.

A associação de Lanoxin com fármacos bloqueadores do adrenoceptor beta pode aumentar o tempo de condução auriculo-ventricular.

Os fármacos que causam hipocaliemia ou deficiências intracelulares de potássio podem provocar sensibilidade aumentada ao Lanoxin; estes incluem alguns diuréticos, sais de lítio, corticosteróides e carbenoxolona.

Os doentes em tratamento com Lanoxin estão mais susceptíveis aos efeitos do suxametónio – hipercalemia exacerbada.

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

As concentrações séricas da digoxina podem AUMENTAR com administração concomitante dos seguintes fármacos:

amiodarona, flecainida, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrólidos por ex.: eritromicina e claritromicina, tetraciclina (e possivelmente outros antibióticos), gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprim, alprazolam, indometacina, propantelina, nefazodona, atorvastatina, ciclosporina, epoprostenol (transitório) e carvedilol.

As concentrações séricas da digoxina podem ser REDUZIDAS com administração concomitante dos seguintes fármacos:

antiácidos, alguns laxantes expansores do volume, caolino-pectina, acarbose, neomicina, penicilamina, rifampicina, alguns citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina e fenitoína. Os níveis séricos de digoxina podem encontrar-se reduzidos pela utilização concomitante de preparações contendo *Hypericum perforatum*, atribuindo-se este facto à sua propriedade de induzir enzimas envolvidos na metabolização de determinados fármacos e/ou da glicoproteína-P transportadora. Assim, as preparações contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizadas simultaneamente com Lanoxin. Caso o doente já se encontre a tomar qualquer tipo de produto contendo *Hypericum perforatum*, os níveis séricos de digoxina devem ser avaliados e deve ser suspensa a utilização de *Hypericum perforatum*. Pode haver um aumento dos níveis séricos de digoxina após a suspensão de *Hypericum perforatum*, pelo que a dose de digoxina pode necessitar de ser ajustada. O efeito de indução enzimática do *Hypericum perforatum* pode persistir pelo menos durante duas semanas após a suspensão da sua utilização.

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar ou manter as concentrações séricas da digoxina. Verapamil, felodipina e tiapamil aumentam as concentrações séricas da digoxina. A nifedipina e diltiazem podem aumentar ou não provocar nenhum efeito sobre as concentrações séricas e a isradipina não causa alterações nas concentrações séricas da digoxina. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem aumentar ou não ter nenhum efeito sobre as concentrações séricas da digoxina.

A milrinona não altera as concentrações séricas da digoxina no estado de equilíbrio.

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Deste modo, os inibidores da glicoproteína-P podem aumentar as concentrações sanguíneas da digoxina por aumento da sua absorção e/ou pela redução da sua depuração renal (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Teratogenicidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos teratogénicos da digoxina.

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre o efeito da digoxina na fertilidade humana.

Gravidez

A utilização da digoxina na gravidez não está contra-indicada, apesar da posologia poder ser menos previsível em mulheres grávidas do que nas não-grávidas, é necessário aumentar a dose de digoxina em alguns casos durante a gravidez. Tal como acontece com outros fármacos, a utilização de Lanoxin durante a gravidez deve ser considerada apenas quando os benefícios esperados para a mãe justificarem qualquer possível risco para o feto.

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

Têm sido relatados efeitos adversos fetais em mães com toxicidade digitálica.

Aleitamento

Apesar da digoxina ser eliminada no leite materno, as quantidades são mínimas e a amamentação não está contra-indicada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram relatados distúrbios do sistema nervoso central e da visão em doentes a tomar Lanoxin, pelo que se recomenda precaução antes de conduzir, utilizar máquinas ou participar em actividades perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas com digoxina são geralmente dose-dependente e ocorrem com doses superiores às necessárias para obtenção de efeito terapêutico. Assim, as reacções

adversas são menos comuns quando a digoxina é utilizada dentro do intervalo de doses recomendadas ou intervalo de concentrações terapêuticas séricas e quando se presta especial atenção à medicação concomitante e situação clínica.

Descrevem-se seguidamente, por sistemas de órgãos e frequência absoluta, os efeitos adversos. As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$ e $< 1/10$; pouco frequentes $\geq 1/1000$ e $< 1/100$; raros $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$; muito raros $< 1/10000$, incluindo eventos isolados. Os efeitos adversos muito frequentes, frequentes e pouco frequentes foram determinados a partir de dados dos ensaios clínicos. A incidência com placebo foi tida em conta. Os efeitos adversos identificados através de vigilância pós-comercialização, foram considerados como sendo raros ou muito raros (incluindo eventos isolados).

Doenças do sangue e do sistema linfático
Muito raros: trombocitopenia

Doenças do metabolismo e da nutrição
Muito raros: anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico
Pouco frequentes: depressão
Muito raros: psicose, apatia, confusão

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: distúrbios do sistema nervoso central, tonturas,
Muito raros: dores de cabeça

Afecções oculares
Frequentes: distúrbios visuais (visão turva ou amarela)

Cardiopatias
Frequentes: arritmias, distúrbios de condução, bigeminismo, trigeminismo, prolongamento do segmento PR, bradicardia sinusal
Muito raros: taquiarritmias supraventriculares, taquicardia auricular (com ou sem bloqueio), taquicardia juncional (nodal), arritmia ventricular, contracções ventriculares prematuras; depressão do segmento ST

Doenças gastrointestinais
Frequentes: náuseas, vômitos, diarreia
Muito raros: isquémia intestinal, necrose intestinal

Afecções dos tecidos cutâneos
Frequentes: erupções cutâneas tipo urticária ou escarlatiniforme, podendo ser acompanhadas por eosinofilia pronunciada

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: ginecomastia que pode ocorrer na administração a longo prazo.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito raros: fadiga, mal-estar, fraqueza

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Os sintomas e sinais de toxicidade são, na generalidade, semelhantes aos descritos na secção 4.8 Efeitos indesejáveis, podendo ser mais frequentes e mais graves.

Apesar de existir uma variação interindividual considerável, os sinais e sintomas de toxicidade pela digoxina tornam-se mais frequentes com níveis acima dos 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l). No entanto, para decidir se um sintoma do doente está relacionado com a digoxina, a situação clínica, em conjunto com os níveis plasmáticos de electrólitos e a função da tiróide são factores importantes (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

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. A ingestão de uma dose de digoxina superior a 25 mg por um adulto sem doença cardíaca, resultou na morte ou toxicidade progressiva que apenas respondeu a anticorpos de fragmentos Fab que se ligam à digoxina (Digibind).

Manifestações cardíacas

As manifestações cardíacas são o sinal mais frequente e sério de toxicidade quer aguda quer crónica. Os efeitos cardíacos atingem o seu máximo, geralmente, 3 a 6 horas após a sobredosagem e podem persistir por mais de 24 horas. A toxicidade pela digoxina pode resultar em qualquer tipo de arritmia. No mesmo indivíduo são frequentes múltiplos distúrbios no ritmo. Estes incluem taquicardia auricular paroxística com bloqueio auriculoventricular (AV) variável, ritmo juncional acelerado, fibrilhação auricular lenta (com uma variação muito pequena na frequência ventricular) e taquicardia ventricular bidirecional.

As contracções ventriculares prematuras são, normalmente, as arritmias mais comuns e precoces. Também ocorre, frequentemente, bigeminismo e trigeminismo.

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 manifestação de toxicidade precoce só ocorre se houver prolongamento do intervalo PR.

A taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

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

Uma sobredosagem aguda com digoxina pode resultar numa hipercalemia moderada a grave devido à inibição da bomba de sódio-potássio (Na⁺-K⁺). A hipocaliemia pode contribuir para toxicidade (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Manifestações não-cardíacas

Os sintomas gastrointestinais são muito frequentes em casos de toxicidade quer aguda quer crónica. Na maioria dos casos descritos na literatura, estes sintomas precedem as manifestações cardíacas em cerca de metade dos doentes. Foram notificados casos de anorexia, náuseas e vómitos com uma incidência superior a 80%. Normalmente, estes sintomas manifestam-se precocemente no decurso de uma sobredosagem.

Ocorreram manifestações neurológicas e visuais em ambos os tipos de toxicidade, aguda e crónica. Tonturas, distúrbios do sistema nervoso central, fadiga e mal-estar são sintomas muito frequentes. O distúrbio visual mais frequente consiste aberração da visão de cores (predominância do amarelo esverdeado). Estes sintomas neurológicos e visuais podem persistir mesmo após a resolução de outros sinais de toxicidade.

Na toxicidade crónica, poderão predominar sintomas extracardíacos não-específicos, como mal-estar e fraqueza.

Crianças

Em crianças com idades entre 1 e 3 anos sem doença cardíaca, a observação clínica sugere que a sobredosagem com 6 a 10 mg de digoxina resultou 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 consequências fatais quando não foram administrados os fragmentos Fab.

A maioria das manifestações de toxicidade em crianças ocorre durante, ou pouco tempo após a fase de digitalização.

Manifestações cardíacas

As mesmas arritmias ou combinações de arritmias que ocorrem nos adultos podem ocorrer nos doentes pediátricos. As manifestações como taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilhação auricular rápida são observadas menos frequentemente na população pediátrica.

Os indivíduos pediátricos têm maior probabilidade de apresentar um distúrbio na condução auriculoventricular ou bradicardia sinusal.

A ectopia ventricular é menos frequente, no entanto, em situações de elevada sobredosagem, foram notificados casos de ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular.

Nos recém-nascidos, a bradicardia sinusal ou a 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 da condução mais frequentes.

Qualquer arritmia ou alteração na condução cardíaca que se desenvolva numa criança que esteja a tomar digoxina deve ser considerada como causada pela digoxina, até que seja demonstrado o contrário.

Manifestações extra-cardíacas

As manifestações extra-cardíacas frequentes semelhantes às observadas em adultos referem-se às gastrointestinais, do SNC e visuais. No entanto, as náuseas e os vômitos não são frequentes em lactentes e crianças pequenas.

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

Tratamento

Após ingestão recente acidental ou por auto-envenenamento, a quantidade disponível para absorção pode ser reduzida por lavagem gástrica.

Doentes que ingeriram doses elevadas de digitálicos deverão receber doses elevadas de carvão activado de modo a impedir a absorção por ligação à digoxina no intestino durante a circulação entero-hepática. Na presença de hipocaliemia, esta deverá corrigir-se com suplementos de potássio oral ou intravenoso, dependendo da urgência da situação. Nos casos em que foi ingerida uma quantidade muito elevada de Lanoxin, poderá ocorrer hipercaliemia devido à libertação de potássio do músculo esquelético. Em caso de sobredosagem deve determinar-se a concentração sérica de potássio antes da sua administração.

As bradicardias poderão responder à atropina mas poderá ser necessário um estimulador cardíaco temporário. As arritmias ventriculares poderão responder à lidocaína ou fenitoína.

Nos casos de toxicidade com potencial risco de vida, a diálise não é particularmente eficaz na remoção da digoxina do organismo.

A reversão rápida de complicações associadas a envenenamento por digoxina, digitoxina ou glicosidos relacionados, foi conseguida após administração intravenosa de

fragmentos de anticorpos (Fab) específicos (ovinos) da digoxina (Digibind). Para mais informação sobre os fragmentos de anticorpos, consultar a informação fornecida com o medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

A digoxina aumenta a contractilidade do miocárdio por acção directa. Este efeito é proporcional à dose nos níveis mais baixos do intervalo, obtendo-se efeito com doses consideravelmente baixas, mesmo no miocárdio normal, embora sem qualquer benefício fisiológico. A principal acção da digoxina é a inibição específica da adenosina trifosfatase alterando assim a actividade de troca sódio-potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$); esta alteração iónica distribuída pela membrana, resulta num aumento do influxo do ião cálcio causando um aumento da disponibilidade de cálcio no momento da excitação-contracção. A potência da digoxina poderá, portanto, ser consideravelmente aumentada quando a concentração de potássio extracelular é baixa, com hipercaliemia causando 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 actividade cardíaca indirecta. Os aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam numa redução do tónus simpático e diminuição da taxa de condução do impulso através da aurícula e nódulo aurículo-ventricular. Assim, o principal efeito benéfico da digoxina é a redução do ritmo ventricular. As alterações da contractilidade indirectas resultam também de alterações correspondentes venosas, causadas pelas alterações na actividade autónoma e por estimulação venosa directa. A interacção entre a actividade directa e indirecta controla a resposta circulatória total, a qual varia interindividualmente. Na presença de algumas arritmias supraventriculares, o atraso na condução AV mediada neurogenicamente é de particular importância.

O nível de activação neurohormonal que ocorre em doentes com insuficiência cardíaca está associado a deterioração clínica e a risco aumentado de morte. A digoxina reduz a activação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina, independentemente das suas acções inotrópicas, podendo influenciar favoravelmente a sobrevivência. Desconhece-se se esta acção é devida aos efeitos simpaticoinibitórios directos ou à ressensibilização dos mecanismos baroreflexos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A administração intravenosa de uma dose de carga origina efeito farmacológico apreciável em 5 a 30 minutos; o efeito máximo atinge-se em 1 a 5 horas.

Após administração oral, a digoxina é absorvida a partir do estômago e intestino delgado superior. Quando a digoxina é administrada após as refeições, a taxa de absorção é mais lenta, embora a quantidade total de digoxina absorvida permaneça geralmente inalterada. No entanto, quando administrada com refeições ricas em fibra, a quantidade absorvida após uma dose por via oral, pode ser reduzida.

Por via oral, obtêm-se os efeitos iniciais em 0,5 - 2 horas, atingindo o máximo entre as 2 e 6 horas. A biodisponibilidade por administração oral de Lanoxin comprimidos é, aproximadamente, 63 %.

Distribuição

A distribuição inicial da digoxina do compartimento central para o periférico ocorre geralmente em 6 a 8 horas, após a qual se verifica uma diminuição mais gradual da concentração sérica de digoxina, dependendo da sua eliminação orgânica. Apresenta um elevado volume de distribuição ($V_{dss} = 510$ litros em voluntários saudáveis), indicando extensa ligação aos tecidos. As concentrações mais elevadas de digoxina verificam-se no coração (em média cerca de 30 vezes maiores que na circulação sistémica), fígado e rim. Embora a concentração no músculo esquelético seja muito inferior, este compartimento deverá ser considerado, uma vez que este representa 40% do peso corporal total. Da pequena proporção de digoxina em circulação no plasma, cerca de 25 % está ligada às proteínas.

Metabolização

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. A glicoproteína-P, como proteína de efluxo da membrana apical dos enterócitos, pode limitar a absorção da digoxina. A glicoproteína-P presente nos túbulos renais proximais aparenta ser um importante factor na eliminação renal da digoxina (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Após administração intravenosa a voluntários saudáveis, cerca de 60 a 75 % da dose de digoxina é recuperada inalterada na urina, durante um período de seguimento de 6 dias. A depuração total da digoxina demonstrou estar directamente relacionada com a função renal, pelo que a redução percentual diária é em função da depuração da creatinina, a qual poderá ser calculada a partir da concentração da creatininémia estável. As depurações total e renal da digoxina, observadas numa população controlo saudável, são de 193 ± 25 ml/min e de 152 ± 24 ml/min, respectivamente.

Numa pequena percentagem de indivíduos, a digoxina administrada oralmente é convertida em produtos de redução cardioinactivos (produtos de redução da digoxina ou

PRD's) pela flora bacteriana do tracto gastrintestinal. Nestes indivíduos cerca de 40% da dose pode ser excretada na urina como PRD's. As depurações renais dos dois metabolitos principais, dihidrodigoxina e digoxigenina, observadas foram de 79 ± 13 ml/min e 100 ± 26 ml/min, respectivamente. No entanto, na maioria dos casos, a principal via de eliminação da digoxina é por excreção renal do fármaco inalterado.

Como a maior parte do fármaco está mais ligado aos tecidos do que em circulação sanguínea, a digoxina não é efectivamente removida durante o by-pass cardiopulmonar. Apenas 3% da dose de digoxina é removida do organismo durante 5 horas de hemodiálise.

Grupos especiais de doentes

Recém-nascidos, lactentes e crianças até aos 10 anos de idade

A depuração renal da digoxina está diminuída no recém-nascido, devendo proceder-se ao ajuste de dose adequado. Esta diminuição é especialmente pronunciada nos recém-nascidos prematuros uma vez que a depuração renal reflecte o amadurecimento da função renal. A depuração da digoxina observada aos 3 meses foi de $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m², comparada com apenas 32 ± 7 ml/min/1,73 m² na 1^a semana. Para além do período neonatal, as crianças requerem geralmente doses proporcionalmente superiores às dos adultos, com base no seu peso corporal e área de superfície corporal.

Insuficientes renais

O tempo de semi-vida de eliminação terminal da digoxina em doentes com função renal normal é de 30 a 40 horas, sendo mais prolongada em insuficientes renais, e cerca de 100 horas em doentes anúricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade e carcinogenicidade: não existem dados disponíveis sobre os efeitos mutagénicos ou carcinogénicos 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 injectáveis.

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

Diluição de Lanoxin solução para perfusão

Lanoxin solução para perfusão pode ser administrado não diluído ou diluído com um volume de solvente 4 vezes superior ou maior. A utilização de um volume de solvente inferior a 4 vezes poderá originar precipitação da digoxina.

Lanoxin solução para perfusão, 0,25 mg/ml, quando diluído na proporção de 1:250 (i.e. uma ampola de 2 ml contendo 0,50 mg adicionada a 500 ml de solução de perfusão) é compatível com as seguintes soluções de perfusão e estável durante 48 horas à temperatura ambiente (20-25°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.

A diluição deve ser efectuada sob condições assépticas e imediatamente antes de usar. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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 Janeiro 1979
Data de revisão: 27 Outubro 1997
Data da última renovação: 27 Outubro 2002

Lanoxin comprimidos:
Data da primeira autorização: 01 Junho 1966
Data de revisão: 27 Outubro 1997
Data da última renovação: 27 Outubro 2002

Lanoxin solução para perfusão:
Data da primeira autorização: 19 Fevereiro 1979
Data de revisão: 27 Outubro 1997
Data da última renovação: 27 Outubro 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: novembro 2017