

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARÁCTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Digoxina Teofarma 0,25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg de digoxina.

Excipiente con efecto conocido: 72,23 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos, pequeños, redondos y ranurados.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica con predominio de disfunción sistólica.
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada a fibrilación auricular.
- Tratamiento de arritmias supraventriculares: Fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia paroxística supraventricular.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis de digoxina para cada paciente debe establecerse de forma individualizada de acuerdo a la edad, peso corporal neto, función renal (aclaramiento de creatinina), enfermedades concurrentes y medicación concomitante. Ver apartado Forma de administración.

Las dosis recomendadas son valores medios que pueden modificarse según la sensibilidad individual o las necesidades de dosis.

Es importante tener en cuenta la diferencia en términos de biodisponibilidad al cambiar de una forma farmacéutica a otra. Por ejemplo, si se sustituye a un paciente la formulación oral por el preparado en forma intravenosa la dosis deberá reducirse al menos en un 33%.

Se recomienda ajustar la dosis mediante la determinación de los niveles séricos del fármaco, dada la variabilidad interindividual existente y el estrecho margen terapéutico de la digoxina. El rango terapéutico recomendado es 0,8-2 ng/ml (ver sección 4.9).

Posología

a) Adultos, adolescentes y niños mayores de 10 años:

○ *Dosis de inicio*

Digitalización rápida por vía oral

750 a 1.500 microgramos (0,75 a 1,5 mg) como dosis única.

En casos menos urgentes, o cuando exista un mayor riesgo de toxicidad, por ejemplo en ancianos, la dosis de carga por vía oral debe administrarse en dosis divididas cada seis horas, administrándose aproximadamente la mitad de la dosis total en la primera dosis. Debe evaluarse la respuesta clínica antes de administrar cada dosis adicional (ver sección 4.4).

Digitalización lenta por vía oral

Se deben administrar de 250 a 750 microgramos (0,25 a 0,75 mg) diariamente durante 1 semana seguidos por una dosis de mantenimiento. La respuesta clínica generalmente se pone de manifiesto en el plazo de una semana.

NOTA: La elección entre una pauta de digitalización lenta o rápida por vía oral dependerá del estado clínico del paciente y de la urgencia de la condición clínica.

○ *Dosis de mantenimiento*

En la práctica, la mayoría de los pacientes se mantendrán en 125 a 750 microgramos (0,125 a 0,75 mg) de digoxina al día. No obstante en aquellos que muestren una mayor sensibilidad a las reacciones adversas de digoxina, puede ser suficiente una dosis de 62,5 microgramos (0,0625 mg) al día o inferior.

b) Recién nacidos, lactantes y niños menores de 10 años (si no han recibido glucósidos cardíacos en las dos semanas precedentes):

En los recién nacidos, especialmente en el niño prematuro, el aclaramiento renal de digoxina se encuentra disminuido y se deben considerar reducciones de dosis adecuadas lo cual debe prevalecer sobre las recomendaciones posológicas generales.

Después de la fase de recién nacido, los niños requieren por lo general, dosis proporcionalmente mayores que los adultos en función del peso o del área de superficie corporal, como se indica en la tabla siguiente.

Los comprimidos no son una forma farmacéutica adecuada para niños menores de 5 años o que no puedan tragar comprimidos enteros (ver sección 3).

○ *Dosis de carga por vía oral:*

Esta se debe administrar de acuerdo al siguiente esquema:

Recién nacidos pretérmino < 1,5 kg	25 microgramos/kg durante 24 horas.
Recién nacidos pretérmino 1,5 kg - 2,5 kg	30 microgramos/kg durante 24 horas.
Recién nacidos a término hasta 2 años	45 microgramos/kg durante 24 horas.
2 a 5 años	35 microgramos/kg durante 24 horas.
5 a 10 años	25 microgramos/kg durante 24 horas.

La dosis de carga se debe administrar en dosis divididas, suministrándose aproximadamente la mitad de la dosis total como primera dosis y las fracciones adicionales de la dosis total a intervalos de 4 a 8 horas, evaluándose la respuesta clínica antes de la administración de cada dosis adicional.

○ *Dosis de Mantenimiento:*

La dosis de mantenimiento se debe administrar de acuerdo al siguiente esquema:

Recién nacidos pretérmino:

- dosis diaria = 20% de la dosis de carga en 24 horas (intravenosa u oral).

Recién nacidos a término y niños de hasta 10 años:

- dosis diaria = 25% de la dosis de carga en 24 horas (intravenosa u oral).

Estos esquemas de dosis están concebidos para ser una pauta debiéndose realizar una observación clínica cuidadosa y un control de los niveles séricos de digoxina (ver apartado Monitorización) para ajustar la dosis en estos grupos de pacientes pediátricos.

Si se han administrado glucósidos cardíacos en las dos semanas previas al comienzo del tratamiento con digoxina se debe prever que las dosis de carga óptimas de digoxina serán inferiores a las recomendadas anteriormente.

Los glucósidos digitálicos son una importante causa de intoxicación accidental en niños. La tolerancia de los recién nacidos a los glucósidos digitálicos es variable puesto que el aclaramiento renal del medicamento está reducido. Los recién nacidos prematuros e inmaduros son especialmente sensibles.

c) Pacientes de edad avanzada:

La tendencia a la alteración de la función renal y a la baja masa corporal neta en los ancianos influye en la farmacocinética de digoxina de manera que pueden aparecer con facilidad elevados niveles séricos de digoxina y toxicidad asociada, a no ser que se utilicen dosis más bajas que las que se utilizan en pacientes no ancianos. Los niveles de digoxina sérica deben controlarse regularmente y se debe evitar la hipocaliemia.

d) Recomendaciones de Dosis en Grupos Específicos de Pacientes:

Ver sección 4.4.

Forma de administración

Vía oral.

Estos comprimidos no permiten realizar ciertos ajustes de la dosis al no poder dividirse en mitades iguales (ver sección 3).

Monitorización

Las concentraciones séricas de digoxina pueden expresarse en Unidades Convencionales de ng/ml o en Unidades SI de nmol/l. Para convertir los ng/ml en nmol/l, multiplicar ng/ml por 1,28.

Se puede determinar la concentración sérica de digoxina por radioinmunoensayo. Se debe extraer la muestra de sangre a las 6 horas o más tras la última dosis de digoxina. No existen recomendaciones estrictas sobre el rango terapéutico más eficaz pero la mayoría de los pacientes se beneficiará, con escaso riesgo de desarrollo de signos y síntomas de toxicidad, con concentraciones de digoxina entre 0,8 ng/ml (1,02 nmol/l) a 2,0 ng/ml (2,56 nmol/l). Por encima de este intervalo, los signos y síntomas de toxicidad pueden ser más frecuentes, y es muy probable que niveles por encima de 3,0 ng/ml (3,84 nmol/l) sean tóxicos. No obstante, para decidir si los síntomas de un paciente son debidos a digoxina, el estado clínico junto con el nivel de potasio en suero y la función tiroidea son factores importantes a tener en cuenta.

Otros glucósidos, incluyendo los metabolitos de digoxina, pueden interferir con los ensayos disponibles por lo que se debe tener cautela ante valores que no parecen estar en consonancia con el estado clínico del paciente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación con otros glucósidos cardíacos.
- Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, pericarditis constrictiva.
- Trastornos de la conducción AV (2º y 3er. grado de bloqueo AV), especialmente si hay antecedentes de Síndrome de Stokes-Adams.
- Taquicardia y fibrilación ventricular.
- Síndrome de la enfermedad del seno sintomática y alteraciones mayores de la función del nódulo sinusal y del tiempo de conducción sinoatrial.
- Arritmias supraventriculares asociadas a una vía accesoria auriculoventricular como ocurre en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, a menos que se hayan evaluado las características electrofisiológicas de la vía accesoria y cualquier efecto nocivo de digoxina sobre dichas características.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones del ritmo cardíaco: pueden aparecer arritmias debido a la toxicidad de digoxina, algunas de las cuales pueden recordar a las arritmias para cuyo tratamiento se recomienda el fármaco. Por ejemplo, la taquicardia auricular con bloqueo auriculoventricular variable precisa un especial cuidado dado que, clínicamente, el ritmo recuerda a la fibrilación auricular.

En algunos casos de alteración sinoauricular previa (ej. enfermedad del seno) la digoxina puede originar o exacerbar la bradicardia sinusal u originar bloqueo sinoauricular.

Muchos efectos beneficiosos de digoxina sobre las arritmias se deben a cierto grado de bloqueo de la conducción auriculoventricular. No obstante, cuando ya existe bloqueo auriculoventricular incompleto, deben anticiparse los efectos de una rápida progresión en el bloqueo. En el caso de bloqueo completo del corazón, puede suprimirse el ritmo idioventricular.

Cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio): no está contraindicada la administración de digoxina en el periodo inmediatamente posterior al infarto de miocardio.

No obstante, el uso de fármacos inotrópicos en algunos pacientes en esta situación, puede dar lugar a incrementos no deseados en la demanda de oxígeno del miocardio e isquemia, habiendo indicado algunos estudios de seguimiento retrospectivos, que digoxina está relacionada con un mayor riesgo de muerte. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de arritmias en pacientes que pueden tener hipocaliemia tras el infarto de miocardio y con probabilidades de ser hemodinámicamente inestables. También deben recordarse las limitaciones propias posteriores a la cardioversión.

Alteraciones electrocardiográficas: el uso de digoxina a dosis terapéuticas puede originar prolongación del intervalo PR y depresión del segmento ST del electrocardiograma (cubeta digitalica). La digoxina puede producir falsos positivos por cambios en ST-T en el electrocardiograma durante las pruebas de esfuerzo. Estos efectos electrofisiológicos reflejan un efecto esperado del fármaco y no son indicativos de toxicidad.

Cardioversión directa o sincrónica: el riesgo de que se provoquen arritmias peligrosas por la cardioversión eléctrica directa se incrementa enormemente en presencia de intoxicación digitalica y está en proporción al nivel de energía de cardioversión utilizada.

Para una cardioversión electiva a un paciente que esté tomando digoxina, el fármaco debe retirarse durante 24 horas antes de la realización de la cardioversión. En emergencias, como en el caso de paro cardíaco, al realizar la cardioversión debe emplearse la energía eficaz más baja.

La cardioversión directa no es apropiada para el tratamiento de arritmias producidas por glucósidos cardíacos.

Insuficiencia renal y alteraciones de la función hidroelectrolítica: las causas más frecuentes de toxicidad digitálica son la insuficiencia renal y la hipopotasemia.

En pacientes con insuficiencia renal la dosis de glucósido debe ser ajustada al aclaramiento renal.

La hipercalcemia, cualquiera que sea su causa, predispone al paciente a una toxicidad digitálica. La administración de calcio, particularmente por vía intravenosa, debe, por tanto, evitarse durante el tratamiento con digoxina.

Los pacientes que estén recibiendo digoxina deberán realizarse, regularmente, determinaciones de electrolitos en suero y de la función renal (evaluación de la creatinina sérica) y se deberán evitar los desequilibrios electrolíticos, es especial los de calcio, potasio y magnesio.

Hipo/Hipertiroidismo: los pacientes hipertiroides pueden precisar un aumento de la dosis, dependiendo de los niveles hormonales en suero. La dosis inicial y de mantenimiento de Digoxina debe reducirse cuando la función tiroidea sea deficiente. Durante el tratamiento de una tirotoxicosis, la dosis debe reducirse a medida que se va controlando la enfermedad.

En caso de haberse tomado glucósidos cardíacos en las dos semanas precedentes, deben reconsiderarse las recomendaciones de posología inicial del paciente, recomendándose una dosis reducida.

La determinación de la concentración de digoxina sérica puede ser muy útil a la hora de tomar la decisión de incrementar la dosis de digoxina, aunque otros glucósidos y sustancias endógenas parecidas a digoxina pueden reaccionar de forma cruzada en el análisis dando lugar a falsos positivos. Pueden ser más apropiadas las observaciones realizadas durante una retirada temporal de digoxina.

El miocardio de pacientes con enfermedad respiratoria grave puede presentar una mayor sensibilidad a glucósidos digitálicos, esta es mayor aún en presencia de hipoxia.

Los pacientes con síndrome de malabsorción o reconstrucciones gastrointestinales pueden precisar dosis más elevadas de digoxina.

En pacientes recibiendo diuréticos y un inhibidor de la ECA, o sólo diuréticos, la retirada de digoxina ha demostrado producir deterioro clínico.

Pacientes edad avanzada: se deben replantear las recomendaciones de dosis si se trata de ancianos o si existen otras razones por las que el aclaramiento de digoxina esté reducido. Se debe pensar en una reducción tanto en la dosis inicial como en la de mantenimiento.

Pacientes pediátricos: la tolerancia a digoxina de los niños recién nacidos es variable, puesto que el aclaramiento de creatinina es menor, sobre todo en los prematuros.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones pueden derivarse de los efectos sobre la excreción renal, unión a tejidos, unión a proteínas plasmáticas, distribución dentro del organismo, capacidad de absorción intestinal y sensibilidad a digoxina. La mejor precaución es considerar la posibilidad de interacción siempre que se contemple una terapia concomitante, recomendándose una comprobación de la concentración de digoxina en suero en caso de duda.

Los niveles séricos de digoxina se pueden INCREMENTAR por la administración concomitante de:

Bloqueantes de los canales del calcio (lacidipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamilo felodipino, tiapamilo y diltiazem), amiodarona, flecainida, prazosin, propafenona, quinidina, espironolactona, ciclosporina, nefazodona, trazodona, captopril, itraconazol y ciclosporina por aumento de la concentración de glucósido en suero. Los diuréticos, el abuso de laxantes, penicilinas, anfotericina B, carbenoxolona, glucocorticoides, ACTH y salicilatos pueden potenciar la acción digitálica por la depleción de potasio o magnesio. Estos agentes pueden provocar hipocaliemia o deficiencia intracelular de potasio originando una mayor sensibilidad a digoxina.

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina y roxitromicina entre otros) y tetraciclinas, aumentan la absorción intestinal del glucósido por destrucción de la flora bacteriana patológica que degrada la digoxina a nivel intestinal. Las benzodiazepinas (alprazolam) por el aumento del grado de fijación a proteínas plasmáticas.

Difenoxilato con atropina y propantelina reduce la motilidad intestinal y aumenta la absorción de digoxina.

Quinina reduce el aclaramiento renal y extrarenal de digoxina y trimetoprima reduce la secreción tubular de digoxina; indometacina y gentamicina reducen el aclaramiento renal de digoxina.

El efecto de la digoxina puede incrementarse por la administración concomitante de:
Calcio (especialmente por vía IV) por potenciación de la toxicidad del glucósido por su efecto sinérgico.

Reserpina y agentes beta-bloqueantes pueden producir una potenciación de la bradicardia.

Cloruro de suxametonio, pancuronio, antidepresivos tricíclicos, fármacos simpático-miméticos e inhibidores de fosfodiesterasa (por ej. teofilina) pueden aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

Los niveles séricos de digoxina se pueden REDUCIR por la administración concomitante de:

Iones de potasio y diuréticos ahorradores de potasio por descenso del glucósido a nivel miocárdico. Antiácidos, caolín-pectina, sulfasalazina, metoclopramida, sucralfato, penicilamina, carbón medicinal, colestiramina, colestipol y sucralfato por descenso en la absorción intestinal de digoxina. Neomicina, PAS y fármacos citostáticos dada la irritación de la mucosa producida por estos agentes se produce un descenso en la absorción de glucósido a nivel intestinal. Fenilbutazona, fenitoína y rifampicina inducen el metabolismo hepático de la digoxina. La fenitoína igualmente produce alteración de la absorción del glucósido.

El uso concomitante de digoxina y agentes simpaticomiméticos (adrenalina, salbutamol) incrementa el riesgo de arritmias cardíacas.

Destacar que de los agentes antagonistas de los canales del calcio isradipino no produce ningún cambio en los niveles de digoxina en suero.

Tampoco la milrinona altera los niveles séricos de digoxina en el estado de equilibrio.

La espironolactona puede provocar un falso aumento del nivel de digoxina según la determinación del inmunoensayo y puede reducir el aclaramiento renal de la digoxina. Por tanto, las concentraciones de digoxina en suero deben interpretarse solamente de acuerdo con el cuadro clínico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Teratogenicidad

No se dispone de datos sobre si digoxina tiene o no efectos teratogénicos.

Fertilidad

No se dispone de información acerca del efecto de digoxina sobre la fertilidad de los humanos.

Embarazo

La dosis de digoxina puede ser menos predecible en mujeres embarazadas que en no embarazadas, requiriendo algunas una mayor dosis de digoxina, esto se debe a que el aclaramiento renal aumenta en estas pacientes. Tras el parto, sin embargo, a menudo está indicada una reducción de la dosis. Como ocurre con todos los fármacos, su uso sólo debe considerarse cuando el beneficio clínico esperado del tratamiento para la madre supere cualquier posible riesgo para el feto en desarrollo.

A pesar de extensas exposiciones prenatales a las preparaciones de digital, no se han observado efectos adversos significativos en el feto o recién nacido cuando las concentraciones séricas maternas de digoxina se mantienen dentro del intervalo normal. Aunque se ha especulado sobre si un efecto directo de la digoxina sobre el miometrio puede dar lugar a una prematuridad relativa y a un bajo peso al nacer, no se puede excluir la contribución de la enfermedad cardíaca subyacente. Se ha utilizado con éxito digoxina administrada por vía materna para tratar el fallo cardíaco congestivo y la taquicardia en el feto.

Se han comunicado efectos adversos fetales, como aborto o muerte fetal en madres con toxicidad por digital, cuando se ingirió una gran cantidad de digoxina.

Lactancia

Aunque la digoxina se excreta en la leche materna, las cantidades son mínimas. No obstante, deberá monitorizarse la frecuencia cardíaca en el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración de digoxina, algunos pacientes han presentado alteraciones visuales. Se aconseja precaución, vigilando como afecta el tratamiento a la hora de conducir vehículos y manejar maquinaria peligrosa o de precisión.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Trastornos cardíacos:

– *frecuentes*: arritmias cardíacas y alteraciones de la conducción (contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, bloqueo AV), bradicardia

Trastornos gastrointestinales:

– *frecuentes*: pérdida del apetito, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal.
– *raros*: diarrea
– *frecuencia no conocida*: infarto mesentérico

Trastornos del sistema nervioso:

– *poco frecuentes*: cefaleas, cansancio, insomnio
– *raros*: alteraciones del humor, depresión, alucinaciones y psicosis

Trastornos oculares

– *raros*: trastornos visuales (por ej. visión amarilla, visión borrosa, escotomas)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

– *raros*: ginecomastia

Trastornos del sistema inmunológico

– *raros*: reacciones alérgicas tales como eritema; lupus eritematoso

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

– *raros*: trombocitopenia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

– *raros*: rash

Trastornos generales

– *raros*: fatiga

Una sobredosis de digoxina puede potenciar la aparición de reacciones adversas. Una intoxicación grave puede causar arritmias cardíacas que pongan en peligro la vida del paciente.

Población pediátrica

En niños y lactantes, una sobredosis se caracteriza inicialmente por la aparición de arritmias cardíacas. En adultos, suele ser más común que se produzcan anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y alteraciones del SNC.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

El rango terapéutico de digoxina es pequeño (ver sección 4.2). Las concentraciones séricas terapéuticas de digoxina están normalmente en el rango de 1 ng/ml mientras que niveles mayores de 2 ng/ml están asociados a menudo con toxicidad.

Síntomas de intoxicación

Los síntomas de intoxicación incluyen manifestaciones gastrointestinales, del sistema nervioso central y cardíacas.

Los síntomas cardíacos de la intoxicación son los más graves y peligrosos para la vida, e incluyen latidos multiformes ventriculares prematuros, aleteo fibrilación ventricular, y asistolia.

La gravedad de la intoxicación depende de la cantidad de glucósido ingerida y de las concentraciones de potasio extravascular e intracelular.

Tratamiento de la intoxicación

Si la intoxicación ha tenido lugar en las primeras 4 horas de la ingestión, en pacientes con bradicardia, se recomienda una inyección de atropina (0,5 - 1,0 mg IV o SC). En todos los demás casos los pacientes deberán recibir carbón activo.

Antídoto

Se ha desarrollado un fragmento de anticuerpo de la digoxina (Fab) para los casos graves de intoxicación por digital, con arritmias cardíacas y complicaciones importantes, tras intento de suicidio o intoxicación accidental.

La antitoxina de la digital une la digoxina, derivados de la digoxina y digitoxina formando complejos anticuerpo-glucósido inactivos y así revierte los efectos de la intoxicación. No deben llevarse a cabo diuresis forzada, hemodiálisis y diálisis peritoneal ya que son ineficaces en la eliminación de los glucósidos digitálicos.

Tratamiento sintomático

En caso de taquicardias:

Infusiones de potasio. Será preciso vigilar estrechamente la aparición de hiperpotasemia. El potasio está contraindicado en el bloqueo cardíaco avanzado.

Para la corrección de la arritmia:

Fenitoína 125-250 mg en inyección IV lenta seguida de terapia oral, o lidocaína 50-100 mg en inyección IV lenta seguida por infusión IV (2-4 mg/min).

Si las medidas terapéuticas antes mencionadas son ineficaces, debería considerarse la cardioversión.

Para la corrección de la bradicardia (pulso <60/min):

Atropina 0,5 mg IV, repetir en caso necesario; si no es eficaz, un marcapasos (temporal) puede estar indicado.

Todas las medidas terapéuticas deben realizarse bajo monitorización del ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: glucósidos digitálicos, código ATC: C01AA

El mecanismo de acción de la digoxina se basa en la inhibición de la ATPasa Na-K, lo que aumenta la concentración intracelular de sodio y, como consecuencia, de la concentración de calcio. Los efectos de la digoxina derivan tanto de sus acciones directas sobre el miocardio, como de acciones indirectas sobre el sistema cardiovascular mediadas por efectos en el sistema nervioso autónomo. Entre estas últimas se incluyen: 1) una acción vagomimética, la cual es responsable de los efectos de la digoxina sobre los nódulos sinoauricular y atrioventricular; y 2) Sensibilización de barorreceptores. Por tanto, las acciones de la digoxina en el fallo cardiaco estarían mediadas por sus efectos inotrópico positivo y neurohormonal, mientras que su acción sobre las arritmias supraventriculares sería consecuencia de su efecto vago mimético.

El grado de activación neurohormonal que ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca está relacionado con el deterioro clínico y con un mayor riesgo de muerte. Digoxina reduce la activación tanto del sistema nervioso simpático como del sistema renina-angiotensina independientemente de sus acciones inotrópicas y, por lo tanto, puede influir de forma favorable sobre la supervivencia. No está claro si esto se consigue mediante efectos simpático-inhibidores directos o por resensibilización de baroreflexos.

Digoxina, como otros glucósidos digitálicos, tiene los siguientes efectos sobre el miocardio:

Incremento de la fuerza y velocidad de la contracción miocárdica

La acción inotrópica positiva está muy relacionada con cambios en el flujo cálcico: los glucósidos digitálicos incrementan la concentración de calcio libre y por consiguiente aumentan la contractibilidad.

Esto lleva a un incremento del gasto cardíaco, a una mejora de la circulación en todos los órganos, a una reducción de la congestión venosa y del edema, y favorece la diuresis.

Descenso de la frecuencia cardíaca

El efecto cronotrópico negativo es la consecuencia de una frecuencia sinusal lenta.

Descenso de la velocidad de conducción

El descenso de la velocidad de conducción atrioventricular explica la lentitud de la frecuencia ventricular producida por glucósidos digitálicos en taquicardias supraventriculares.

Excitabilidad ventricular incrementada

Este efecto ocurre principalmente a niveles de glucósidos séricos incrementados y puede dar lugar a latidos multiformes ventriculares prematuros.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Digoxina se absorbe principalmente en el intestino delgado. El comienzo de la acción ocurre entre los 60-120 minutos. El tiempo necesario para alcanzar el efecto máximo es de 3-6 horas. Quince minutos después de la administración oral de digoxina, la concentración media de glucósido alcanza un pico después de 90 minutos. La duración del efecto depende de la fijación de los glucósidos, su biotransformación y excreción. Debido a esto, los cardiotónicos continúan ejerciendo su acción un tiempo después de suspendida su administración. El estudio de los niveles

plasmáticos confirman estos datos, y así después de una dosis de digoxina los mismos persisten de 6 a 7 días.

La digoxina atraviesa la BHE y placentaria y presenta una distribución amplia en tejidos, principalmente en corazón, hígado y riñón.

De la cantidad de digoxina que circula en el plasma, aproximadamente el 20-30% de la digoxina se une a las proteínas séricas. El volumen de distribución es de aproximadamente 1.100 litros.

Metabolismo y eliminación

Aproximadamente el 10% de la digoxina se metaboliza en el hígado. La digoxina se elimina principalmente inalterada por el riñón. El aclaramiento renal es aproximadamente el de la creatinina sérica. El aclaramiento extrarrenal es aproximadamente 40 ml/min.

Las investigaciones con ³H-glucósido mostraron una semivida de eliminación de 42 horas. Las pérdidas diarias fueron aproximadamente 20-25% de la cantidad corporal total almacenada. .

La eliminación de digoxina está reducida en pacientes con función renal alterada.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de digoxina es aproximadamente 80%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no mostraron ningún riesgo especial en humanos sobre la base de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción.

No se han realizados estudios de genotoxicidad ni de potencial carcinogénico con digoxina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Polivinilpirrolidona (E1201)
Celulosa microcristalina (E460)
Glicolato sódico de almidón de patata
Dióxido de silicio coloidal (E551)
Estearato magnésico (E572).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister

Envases con 50 comprimidos

Envase clínico con 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

I-27010 Valle Salimbene

Pavia - Italia

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

23.850

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/06/1955

Fecha de la última renovación: 31/10/2012

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013