

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos
Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada comprimido de Digoxina Kern Pharma 0,25 mg contiene 0,25 mg de digoxina

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 95,52 mg de lactosa, 12 mg de almidón de maíz, 1,82 mg de almidón de maíz hidrolizado, 1,68 mg de almidón de arroz.

- Cada ampolla (2 ml) de Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable contiene 0,50 mg de digoxina

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada ampolla (2 ml) contiene 167,724 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Comprimido.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco y con una ranura en ambas caras. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.

- Solución inyectable.

Líquido transparente incoloro, de pH entre 6,7 y 7,3.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Insuficiencia cardíaca:

Digoxina está indicada en el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica donde el problema principal es la disfunción sistólica. El mayor beneficio terapéutico se obtiene en pacientes con dilatación ventricular.

Digoxina se encuentra específicamente indicada cuando la insuficiencia cardíaca está acompañada por fibrilación auricular.

Arritmias supraventriculares:

Digoxina está indicada en el tratamiento de ciertas arritmias supraventriculares, especialmente aleteo y fibrilación auriculares, siendo el principal beneficio la reducción del ritmo ventricular.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis de digoxina para cada paciente debe establecerse de forma individual de acuerdo a la edad, peso corporal neto y función renal. Las dosis sugeridas sólo pretenden servir de guía inicial.

Se debe tener en cuenta la diferencia de biodisponibilidad entre digoxina solución inyectable y las formas orales al cambiar de una forma farmacéutica a otra. Por ejemplo, si se pasa un paciente de la formulación oral a la intravenosa la dosis debe reducirse al menos en un 33%.

Adultos y niños mayores de 10 años:

Administración rápida por vía oral:

750 a 1500 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 pacientes de edad avanzada, 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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Administración 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 adecuada. Se debe observar una respuesta clínica en el espacio 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 indicación clínica.

Mantenimiento:

La dosis de mantenimiento debe basarse en el porcentaje de las reservas corporales que se pierden cada día por eliminación. La fórmula siguiente ha tenido un amplio uso clínico:

$$\text{Dosis de mantenimiento} = \text{Reservas corporales máximas} \times \frac{\text{pérdida diaria (porcentaje)}}{100}$$

Donde:

- Reservas corporales máximas = dosis de carga

Pérdida diaria (porcentaje) = $14 + \text{aclaramiento de creatinina (Ccr)} / 5$

a- Ccr es el aclaramiento de creatinina corregido en base a un peso corporal de 70 kg o a 1,73 m² de área de superficie corporal. Si sólo se dispone de concentraciones de creatinina sérica (Scr), se estima un Ccr (corregida en base a un peso corporal de 70 kg) en hombres de:

$$\text{Ccr} = \frac{(140 - \text{edad})}{\text{Scr (en mg/100 ml)}}$$

NOTA: Cuando los valores de creatinina sérica se obtienen en micromol/l, éstos se pueden convertir a mg/100 ml (mg%) como se indica a continuación:

$$\begin{aligned} \text{Scr (mg/100 ml)} &= \frac{\text{Scr (micromol/l)} \times 113,12}{10.000} \\ &= \frac{\text{Scr (micromol/l)}}{88,4} \end{aligned}$$

- Donde 113,12 es el peso molecular de creatinina.
- En mujeres, este resultado debe multiplicarse por 0,85.
- Estas fórmulas no se pueden utilizar para el aclaramiento de creatinina en niños.

En la práctica esto significa que 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.

Carga parenteral de emergencia: (En pacientes que no han recibido glucósidos cardíacos en las dos semanas anteriores).

La dosis de carga de digoxina 0,25 mg/ml solución inyectable por vía parenteral es de 500 a 1000 microgramos (0,5 a 1,0 mg) dependiendo de la edad, peso corporal neto y función renal.

La dosis de carga debe administrarse en dosis divididas suministrándose, aproximadamente, la mitad de la dosis total en la primera dosis y fracciones adicionales de la dosis total a intervalos de 4 a 8 horas, evaluando la respuesta clínica antes de administrar cada dosis adicional. Cada dosis debe administrarse por infusión intravenosa (ver Dilución) durante 10 - 20 minutos.

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, por encima de las instrucciones 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 niños de más de 10 años precisan dosis de adultos proporcionales a su peso corporal.

La dosis de carga por vía intravenosa en los grupos anteriores debe administrarse de acuerdo al siguiente programa:

Recién nacidos pretérmino < 1,5 kg	20 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	35 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 debe administrarse en dosis divididas, suministrándose aproximadamente la mitad de la dosis total en la primera dosis y las fracciones adicionales de la dosis total, a intervalos de 4 a 8 horas, evaluándose la respuesta clínica antes de dar cada dosis adicional. Cada una de las dosis se debe administrar por infusión intravenosa (ver Dilución) durante 10 - 20 minutos.

Dosis de carga por vía oral:

Esta se debe administrar de acuerdo al siguiente programa:

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.

Mantenimiento:

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

Recién nacidos pretérmino:

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

Recién nacidos a término y niños de hasta 10 años:

- dosis diaria = 25% de la dosis de carga de 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 Control) para ajustar la dosis en estos grupos de pacientes pediátricos

Si se han administrado glucósidos cardíacos en las dos semanas precedentes al comienzo del tratamiento con digoxina, se debe prever que las dosis de carga óptimas 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.

Pacientes de edad avanzada:

La tendencia a la alteración de la función renal y a la escasa masa corporal neta en los pacientes de edad avanzada 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 de digoxina más bajas que las que se utilizan en pacientes de edad no avanzada. Los niveles de digoxina sérica deben controlarse regularmente y se debe evitar la hipocaliemia.

Recomendaciones de Dosis en Grupos Específicos de Pacientes:

Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo.

Dilución de Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento se puede administrar sin diluir o diluido con un volumen de diluyente 4 veces mayor o más. El uso de un volumen inferior a cuatro veces el volumen del diluyente podría conducir a la precipitación de digoxina.

Se sabe que digoxina 0,25 mg/ml solución inyectable, 250 microgramos por ml, al diluirse en la proporción de 1 a 250 (por ejemplo una ampolla de 2 ml con 500 microgramos añadida a 500 ml de solución de infusión), es compatible con las siguientes soluciones de infusión permaneciendo estable hasta durante 48 horas a temperatura ambiente (20 a 25°C):

- Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico, B.P., 0,9% p/v.
- Infusión Intravenosa de Cloruro Sódico (0,18% p/v) y Glucosa (4% p/v), B.P.
- Infusión Intravenosa de Glucosa, B. P., 5% p/v.

La dilución se debe realizar bien en condiciones completamente asépticas o inmediatamente antes de su uso. Toda solución no utilizada debe desecharse.

Control:

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 sangre cada 6 horas o más tras la última dosis de digoxina. No existen directrices estrictas sobre el intervalo de las concentraciones séricas que son más eficaces, 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

Bloqueo cardíaco intermitente o bloqueo aurículoventricular de segundo grado, especialmente si hay antecedentes de Síndrome de Stokes-Adams.

Arritmias originadas por intoxicación con glucósidos cardíacos.

Arritmias supraventriculares asociadas con una vía accesoria auriculoventricular, como en el caso del 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.

Si se sabe o sospecha de la existencia de una vía accesoria y no existen antecedentes de arritmias supraventriculares previas.

Taquicardia ventricular o en fibrilación ventricular.

Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, a menos que exista fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca concomitantes, aunque incluso en este caso, se debe tener precaución si se va a utilizar digoxina.

Hipersensibilidad a digoxina, a otros glucósidos digitálicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 aurículoventricular variable precisa un especial cuidado dado que, clínicamente, el ritmo recuerda a la fibrilación auricular.

Muchos efectos beneficiosos de digoxina sobre las arritmias se deben a cierto grado de bloqueo de la conducción aurículo-ventricular. No obstante, cuando ya existe bloqueo aurículo-ventricular 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.

En algunos casos de alteración senoauricular (Por ejemplo Síndrome del Seno) la digoxina puede originar o exacerbar la bradicardia sinusal u originar bloqueo senoauricular.

El uso de fármacos inotrópicos en algunos pacientes en el periodo inmediatamente posterior al infarto de miocardio, 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.

La digoxina mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y ritmo sinusal normal. Este puede o no puede estar asociado con una mejoría en el perfil hemodinámico. En pacientes recibiendo diuréticos y un inhibidor de la ECA, o sólo diuréticos, la retirada de digoxina ha demostrado producir deterioro clínico.

El uso de dosis terapéuticas de digoxina puede originar prolongación del intervalo PR y depresión del segmento ST del electrocardiograma. La digoxina puede producir falsos positivos por cambios 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.

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.

Se deben replantear las recomendaciones de dosis si se trata de pacientes de edad avanzada 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.

Los pacientes que estén recibiendo digoxina deben controlar periódicamente sus electrolitos en suero y su función renal (concentración de creatinina sérica), dependiendo la frecuencia de los controles del estado clínico.

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.

La vía intramuscular es dolorosa y está asociada con necrosis muscular. No se puede recomendar esta vía.

La inyección intravenosa rápida puede originar vasoconstricción produciendo hipertensión y/o reducción del flujo coronario. Por lo tanto, una velocidad de inyección lenta es importante en insuficiencia cardíaca hipertensiva e infarto de miocardio agudo.

El miocardio de pacientes con enfermedad respiratoria grave puede presentar una mayor sensibilidad a glucósidos digitálicos.

La hipocaliemia sensibiliza el miocardio a las acciones de los glucósidos cardíacos.

La hipoxia, hipomagnesemia y una hipercalcemia marcada incrementan la sensibilidad del miocardio a los glucósidos cardíacos.

Se debe tener precaución al administrar digoxina a un paciente con enfermedad tiroidea. La dosis inicial y de mantenimiento de digoxina debe reducirse cuando la función tiroidea sea deficiente. En caso de hipertiroidismo existe una resistencia relativa a digoxina y se puede tener que incrementar la dosis. Durante el tratamiento de una tirotoxicosis, la dosis debe reducirse a medida que se va controlando la enfermedad.

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

Cardioversión directa:

El riesgo de que se provoquen arritmias peligrosas por la cardioversión eléctrica directa se incrementa enormemente cuando existe toxicidad a digital y está en proporción a la energía de cardioversión utilizada.

Para una cardioversión eléctrica directa 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.

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable contiene etanol

Este medicamento contiene 10% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 167,724 mg por ampolla.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable contiene propilenglicol (E-1520)

Este medicamento contiene 830 mg de propilenglicol por cada 2 ml (1 ampolla).

Se han notificado varias reacciones adversas con dosis elevadas o uso prolongado de propilenglicol como la hiperosmolaridad, la acidosis láctica, la insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo, cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones), depresión respiratoria, disnea, insuficiencia hepática, reacción hemolítica (hemólisis extravascular) y hemoglobinuria; o fallo orgánico multisistémico.

Las reacciones adversas son, generalmente, reversibles después de la retirada del propilenglicol y en los casos más graves después de la hemodiálisis. Se requiere vigilancia médica.

La administración de dosis superiores a 500 mg/Kg/día debe considerarse caso por caso.

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos contiene 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

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 agentes que provoquen hipocaliemia o deficiencia intracelular de potasio pueden originar una mayor sensibilidad a digoxina, entre éstos se incluyen algunos diuréticos, sales de litio, corticosteroides y carbenoxolona.

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

amiodarona, flecainida, prazosin, propafenona, quinidina, espirolactona, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprima, alprazolam, difenoxilato con atropina, indometacina, propantelina.

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

antiácidos, algunos laxantes, caolin-pectina, neomicina, penicilamina, rifampicina, algunos citostáticos, metoclopramida, sulfasalazina, adrenalina, salbutamol, colestiramina, fenitoína.

Los agentes antagonistas de los canales del calcio pueden bien incrementar o bien no alterar los niveles de digoxina en suero. Verapamilo, felodipino y tiapamilo incrementan los niveles de digoxina en suero. Nifedipino y diltiazem pueden aumentar o no ejercer ningún efecto sobre los niveles de digoxina en suero,

mientras que isradipino no produce ningún cambio. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también pueden incrementar o bien no originar ningún cambio en los niveles séricos de digoxina.

Milrinona no altera los niveles séricos de digoxina en el estado de equilibrio.

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 y lactancia

La dosis de digoxina puede ser menos predecible en mujeres embarazadas que en no embarazadas, requiriendo algunas una mayor dosis de digoxina durante el embarazo. Como pasa con todos los fármacos, su uso sólo debe considerarse cuando el beneficio clínico esperado del tratamiento para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto en desarrollo.

A pesar de la extensa exposición prenatal 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 en madres con toxicidad por digital.

Aunque la digoxina se excreta en la leche materna, las cantidades son mínimas.

Digoxina solución inyectable contiene alcohol, y debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El propilenglicol en este medicamento puede producir efectos parecidos a los que se producen al beber alcohol e incrementan la probabilidad de estos efectos adversos. Esto puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En general, las reacciones adversas por digoxina dependen de la dosis y ocurren a dosis más elevadas que las que se precisan para conseguir un efecto terapéutico. En consecuencia, las reacciones adversas son menos comunes cuando se utiliza digoxina dentro del intervalo de dosis recomendado o dentro del intervalo de concentraciones terapéuticas en suero y se presta una cuidadosa atención a las condiciones y medicación que se administra paralelamente.

De tipo cardíaco:

La toxicidad por digoxina puede ser la causa de varias arritmias y alteraciones de la conducción. Normalmente un signo inicial es la aparición de contracciones ventriculares prematuras; éstas pueden evolucionar a bigeminismo o incluso a trigeminismo. Las taquicardias auriculares, para cuyo tratamiento frecuentemente se indica digoxina, pueden aparecer con dosis excesivas del fármaco. La taquicardia auricular con cierto grado de bloqueo aurículoventricular es particularmente característica, y el pulso no necesariamente tiene que ser rápido (ver también Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). La digoxina produce prolongación PR y depresión del segmento ST que no deberían considerarse en sí como efectos tóxicos producidos por digoxina. También puede aparecer toxicidad cardíaca a dosis terapéuticas en pacientes que se encuentran en condiciones que pueden alterar su sensibilidad a digoxina (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

No cardíacas:

Estos se encuentran relacionados principalmente con una sobredosis pero pueden aparecer a causa de niveles sanguíneos temporalmente altos debidos a una rápida absorción. Incluyen anorexia, náuseas y vómitos y normalmente desaparecen a las pocas horas de haber ingerido el fármaco. También puede aparecer diarrea. No es aconsejable considerar las náuseas como una advertencia temprana de una dosis excesiva de digoxina.

Puede producirse ginecomastia con la administración a largo plazo.

Se han comunicado debilidad, apatía, fatiga, malestar, dolor de cabeza, alteraciones en la visión, depresión e incluso psicosis como efectos adversos que afectan al sistema nervioso central.

La digoxina administrada por vía oral también se ha relacionado con isquemia intestinal y, raramente, con necrosis intestinal.

Las erupciones cutáneas de tipo urticaria o escarlatiniforme, son reacciones raras a digoxina y pueden estar acompañadas de eosinofilia pronunciada.

Muy raramente, la digoxina puede causar trombocitopenia.

Población pediátrica

Los efectos secundarios de digoxina en lactantes y en niños difieren de los observados en adultos en varios aspectos. Aunque digoxina puede producir anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y alteraciones del SNC en pacientes jóvenes, éstos raramente son los síntomas iniciales de una sobredosis. En su lugar, la manifestación más temprana y frecuente de una dosificación excesiva con digoxina en lactantes y niños es la aparición de arritmias cardíacas, incluyendo bradicardia sinusal.

En niños, el uso de digoxina puede producir cualquier tipo de arritmia. Las más comunes son alteraciones en la conducción o taquiarritmias supraventriculares, como taquicardia auricular (con o sin bloqueo) y taquicardia del nodo aurículoventricular (nodal). Las arritmias ventriculares son menos comunes.

La bradicardia sinusal puede ser un signo de intoxicación por digoxina inminente, especialmente en niños, incluso en ausencia de bloqueo cardíaco de primer grado. Se debe asumir que cualquier arritmia o alteración en la conducción cardíaca que se desarrolle en un niño que esté tomando digoxina, está causada por digoxina, hasta que una posterior evaluación pruebe lo contrario.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Ver sección 4.8. Reacciones adversas.

Tratamiento

Adultos:

En adultos sin enfermedad cardíaca, la observación clínica indica que una sobredosis de digoxina de 10-15 mg fue la dosis que condujo a la muerte a la mitad de los pacientes. Si un adulto sin enfermedad cardíaca ingiriera más de 25 mg de digoxina, se produciría la muerte o una toxicidad progresiva que respondería únicamente a la administración de fragmentos de anticuerpo que se unirían a digoxina.

Niños:

En niños de 1 a 3 años sin enfermedad cardíaca, la observación clínica sugiere que una sobredosis de digoxina de 6 a 10 mg fue la dosis que condujo a la muerte en la mitad de los pacientes. Si más de 10 mg de digoxina fueran ingeridos por un niño de 1 a 3 años sin enfermedad cardíaca, el resultado sería invariablemente fatal si no se administraran fragmentos de anticuerpo.

Tras la ingestión reciente, por accidente o auto envenenamiento deliberado, la carga disponible para su absorción podría reducirse por lavado gástrico.

En caso de ingestión masiva de digital, los pacientes deberían recibir grandes dosis de carbón activo para evitar la absorción y para que se uniera a digoxina en el intestino durante la recirculación enteroentérica.

Si existe hipocaliemia, ésta se debe corregir con suplementos de potasio bien por vía oral o intravenosa, dependiendo de la urgencia de la situación. En los casos en los que se haya ingerido una gran cantidad de digoxina, puede aparecer hipercaliemia debido a la liberación de potasio por el músculo esquelético. Antes de administrar potasio en caso de sobredosis de digoxina, debe conocerse el nivel de potasio en suero.

Las bradiarritmias pueden responder a atropina pero puede precisarse marcapasos cardíaco temporal. Las arritmias ventriculares pueden responder a lignocaina o fenitoína.

La diálisis no es particularmente eficaz para la eliminación de digoxina del organismo en casos de toxicidad con potencial riesgo para la vida.

Tras la administración por vía intravenosa de fragmentos de anticuerpos específicos de digoxina (de origen ovino), se produce una rápida reversión de las complicaciones asociadas al envenenamiento grave por digoxina, digitoxina y glucósidos relacionados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Digoxina; Código ATC: C01A005

Mecanismo de acción

La digoxina incrementa la contractibilidad del miocardio por actividad directa. Este efecto es proporcional a la dosis en el intervalo más bajo consiguiéndose cierto efecto con dosis muy bajas. Esto ocurre incluso en el miocardio normal aunque carece completamente de beneficio fisiológico. La principal acción de digoxina consiste específicamente en la inhibición de la adenosina trifosfatasa y, por lo tanto, de la actividad de intercambio sodio-potasio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$). La distribución alterada de iones a lo largo de la membrana da lugar a un mayor influjo del ión calcio y a un incremento en la disponibilidad de calcio en el momento del acoplamiento excitación-contracción. La potencia de digoxina puede, por lo tanto, favorecerse considerablemente cuando la concentración extracelular de potasio es baja, presentando la hipercaliemia el efecto contrario.

La digoxina ejerce el mismo efecto fundamental sobre el mecanismo de intercambio $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en las células del sistema nervioso autónomo, estimulándolas para ejercer actividad cardíaca indirecta como disminución de la velocidad de conducción del impulso a través del sinoauricular y el nodo auriculoventricular (efecto vagotónico) y sensibilización de los nervios del seno (simpaticomiméticos) carotídeos. También se pueden originar cambios indirectos en la contractibilidad cardíaca a partir de variaciones en la elasticidad venosa causada por la alteración de la actividad autónoma y por estimulación venosa directa. La interrelación entre actividad directa e indirecta gobierna la respuesta circulatoria total la cual no es idéntica en todos los individuos. En presencia de ciertas arritmias supraventriculares, el enlentecimiento de la conducción aurículo-ventricular mediada neurogénicamente es máximo.

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 simpáticoinhibidores directos o por re-sensibilización de baroreflejos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración intravenosa de una dosis de carga produce un efecto farmacológico apreciable en el espacio de 5 a 30 minutos, alcanzando un máximo en 1 a 5 horas. Si se administra por vía oral, la digoxina se absorbe en el estómago y en la parte superior del intestino delgado. La absorción se retrasa con la ingestión de alimentos aunque la cantidad total absorbida permanece inalterada. Por vía oral la aparición de los efectos tiene lugar en 0,5 - 2 horas y alcanza su máximo a las 2 - 6 horas. La biodisponibilidad de digoxina administrada por vía oral es de un 63% en forma de comprimidos y de un 75% en forma de solución pediátrica.

La distribución inicial de digoxina desde el compartimento central al periférico dura generalmente de 6 a 8 horas. Posteriormente, tiene lugar una disminución gradual de la concentración de digoxina en suero, que depende de la eliminación de digoxina del organismo. El volumen de distribución es grande ($V_{\text{dss}} = 510$ litros en voluntarios sanos), lo cual indica que digoxina se une ampliamente a los tejidos corporales. Las concentraciones más elevadas de digoxina se observan en el corazón, hígado y riñón, de forma que la concentración en el corazón es, como promedio, 30 veces superior a la concentración en la circulación sistémica. Aunque la concentración en el músculo esquelético es bastante más baja, no debe despreciarse dado que el músculo esquelético representa el 40% del peso corporal total. De la pequeña proporción de digoxina que circula en plasma, aproximadamente el 25% se encuentra unido a proteínas.

La principal vía de eliminación es la excreción renal del fármaco inalterado.

Tras la administración intravenosa a voluntarios sanos, se recupera inalterado en orina entre un 60 y un 75% de una dosis de digoxina durante un periodo de seguimiento de 6 días. El aclaramiento corporal total de digoxina ha demostrado estar directamente relacionado con la función renal y, por lo tanto, el porcentaje de pérdida diaria es función del aclaramiento de creatinina que, a su vez, puede determinarse a partir de un valor estable de creatinina sérica. Se ha visto que los aclaramientos total y renal de digoxina son de 193 ± 25 ml/min y 152 ± 24 ml/min en una población de control sana.

En un pequeño porcentaje de individuos, la digoxina administrada por vía oral es convertida en productos de reducción cardioinactivos por bacterias colónicas en el tracto gastrointestinal. En estos individuos más del 40% de la dosis puede excretarse como productos de reducción de digoxina en orina. Se ha visto que los aclaramientos renales de los dos metabolitos principales, dihidrodigoxina y digoxigenina, son de 79 ± 13 ml/min y de 100 ± 26 ml/min respectivamente. No obstante, en la mayoría de los casos, la principal vía de eliminación de digoxina es la excreción renal del fármaco inalterado.

La semivida de eliminación terminal de digoxina en pacientes con la función renal normal es de 30 a 40 horas. Ésta se prolonga en pacientes con la función renal alterada y, en pacientes anúricos, puede ser del orden de 100 horas.

En el recién nacido, el aclaramiento renal de digoxina disminuye y se deben considerar ajustes de dosis adecuados. Este hecho es especialmente marcado en el niño prematuro dado que el aclaramiento renal refleja la maduración de la función renal.

Se ha visto que el aclaramiento de digoxina es de $65,6 \pm 30$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ a los 3 meses en comparación con sólo 32 ± 7 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ a la semana. Después del periodo inmediatamente posterior al nacimiento, los niños requieren dosis proporcionalmente mayores que las de los adultos en función del peso y del área de superficie corporal.

Dado que la mayor parte del fármaco se encuentra unido a los tejidos en lugar de estar circulando en la sangre, la digoxina no se elimina de forma eficaz del organismo durante el by-pass cardiopulmonar. Además, sólo aproximadamente un 3% de una dosis de digoxina se elimina del organismo durante cinco horas de hemodiálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad, carcinogenicidad

No se dispone de información sobre si digoxina presenta efectos carcinogénicos o mutagénicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable:

Etanol, propilenglicol, ácido cítrico anhidro, fosfato bisódico anhidro y agua bidestilada.

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos:

Lactosa, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de maíz hidrolizado y estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se dispone información.

6.3. Periodo de validez

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos: 5 años

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna de las presentaciones de Digoxina Kern Pharma precisa condiciones especiales de conservación. Mantener a temperatura ambiente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos: Blister opaco PVC/aluminio. Envases conteniendo 50 comprimidos. Envase clínico con 500 comprimidos.

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable: Ampolla de vidrio transparente neutro Tipo I. Ampollas de 2 ml. Cada envase contiene 5 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dilución de Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable

Este medicamento se puede administrar sin diluir o diluido con un volumen cuatro veces mayor o más de diluyente. La utilización de un volumen inferior podría conducir a la precipitación de digoxina.

Se sabe que cuando se diluye *Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable* (250 microgramos por ml) en la proporción de 1 a 250 (es decir se añade una ampolla de 2 ml conteniendo 500 microgramos a 500 ml de solución de infusión), es compatible con las siguientes soluciones de infusión permaneciendo estable hasta durante 48 horas a temperatura ambiente (20 a 25°C):

- Infusión intravenosa de Cloruro Sódico, B.P., 0,9% p/v. B.P.
- Infusión intravenosa de Cloruro Sódico (0,18% p/v) y Glucosa (4% p/v) B.P.
- Infusión intravenosa de Glucosa, B.P., 5% p/v.

La dilución debe realizarse en condiciones completamente asépticas o inmediatamente antes de su uso. Debe desecharse la solución no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II, C/Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Digoxina Kern Pharma 0,25 mg comprimidos: 34.566
Digoxina Kern Pharma 0,25 mg/ml solución inyectable: 34.753

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre de 1960
Fecha de la última renovación: Agosto de 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020