

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LANOXIN 0,0625 mg Compresse
LANOXIN 0,125 mg Compresse
LANOXIN 0,250 mg Compresse
LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile
LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LANOXIN 0,0625 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: digossina 0,0625 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

LANOXIN 0,125 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: digossina 0,125 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

LANOXIN 0,250 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: digossina 0,250 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile

Una fiala da 2 ml contiene:

Principio attivo: digossina 0,5 mg

Eccipiente con effetti noti: alcool etilico

LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo

100 ml contengono:

Principio attivo: digossina 5 mg

Eccipienti con effetti noti: alcool etilico, metile paraidrossibenzoato, glucosio idrogenato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, soluzione iniettabile, sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

LANOXIN è indicato nel:

- Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con prevalente disfunzione sistolica. I suoi effetti terapeutici sono più evidenti nei pazienti con dilatazione ventricolare. La digossina è particolarmente indicata quando lo scompenso cardiaco è accompagnato da fibrillazione atriale.

- Trattamento della fibrillazione e del flutter atriale cronico al fine di contenere la frequenza di risposta ventricolare.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio della digossina deve essere adattato individualmente per ciascun paziente in accordo con l'età, il peso corporeo magro e la funzione renale.

Le dosi suggerite sono pertanto intese solo come criterio generale.

Nei casi in cui i glicosidi cardioattivi siano stati assunti nelle precedenti due settimane, le raccomandazioni sulla dose iniziale di un paziente vanno riesaminate e si consiglia di ridurre la dose (vedere paragrafo 4.4).

La differenza nella biodisponibilità fra LANOXIN Iniettabile e le formulazioni orali deve essere considerata quando si passi da una formulazione ad un'altra. Ad esempio, se i pazienti passano dalla formulazione orale a quella endovenosa, la dose deve essere ridotta di circa il 33%.

Monitoraggio

Le concentrazioni sieriche di digossina possono essere espresse in Unità Convenzionali di nanogrammi/ml o unità del SI di nanomoli/l. Per convertire nanogrammi/ml in nanomoli/l, bisogna moltiplicare nanogrammi/ml per 1,28.

Le concentrazioni sieriche di digossina possono essere determinate con dosaggi radioimmunologici. Il campione di sangue deve essere preso 6 o più ore dopo l'ultima somministrazione di digossina. Non ci sono linee guida rigide sul "range" delle concentrazioni sieriche che sono più efficaci. Varie analisi a posteriori di pazienti con insufficienza cardiaca nello studio Digitalis Investigation Group hanno dimostrato che a basse concentrazioni sieriche di digossina (0,5-0,9 nanogrammi/ml) l'uso della digossina è stato associato ad una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni. I pazienti con livelli sierici di digossina più alti (>1 nanogrammi/ml) hanno presentato un'incidenza più alta di morbilità e mortalità, benché a queste concentrazioni la digossina riduca le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Perciò, il livello sierico minimo ottimale di digossina può essere da 0,5 nanogrammi/ml (0,64 nanomoli/l) a 1,0 nanogrammi/ml (1,28 nanomoli/l).

La tossicità della digossina è associata più comunemente a concentrazioni sieriche della digossina maggiori di 2 nanogrammi/ml. Tuttavia la tossicità può presentarsi con concentrazioni sieriche di digossina più basse.

Nel decidere se i sintomi del paziente sono dovuti alla digossina, sono importanti la valutazione dello stato clinico insieme alla valutazione dei livelli sierici di potassio e della funzione tiroidea (vedere paragrafo 4.9).

Altri glicosidi, inclusi metaboliti della digossina, possono interferire con i metodi di dosaggio disponibili e bisogna sempre valutare con cautela valori che non sembrano essere compatibili con lo stato clinico del paziente.

Popolazioni

- **Adulti e bambini sopra i 10 anni.**

Digitalizzazione orale rapida

Se clinicamente appropriato, la digitalizzazione rapida può essere raggiunta in diversi modi, quali: 0,75-1,5 mg in dose singola.

Quando è richiesta minore urgenza o esiste un rischio maggiore di tossicità (es. nell'anziano), è consigliabile somministrare la dose totale necessaria per la digitalizzazione orale rapida in dosi refratte ad intervalli di sei ore, iniziando la terapia con una prima dose pari a metà della dose totale.

La risposta clinica deve essere controllata prima di ogni ulteriore somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Digitalizzazione orale lenta

In alcuni pazienti, per esempio in quelli con insufficienza cardiaca lieve, la digitalizzazione può essere raggiunta più lentamente con dosi di 0,25-0,75 mg al giorno, per una settimana, seguiti da una appropriata dose di mantenimento. La risposta clinica deve essere vista entro una settimana.

Il dosaggio da 0,25 - 0,75 mg al giorno è valido per pazienti di età inferiore ai 70 anni e/o con buona funzionalità renale, mentre il dosaggio per la digitalizzazione orale lenta nei pazienti di età superiore ai 70 anni e/o con insufficienza renale è di 0,125 mg al giorno.

La scelta tra la somministrazione orale lenta o rapida dipende dalla situazione clinica del paziente e dalla gravità delle condizioni.

Dose da carico parenterale

Da usare in pazienti che non hanno ricevuto glicosidi cardiaci entro le due settimane precedenti.

La dose da carico totale di digossina per via parenterale è compresa tra 0,5 e 1,0 mg, in base all'età, alla massa corporea magra ed alla funzionalità renale. La dose da carico totale deve essere somministrata in dosi suddivise, con circa metà della dose totale somministrata come prima dose e le ulteriori frazioni ad intervalli di quattro-otto ore. Deve essere valutata la risposta clinica prima di somministrare ogni dose addizionale. Ogni dose deve essere somministrata per infusione endovenosa nel corso di 10-20 minuti (vedere Diluizione di Lanoxin Soluzione iniettabile).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento deve essere calcolata in base alla percentuale della dose di digitalizzazione eliminata giornalmente. La seguente formula viene ampiamente impiegata in clinica:

$$\text{Dose di mantenimento} = \text{dose di digitalizzazione} \times \frac{14 + C_{cr}/5}{100}$$

C_{cr} è la clearance della creatinina corretta per 70 kg di peso corporeo o 1,73 m² di superficie corporea.

Se è disponibile solo la creatinina sierica (S_{cr}), la C_{cr} (corretta per 70 kg di peso corporeo), può essere calcolata nell'uomo, come segue:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{età})}{S_{cr} \text{ (in mg/100 ml)}}$$

Nota: dove i valori di creatinina sierica sono ottenuti in micromoli/l, questi debbono essere convertiti in mg/100 ml (mg%) come segue:

$$S_{cr} \text{ (mg/100 ml)} = \underline{S_{cr} \text{ (micromoli/l)}} \times 113,12 = \underline{S_{cr} \text{ (micromoli/l)}}$$

10 000 88,4

Dove 113,12 è il peso molecolare della creatinina.

Per le donne, questo risultato deve essere moltiplicato per 0,85.

N.B. Queste formule non possono essere usate per il calcolo della clearance della creatinina nei bambini.

In pratica, la maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca sarà mantenuta con 0,125-0,25 mg di digossina al giorno; tuttavia, per coloro che manifestano un'aumentata sensibilità agli effetti collaterali della digossina, una posologia di 0,0625 mg al giorno (o meno) può essere sufficiente. Al contrario alcuni pazienti possono richiedere una dose maggiore.

• **Neonati, infanti e bambini fino a 10 anni** (se non sono stati somministrati glicosidi cardioattivi nelle due settimane precedenti)

Se glicosidi cardioattivi sono stati somministrati nelle due settimane precedenti l'inizio della terapia con digossina, va previsto che la dose di carico ottimale di digossina sarà inferiore a quanto raccomandato di seguito.

Nei neonati, in particolare se prematuri, la clearance renale della digossina è ridotta e devono essere attuate opportune riduzioni della dose oltre a quanto raccomandato nelle istruzioni posologiche generali.

Dopo il primo periodo neonatale, generalmente, i bambini richiedono dosi proporzionalmente maggiori dell'adulto sulla base del peso e della superficie corporea, come indicato nella tabella seguente. I bambini al di sopra dei 10 anni richiedono, in base al loro peso corporeo, i dosaggi dell'adulto.

Dose da carico parenterale

La dose endovenosa da carico nei gruppi sotto indicati deve essere fatta in accordo con le seguenti posologie:

	mg/kg/24 ore
Neonati pretermine < 1,5 kg	0,020
Neonati pretermine da 1,5 a 2,5 kg	0,030
Neonati a termine - fino a 2 anni	0,035
da 2 a 5 anni	0,035
da 5 a 10 anni	0,025

La dose di carico deve essere somministrata in dosi frazionate con circa la metà della dose totale somministrata come prima dose e le ulteriori frazioni della dose totale somministrate ad intervalli di 4-8 ore, controllando la risposta clinica prima di somministrare ogni dose successiva. Ogni dose deve essere somministrata mediante infusione endovenosa (vedere Diluizione al paragrafo 6.6) in un intervallo di tempo di 10-20 minuti.

Dose da carico orale

La digitalizzazione orale deve essere fatta in accordo alle seguenti posologie:

	mg/kg/24 ore
Neonati pretermine < 1,5 kg	0,025
Neonati pretermine da 1,5 a 2,5 kg	0,030
Neonati a termine - fino a 2 anni	0,045

da 2 a 5 anni	0,035
da 5 a 10 anni	0,025

La dose di carico deve essere somministrata in dosi frazionate con circa metà della dose totale somministrata come prima dose e le ulteriori frazioni della dose totale somministrate ad intervalli di 4-8 ore, controllando la risposta clinica prima di somministrare ogni dose successiva.

Mantenimento

La dose di mantenimento deve essere somministrata in accordo con la seguente posologia:

Neonati pretermine:

Dose giornaliera = 20% della dose di carico nelle 24 ore (endovenosa o orale)

Neonati a termine e bambini fino ai 10 anni:

Dose giornaliera = 25% della dose di carico nelle 24 ore (endovenosa o orale)

Questi schemi posologici sono da considerarsi come linee guida e un'attenta osservazione clinica e un attento monitoraggio dei livelli di digossina sierica (vedere Monitoraggio) devono essere utilizzati come punto di partenza per modificare il dosaggio in questi gruppi di pazienti pediatrici.

• **Anziani**

La tendenza ad una ridotta funzionalità renale e ad una ridotta massa corporea magra negli anziani, influenza la farmacocinetica della digossina, cosicché elevati livelli sierici di digossina con associata tossicità, possono manifestarsi abbastanza velocemente, a meno che vengano utilizzate dosi di digossina più basse di quelle impiegate in pazienti non anziani. I livelli sierici di digossina devono essere controllati regolarmente, e la ipokaliemia deve essere evitata.

• **Raccomandazioni posologiche in specifici gruppi di pazienti**

Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

LANOXIN Sciroppo (0,05 mg/1 ml), è fornito di un dosatore graduato che deve essere usato per misurare tutte le dosi.

Per quanto riguarda l'uso della formulazione sciroppo in età pediatrica, si veda anche il paragrafo 4.5.

LANOXIN Soluzione iniettabile

L'iniezione endovenosa rapida può causare vasocostrizione provocando ipertensione e/o riduzione del flusso coronarico.

Una somministrazione endovenosa lenta è pertanto importante in caso di scompenso cardiaco di origine ipertensiva e di infarto acuto del miocardio.

La somministrazione intramuscolare è dolorosa e si associa a necrosi del muscolo.

Questa via di somministrazione non può essere raccomandata.

Diluizione di LANOXIN Soluzione iniettabile

LANOXIN Soluzione iniettabile può essere somministrato non diluito o diluito con un volume di diluente pari, o superiore, a 4 volte il volume di LANOXIN. L'uso di un

volume di diluente inferiore a 4 volte il volume di LANOXIN può comportare la precipitazione della digossina.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

La digossina è controindicata:

in pazienti con ipersensibilità al principio attivo, ad altri glicosidi digitalici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

nel blocco cardiaco completo intermittente o nel blocco atrioventricolare di secondo grado, specialmente se c'è una storia di attacchi di Stokes-Adams.

nelle aritmie causate da intossicazione da glicosidi cardioattivi.

nelle aritmie sopraventricolari, associate a vie accessorie atrioventricolari, come nella Sindrome di Wolff-Parkinson-White, a meno che le caratteristiche elettrofisiologiche delle vie accessorie, ed i possibili effetti sfavorevoli della digossina su tali caratteristiche siano stati adeguatamente valutati.

se c'è il riscontro di una via accessoria o il sospetto che essa sia presente, senza storia di precedenti aritmie sopraventricolari, la digossina è comunque controindicata.

nella tachicardia ventricolare e nella fibrillazione ventricolare.

nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, a meno che non ci siano una concomitante fibrillazione atriale o insufficienza cardiaca, ma anche in tal caso è necessaria molta prudenza nell'uso di digossina.

Per il contenuto in alcool etilico (vedere paragrafo 4.5) LANOXIN Sciroppo non deve essere somministrato in gravidanza, nei pazienti affetti da patologie epatiche, da epilessia, da alcoolismo, da lesioni o patologie cerebrali.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aritmia

L'intossicazione con digossina può scatenare aritmie, alcune delle quali possono somigliare a quelle per le quali il farmaco è indicato. Ad esempio la tachicardia atriale con blocco atrioventricolare variabile, richiede molta attenzione poiché clinicamente il ritmo è simile alla fibrillazione atriale.

Molti dei benefici della digossina nelle aritmie derivano da un certo grado di blocco della conduzione atrioventricolare.

Comunque quando un blocco atrioventricolare incompleto già esiste vanno previsti gli effetti di una sua rapida progressione. In caso di blocco completo il ritmo di scappamento idioventricolare può essere soppresso.

Disturbi seno-atriali

In taluni casi di disturbi seno-atriali (es. nella Malattia del Nodo del Seno), la digossina può causare o esacerbare la bradicardia sinusale, o causare il blocco senoatriale.

Infarto del miocardio

La somministrazione di digossina nel periodo immediatamente successivo ad un infarto del miocardio non è controindicata. Tuttavia l'uso di farmaci inotropi, in alcuni pazienti in questo ambito può determinare un indesiderato aumento di richiesta di ossigeno nel miocardio ed ischemia, ed alcuni studi retrospettivi di follow-up suggeriscono che la digossina sia associata ad un rischio aumentato di morte. Deve essere tenuta in considerazione la possibilità che insorgano aritmie in pazienti che, a seguito di infarto del miocardio, possono essere ipokaliemici e suscettibili di instabilità emodinamica.

Si deve inoltre tener conto delle limitazioni successivamente imposte alla cardioversione diretta.

Amiloidosi cardiaca

Il trattamento con digossina deve essere generalmente evitato nei pazienti con insufficienza cardiaca associata ad amiloidosi cardiaca. Tuttavia, qualora non ci fossero appropriati trattamenti alternativi, la digossina può essere usata per controllare la frequenza ventricolare nei pazienti con amiloidosi cardiaca e fibrillazione atriale.

Miocardite

La digossina può raramente scatenare una vasocostrizione e pertanto deve essere evitata nei pazienti con miocardite.

Malattia cardiaca da beri-beri

I pazienti con malattia cardiaca da beri-beri possono non rispondere adeguatamente alla digossina qualora la deficienza pre-esistente di tiamina non sia stata trattata concomitantemente.

Pericardite costrittiva

La digossina non deve essere impiegata nella pericardite costrittiva a meno che non sia utilizzata per controllare la frequenza ventricolare nel corso di fibrillazione atriale o per migliorare la disfunzione sistolica.

La tolleranza allo sforzo

La digossina migliora la tolleranza allo sforzo in pazienti che presentano disfunzione sistolica ventricolare sinistra e normale ritmo sinusale.

Questo può essere associato o meno ad un miglioramento del profilo emodinamico. Tuttavia il beneficio della digossina in pazienti con aritmie sopraventricolari è maggiormente evidente a riposo, meno evidente sotto sforzo.

Elettrocardiografia

L'uso di dosi terapeutiche di digossina può determinare un prolungamento dell'intervallo PR e sottoslivellamento del tratto ST dell'ECG. La digossina può indurre variazioni falsamente positive del tratto ST-T dell'ECG durante la prova da sforzo. Questi effetti elettrofisiologici riflettono effetti attesi del farmaco e non sono indicativi di tossicità.

Altri glicosidi cardiaci

Nei casi in cui i glicosidi cardioattivi siano stati assunti nelle precedenti due settimane, le raccomandazioni sulla dose iniziale di un paziente vanno riesaminate e si consiglia di ridurre la dose.

Compromissione renale

Le indicazioni sul dosaggio vanno riesaminate se i pazienti sono anziani o ci siano altre ragioni per cui la clearance renale della digossina risulti ridotta. Deve essere presa in considerazione una riduzione sia del dosaggio iniziale che di quello di mantenimento.

Monitoraggio

Nei pazienti in trattamento con digossina devono essere controllati periodicamente gli elettroliti sierici e la funzione renale mediante le concentrazioni sieriche della creatinina; la frequenza dei controlli dipende dalla situazione clinica.

La determinazione delle concentrazioni sieriche di digossina può essere molto utile nel prendere una decisione per una ulteriore somministrazione di digossina, ma altri glicosidi ed altre sostanze endogene, digossina simili, possono presentare reattività crociata nel saggio fornendo risultati falsamente positivi.

Possono essere più appropriati i rilevamenti effettuati durante la sospensione temporanea del trattamento con digossina.

Grave patologia respiratoria

I pazienti con grave patologia respiratoria possono presentare una accresciuta sensibilità del miocardio ai glicosidi digitalici.

Ipokaliemia

L'ipokaliemia sensibilizza il miocardio all'azione dei glicosidi cardioattivi.

Ipossia, ipomagnesemia e ipercalcemia

L'ipossia, l'ipomagnesemia ed una marcata ipercalcemia aumentano la sensibilità del miocardio ai glicosidi cardioattivi.

Patologia tiroidea

La somministrazione di digossina a pazienti con patologia tiroidea richiede attenzione. Sia la dose iniziale che di mantenimento di digossina devono essere ridotte in caso di ipofunzione tiroidea.

In condizioni di ipertiroidismo c'è una relativa resistenza alla digossina e può essere necessario aumentare le dosi.

Durante il trattamento di tireotossicosi il dosaggio deve essere progressivamente ridotto in rapporto al miglioramento della tireotossicosi.

Malassorbimento

I pazienti con sindrome da malassorbimento o ricostruzioni gastrointestinali, possono richiedere dosi maggiori di digossina.

Insufficienza cardiaca congestizia cronica

Sebbene molti pazienti con insufficienza cardiaca congestizia cronica traggano beneficio dalla somministrazione di digossina in acuto, ve ne sono alcuni nei quali tale somministrazione non porta a miglioramenti emodinamici duraturi. E' quindi importante valutare individualmente la risposta di ciascun paziente quando il Lanoxin viene continuato a lungo termine.

Cardioversione elettrica

Il rischio di provocare pericolose aritmie con cardioversione elettrica diretta è notevolmente accresciuto in presenza di intossicazione digitalica, ed è proporzionale all'energia usata per la cardioversione.

Per la cardioversione elettrica di elezione di un paziente che sta assumendo digossina, il farmaco dovrebbe essere sospeso 24 ore prima che la cardioversione sia eseguita.

In caso di emergenza, come nell'arresto cardiaco, il tentativo di cardioversione deve essere effettuato impiegando l'energia efficace più bassa.

La cardioversione elettrica diretta non è appropriata nel trattamento di aritmie causate dai glicosidi cardioattivi.

Hypericum perforatum

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione

In pazienti che ricevono diuretici e un ACE-inibitore, o diuretici da soli, è stato dimostrato che la sospensione della digossina porta a peggioramento clinico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le **compresse** di LANOXIN contengono *lattosio*. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

LANOXIN **sciroppo** contiene **glucosio idrogenato**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

LANOXIN **sciroppo** contiene *metilparaidrossidobenzoato*. Tale sostanza che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

100 ml di LANOXIN **sciroppo** contengono 10,5 ml di *alcool etilico al 96%*. 1 ml di LANOXIN Sciroppo contiene 0,105 ml di alcool etilico al 96%: la dose singola massima impiegata negli adulti e bambini di età superiore a 10 anni nella digitalizzazione orale rapida corrisponde a 2,52 g di alcool.

Nel caso di digitalizzazione orale rapida in bambini di età superiore a 10 anni la somministrazione di LANOXIN Sciroppo comporta l'assunzione da parte del paziente di dosi giornaliere di alcool superiori a 3 g totali.

Nel caso di digitalizzazione orale rapida in bambini di età inferiore ai 10 anni la somministrazione di LANOXIN Sciroppo comporta invece l'assunzione da parte del bambino di dosi giornaliere di alcool inferiori a 3 g.

Si richiama, pertanto, l'attenzione del medico prescrittore sulla necessità di valutare scrupolosamente, alla luce del singolo quadro clinico, il bilancio rischio/beneficio della digitalizzazione orale rapida contro i potenziali effetti negativi legati alla presenza di alcool nella formulazione.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Queste possono dipendere da effetti sulla escrezione renale, legame coi tessuti, legame con le proteine plasmatiche, distribuzione all'interno dell'organismo, capacità

di assorbimento da parte dell'intestino, grado di attività della glicoproteina P e sensibilità alla digossina.

Considerare la possibilità di interazioni quando siano previste terapie concomitanti è la migliore precauzione, ed il controllo dei valori sierici di digossina è raccomandato in caso di dubbi.

La digossina è un substrato della glicoproteina P. Pertanto, gli inibitori della glicoproteina P possono aumentare le concentrazioni ematiche di digossina incrementandone l'assorbimento e/o riducendone la clearance renale (vedere paragrafo 5.2). L'induzione della glicoproteina P può risultare in una diminuzione della concentrazione di digossina nel sangue.

Associazioni che devono essere evitate

Associazioni che possono aumentare gli effetti della digossina in co-somministrazione

La digossina, in associazione con farmaci beta-bloccanti può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Gli agenti che causano ipokaliemia o deplezione intracellulare di potassio, possono causare un'aumentata sensibilità alla digossina; questi includono: alcuni diuretici, sali di litio, corticosteroidi e carbenoxolone. La somministrazione concomitante con diuretici, come i diuretici dell'ansa o l'idroclorotiazide, deve avvenire sotto stretto monitoraggio degli elettroliti sierici e della funzionalità renale.

Il calcio, particolarmente se somministrato rapidamente per via endovenosa, può indurre aritmie gravi in pazienti digitalizzati.

I farmaci simpaticomimetici hanno effetti cronotropi positivi che possono promuovere le aritmie cardiache. Essi inoltre possono determinare ipokaliemia, la quale può portare a, o peggiorare, le aritmie cardiache. L'uso concomitante di digossina e simpaticomimetici può aumentare il rischio di aritmie cardiache.

Associazioni che richiedono cautela

Associazioni che possono aumentare gli effetti della digossina in co-somministrazione:

amiodarone, canagliflozin, daclatasvir, flecainide, flibanserin, prazosina, propafenone, chinidina, spironolattone, antibiotici macrolidi quali, ad es. eritromicina e claritromicina, tetracicline (e possibilmente altri antibiotici), gentamicina, isavuconazolo, itraconazolo, ivacaftor, chinina, trimetoprim, alprazolam, indometacina e propantelina, mirabegron, nefazodone, atorvastatina, ciclosporina, epoprostenolo (effetto transitorio), antagonisti del recettore della vasopressina (tolvaptan e conivaptan), carvedilolo, ritonavir/regimi contenenti ritonavir, taleprevir, dronedarone, ranolazina, simeprevir, telmisartan, lapatinib, ticagrelorvandetanib, velpatasvir, venetoclax, vemurafenib.

L'uso concomitante di digossina e sennosidi può essere associato ad un moderato aumento del rischio di tossicità della digossina in pazienti con insufficienza cardiaca.

I pazienti trattati con digossina sono più suscettibili agli effetti della iperkaliemia aggravata da suxametonio.

La cosomministrazione di lapatinib con la digossina per via orale ha dato come risultato un aumento dell'AUC della digossina. Bisogna usare cautela quando si somministra digossina concomitantemente a lapatinib.

I farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEIs), gli antagonisti del recettore per l'angiotensina (ARB), gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) e gli inibitori della cicloossigenasi-2 (COX-2) non hanno alterato significativamente la farmacocinetica della digossina e non hanno alterato i parametri farmacocinetici in maniera costante. Tuttavia, tali farmaci possono modificare la funzione renale in alcuni pazienti, il che porta come risultato a un incremento secondario dei livelli di digossina.

Gli agenti bloccanti i canali del calcio possono determinare sia un aumento che nessun cambiamento nei livelli sierici di digossina. Il verapamil, la felodipina ed il tiapamil aumentano i livelli sierici di digossina. La nifedipina ed il diltiazem possono o meno influenzare i livelli sierici di digossina, mentre l'isradipina non determina nessun cambiamento. I calcioantagonisti sono noti per avere, essi stessi, effetti depressivi sulla conduzione del nodo senoatriale e del nodo atrioventricolare, particolarmente il diltiazem e il verapamil.

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono in grado di aumentare i livelli plasmatici di digossina inibendone l'efflusso. Il metabolismo della digossina nel tratto gastrointestinale è inibito da omeprazolo, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di digossina. Effetti simili sono stati segnalati, in misura minore, con pantoprazolo e rabeprazolo.

Deve essere fatta attenzione quando uno qualsiasi dei medicinali indicati sopra viene usato in combinazione con digossina. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate e usate per titolare la digossina.

Associazioni che possono diminuire gli effetti della digossina in co-somministrazione: antiacidi, alcuni lassativi di volume, caolino-pectina, acarbosio, neomicina, penicillamina, rifampicina, alcuni citostatici, metoclopramide, sulfasalazina, adrenalina, salbutamolo, colestiramina, fenitoina, bupropione e nutrizione enterale suppletiva.

Il bupropione e il suo più importante metabolita circolante, sia con la digossina che senza di essa, ha stimolato il trasporto di digossina mediato da OATP4C1. Studi hanno suggerito che il legame da parte del bupropione e dei suoi metaboliti al OATP4C1, può verosimilmente incrementare il trasporto della digossina, e quindi aumentare la secrezione renale di digossina.

Le concentrazioni sieriche di digossina possono essere diminuite dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci e/o della glicoproteina P da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con digossina. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli plasmatici di digossina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli plasmatici di digossina potrebbero risultare aumentati con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di digossina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

Altre interazioni

I farmaci che modificano il tono vascolare delle arteriole afferenti ed efferenti possono alterare la filtrazione glomerulare.

Il milrinone non modifica i livelli sierici allo stato stazionario della digossina. In pazienti in trattamento con diuretici e ACE inibitori, o diuretici da soli, la sospensione della digossina ha determinato un peggioramento clinico.

Il contenuto di alcool in LANOXIN Sciroppo può modificare o potenziare gli effetti di altri farmaci.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso della digossina durante la gravidanza non è controindicato; sebbene il suo dosaggio sia meno prevedibile nella donna gravida rispetto allo stato non gravidico, in alcuni casi può essere necessario un aumento della posologia durante la gravidanza. Si veda, tuttavia, il paragrafo 4.3 Controindicazioni per quanto riguarda la formulazione sciroppo.

Come per tutti i farmaci, l'uso in gravidanza deve essere considerato solo quando i benefici terapeutici attesi per la madre superino ogni rischio potenziale per il feto.

Nonostante la notevole esposizione ai digitalici prima della nascita, non sono stati osservati effetti indesiderati rilevanti nei feti o neonati quando le concentrazioni materne sieriche di digossina si mantenevano entro il range di normalità.

Sebbene sia stato ipotizzato che un effetto diretto della digossina sul miometrio possa determinare la nascita di neonati relativamente prematuri e con peso basso alla nascita, non può essere escluso un ruolo della patologia cardiaca sottostante.

La somministrazione della digossina alle madri, è stata utilizzata con successo per trattare tachicardia e scompenso cardiaco congestizio del feto.

Effetti indesiderati a carico del feto sono stati riportati in madri con intossicazione digitalica.

Allattamento

Benché la digossina sia escreta nel latte materno, le quantità di farmaco sono trascurabili e l'allattamento al seno non è controindicato.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili circa l'effetto della digossina sulla fertilità nella specie umana.

Non sono disponibili dati relativi ad effetti teratogeni della digossina.

Neonati e prematuri

Nel neonato e nel prematuro le dosi devono essere stabilite tenendo conto di una eventuale minore tolleranza verso la digitale, in relazione ad una possibile immaturità funzionale del fegato e del rene.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché in pazienti in trattamento con digossina sono stati segnalati casi di disturbi visivi e a carico del Sistema Nervoso Centrale, i pazienti debbono adottare cautela prima di condurre veicoli, usare macchinari o partecipare ad attività pericolose.

Per la presenza di alcool etilico LANOXIN Sciroppo può ridurre la capacità di guida e di operare sui macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In generale gli effetti indesiderati della digossina sono dose-dipendenti e si verificano a dosaggi maggiori di quelli necessari per ottenere un effetto terapeutico. Quindi, gli effetti indesiderati sono meno frequenti quando la digossina viene impiegata entro il range della dose raccomandata o della concentrazione sierica terapeutica e quando viene posta particolare attenzione al trattamento contemporaneo con altri farmaci ed alle condizioni del paziente.

Lista/Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), compresi casi isolati. Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono generalmente definiti dagli studi clinici. E' stata anche presa in considerazione l'incidenza del placebo. Le reazioni avverse identificate attraverso la sorveglianza dopo l'immissione in commercio, sono state classificate come rare o molto rare (compresi casi isolati).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto raro	perdita dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Non comune	depressione
	Molto raro	disordine psicotico, apatia, stato confusionale
Patologie del sistema nervoso centrale	Comune	disturbi del sistema nervoso centrale, vertigini
	Molto raro	cefalea
Patologie dell'occhio	Comune	disturbi visivi (visione offuscata o xantopsia)
Patologie cardiache	Comune	aritmia, disturbi della conduzione, bigeminismo, trigeminismo, prolungamento del tratto PR, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare
	Molto raro	tachiaritmia sopraventricolare, tachicardia atriale (con o senza blocco), tachicardia sopraventricolare (aritmia nodale), aritmia ventricolare, extrasistole ventricolare, sottoslivellamento del tratto ST
Patologie gastrointestinali	Comune	nausea, vomito, diarrea
	Molto raro	ischemia gastrointestinale, necrosi intestinale
	Non nota	dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	rash*

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	ginecomastia*
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto raro	affaticamento, malessere, astenia

* vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzioni cutanee a carattere urticarioide o scarlattiniforme, che possono essere accompagnate da marcata eosinofilia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Ginecomastia può presentarsi nella somministrazione a lungo termine-

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

I sintomi ed i segni di tossicità sono generalmente simili a quelli descritti nel paragrafo 4.8 ma possono essere più frequenti e possono essere più gravi.

I segni ed i sintomi di tossicità della digossina diventano più frequenti a livelli superiori a 2,0 nanogrammi/ml (2,56 nanomoli/l), sebbene esista una considerevole variabilità interindividuale. Comunque, per decidere se i sintomi di un paziente siano causati dalla digossina, importanti fattori da considerare sono il quadro clinico, i livelli degli elettroliti sierici e la funzione tiroidea (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti sottoposti ad emodialisi, l'uso della digossina è associato con un'incrementata mortalità; i pazienti con basse concentrazioni di potassio predialisi sono quelli a maggior rischio.

Adulti

L'esperienza clinica mostra che un sovradosaggio di digossina da 10 a 15 mg in adulti senza malattie cardiache, sembra essere la dose che causa il decesso nella metà dei pazienti. Se un adulto senza malattie cardiache ingerisce una dose di digossina superiore a 25 mg, ne risulta la morte o una progressiva tossicità che risponde soltanto al trattamento con frammenti anticorpali specifici per la digossina (Fab).

Manifestazioni cardiache

Le manifestazioni cardiache sono i segni più frequenti e gravi di tossicità sia acuta che cronica. Il picco degli effetti cardiaci in genere si presenta da 3 a 6 ore dopo il sovradosaggio e può persistere per le seguenti 24 ore ed oltre. La tossicità della digossina può dar luogo a quasi tutti i tipi di aritmia. In alcuni pazienti sono comuni disturbi multipli del ritmo. Questi includono tachicardia atriale parossistica con blocco atrioventricolare (AV) variabile, ritmo giunzionale accelerato, fibrillazione atriale lenta (con limitata variazione del ritmo ventricolare) e tachicardia ventricolare bidirezionale.

Contrazioni ventricolari premature (PVC) sono spesso l'aritmia più precoce e più comune. Si presentano di frequente anche bigeminismo o trigeminismo.

Sono molto comuni bradicardia sinusale e altre bradiaritmie.

Sono anche comuni blocchi cardiaci di primo, secondo e terzo grado e dissociazione AV.

Tossicità precoce si può manifestare solo con il prolungamento dell'intervallo PR.

Anche la tachicardia ventricolare può essere una manifestazione di tossicità.

L'arresto cardiaco da asistolia o da fibrillazione ventricolare dovuto a tossicità da digossina, è generalmente fatale.

Il sovradosaggio acuto massivo di digossina può dar luogo a iperpotassiemia da lieve a marcata a causa dell'inibizione della pompa del sodio-potassio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$). L'ipopotassiemia può contribuire alla tossicità (vedere paragrafo 4.4).

Manifestazioni non cardiache

I sintomi gastrointestinali sono molto comuni sia nella tossicità acuta che cronica. I sintomi precedono le manifestazioni cardiache in circa la metà dei pazienti nella maggior parte delle segnalazioni dalla letteratura. Sono stati riportati anoressia, nausea e vomito con una incidenza fino all'80%. Tali sintomi generalmente si presentano precocemente nel corso di un sovradosaggio. Tra i sintomi gastrointestinali associati a sovradosaggio è stato riportato dolore addominale in segnalazioni dal post marketing.

Manifestazioni neurologiche e visive si presentano in caso di tossicità sia acuta che cronica. Vertigini, disturbi vari del Sistema Nervoso Centrale, affaticamento e malessere sono molto comuni. Il disturbo visivo più frequente è una aberrazione nella visione a colori (predominanza del giallo verde). Tali sintomi neurologici e visivi possono persistere anche dopo che altri segni di tossicità si siano risolti. Tra i sintomi neurologici associati a sovradosaggio è stato riportato sopore in segnalazioni dal post marketing.

In caso di tossicità cronica, possono essere predominanti sintomi extracardiaci non specifici, quali malessere e debolezza.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età da 1 a 3 anni senza patologie cardiache, l'esperienza clinica suggerisce che un sovradosaggio di digossina da 6 a 10 mg costituisca la dose che risulta fatale in metà dei pazienti.

Se più di 10 mg di digossina sono stati ingeriti da un bambino di età tra 1 e 3 anni senza patologie cardiache, l'esito è risultato sempre fatale quando non siano stati impiegati i frammenti anticorpali Fab.

La maggior parte delle manifestazioni di tossicità nei bambini si presentano durante o immediatamente dopo la fase da carico con digossina.

Manifestazioni cardiache

Le stesse aritmie o combinazioni di aritmie che compaiono nell'adulto, possono presentarsi in età pediatrica. Tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare e

fibrillazione atriale rapida sono state osservate meno frequentemente nella popolazione pediatrica.

I pazienti pediatrici possono più facilmente presentare disturbi della conduzione AV o bradicardia sinusale.

Ectopia ventricolare è meno comune, tuttavia in caso di sovradosaggio massivo, sono state riportate ectopia ventricolare, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare.

Nei neonati, bradicardia sinusale o arresto sinusale e/o intervalli P/R prolungati sono frequenti segni di tossicità. Bradicardia sinusale è comune nei neonati e nei bambini. Nei bambini più grandi blocchi AV sono i disturbi della conduzione più comuni.

Qualsiasi aritmia o alterazione nella conduzione cardiaca che insorga nei bambini che assumono digossina deve ritenersi causata dalla digossina fino a quando una ulteriore valutazione non dimostri il contrario.

Manifestazioni non cardiache

Le manifestazioni extracardiache frequenti simili a quelle osservate negli adulti sono quelle gastrointestinali, del Sistema Nervoso Centrale e della vista. Tuttavia nausea e vomito non sono frequenti nei neonati e nei bambini più piccoli.

Oltre agli effetti indesiderati osservati con le dosi raccomandate, sono state riportate in caso di sovradosaggio, perdita di peso nei gruppi di pazienti più grandi di età, crescita insufficiente nei neonati, dolore addominale dovuto a ischemia dell'arteria mesenterica, sonnolenza e disturbi del comportamento, comprese manifestazioni psicotiche.

Trattamento

Se l'assunzione è stata recente, come in caso di avvelenamento accidentale o volontario, il carico disponibile per l'assorbimento può essere ridotto con la lavanda gastrica. La lavanda gastrica aumenta il tono vagale e può precipitare o peggiorare le aritmie. Prendere in considerazione un pretrattamento con atropina se viene effettuata una lavanda gastrica. Il trattamento con frammenti anticorpali antidigitale di solito rende non necessaria la lavanda gastrica. Nei rari casi in cui la lavanda gastrica è indicata, deve essere effettuata solo da persone esperte che abbiano avuto appropriato addestramento.

I pazienti che hanno ingerito dosi massicce di digitale vanno trattati con carbone attivo ad alto dosaggio per prevenire l'assorbimento e fissare la digossina nell'intestino durante il ricircolo enteroenterico.

Se è presente ipokaliemia essa deve essere corretta con supplementi di potassio, o per via orale, o per via endovenosa, in relazione all'urgenza della situazione. Nei casi in cui è stata ingerita una grande quantità di digossina, può essere presente una iperkaliemia, dovuta al rilascio di potassio dalla muscolatura scheletrica.

Prima di somministrare potassio, in caso di sovradosaggio da digossina, bisogna conoscere i livelli sierici di potassio.

Le bradiaritmie possono rispondere all'atropina, ma può essere necessaria una regolazione temporanea del ritmo cardiaco. Le aritmie ventricolari possono rispondere alla lidocaina o alla fenitoina.

La dialisi non è particolarmente efficace nel rimuovere la digossina dall'organismo, in condizioni di tossicità potenzialmente pericolose per la vita.

I frammenti anticorpali specifici per la digossina Fab costituiscono il trattamento specifico per la tossicità indotta da digossina e sono molto efficaci.

Una rapida risoluzione delle complicazioni associate alla grave intossicazione da digossina, digitossina e glicosidi correlati, è determinata dalla somministrazione endovenosa di frammenti (Fab) anticorpali digossino-specifici, di origine ovina. Per dettagli consultare la letteratura fornita con i frammenti anticorpali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia cardiaca – glicosidi digitalici

Codice ATC: C01AA05

Meccanismo di azione

La digossina aumenta la contrattilità del miocardio per azione diretta. L'effetto è proporzionale alla dose nei valori più bassi dell'intervallo terapeutico ed un qualche effetto si manifesta con dosaggi piuttosto bassi. Ciò si manifesta anche nel miocardio normale, benché questo sia totalmente privo di benefici fisiologici.

La principale azione della digossina è specificamente di inibire l'adenosintrifosfatasi e perciò lo scambio sodio-potassio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$), la distribuzione alterata degli ioni attraverso la membrana determina come conseguenza un aumentato influsso degli ioni calcio e quindi una disponibilità aumentata di calcio al momento della eccitazione-contrazione.

La potenza della digossina può perciò risultare considerevolmente aumentata quando la concentrazione del potassio extracellulare è bassa, avendosi l'effetto contrario in condizioni di iperkaliemia.

La digossina svolge lo stesso fondamentale effetto di inibizione dello scambio $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ nelle cellule del sistema nervoso autonomo, stimolandole ad influenzare indirettamente l'attività cardiaca. Gli aumenti negli impulsi efferenti vagali determinano una riduzione del tono simpatico ed una diminuzione della velocità di conduzione dell'impulso attraverso gli atri e il nodo atrioventricolare. Così l'effetto benefico più rilevante della digossina consiste nella riduzione del ritmo ventricolare.

Effetti farmacodinamici

Modificazioni della contrattilità cardiaca risultano indirettamente anche per variazioni della compliance venosa, mediante modifiche dell'attività del sistema nervoso autonomo e attraverso una stimolazione venosa diretta. Le interazioni fra azione diretta ed indiretta determinano la risposta circolatoria totale, che non è la stessa per tutti i soggetti. In presenza di talune aritmie sopraventricolari il rallentamento neurologicamente mediato della conduzione AV è fondamentale. Il grado di attivazione neuroormonale che si verifica in pazienti con insufficienza cardiaca è associato al peggioramento clinico e ad un rischio aumentato di morte. La digossina riduce l'attivazione sia del sistema nervoso simpatico che del sistema renina-angiotensina, indipendentemente dalle sue azioni inotrope e può pertanto influenzare favorevolmente la sopravvivenza.

Rimane ancora non chiarito se questo effetto venga ottenuto attraverso un meccanismo di inibizione diretta del sistema nervoso simpatico o per risensibilizzazione baroriflessa.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione endovenosa di una dose di carico produce un effetto farmacologico apprezzabile entro 5-30 minuti e raggiunge il massimo in 1-5 ore. Dopo somministrazione orale, la digossina è assorbita nello stomaco e nella parte più alta dell'intestino tenue. Quando la digossina viene assunta dopo i pasti, la velocità di assorbimento è rallentata ma la quantità totale di digossina assorbita risulta in genere invariata. Se assunta con pasti ricchi di fibre, comunque, la quantità assorbita in seguito a dose orale può risultare ridotta.

A seguito di somministrazione orale l'insorgenza dell'effetto si verifica in 0,5-2 ore e raggiunge il suo massimo a 2-6 ore. La biodisponibilità della digossina somministrata per via orale è approssimativamente del 63% con le compresse e del 75% con la soluzione orale.

Distribuzione

La distribuzione iniziale della digossina dal compartimento centrale a quello periferico normalmente ha la durata di 6-8 ore. Segue un declino più graduale delle concentrazioni sieriche di digossina che dipende dall'eliminazione della digossina stessa dall'organismo. Il volume di distribuzione è elevato ($V_{d_{ss}} = 510$ litri nei volontari sani) indicando che la digossina è estesamente legata ai tessuti. Le concentrazioni più elevate di digossina si riscontrano nel cuore, fegato e reni; la concentrazione nel cuore è pari a 30 volte quella presente nella circolazione sistemica. Sebbene la concentrazione presente nella muscolatura scheletrica sia notevolmente inferiore, questa riserva non può essere trascurata poiché i muscoli scheletrici rappresentano il 40% del peso corporeo totale. Della piccola frazione di digossina presente nel plasma circa il 25% è legato alle proteine.

Biotrasformazione

I metaboliti principali della digossina sono la diidrodigossina e la digossigenina.

Eliminazione

La principale via di eliminazione è l'escrezione renale sottoforma di farmaco immodificato.

La digossina è un substrato della glicoproteina P. In quanto proteina di efflusso situata sulla membrana apicale degli enterociti, la glicoproteina P può limitare l'assorbimento della digossina. La glicoproteina P presente nei tubuli renali prossimali sembra avere un ruolo importante nella eliminazione renale della digossina (Vedere paragrafo 4.5).

A seguito di somministrazione endovenosa in volontari sani il 60-75% di una dose di digossina si ritrova nelle urine in forma immodificata durante i sei giorni successivi. È stato dimostrato che la clearance totale corporea della digossina è direttamente correlata alla funzionalità renale e l'eliminazione giornaliera percentuale è perciò in funzione della clearance della creatinina che può essere valutata da una creatinina sierica stabile.

In una popolazione di volontari sani di controllo la clearance totale e quella renale della digossina sono risultate pari a 193 ± 25 ml/min e 152 ± 24 ml/min.

In una piccola percentuale di individui la digossina somministrata per via orale viene convertita a prodotti di riduzione cardioinattivi (prodotti di riduzione della digossina o

di DRP_5) ad opera di batteri colici nel tratto gastrointestinale. In questi soggetti più del 40% della dose può essere escreta con le urine sotto forma di DRP_5 .

E' stato riscontrato che la clearance renale dei due principali metaboliti, diidrodigossina e digossigenina, è rispettivamente di 79 ± 13 ml/min e 100 ± 26 ml/min. Tuttavia nella maggior parte dei casi, la via principale di eliminazione della digossina è l'escrezione renale sottoforma di farmaco immodificato.

L'emivita terminale di eliminazione della digossina in pazienti con funzione renale normale è di 30-40 ore.

Poiché gran parte del farmaco è legata ai tessuti piuttosto che circolante, la digossina non viene rimossa efficacemente dall'organismo durante il by-pass cardio-polmonare. Inoltre solo il 3% circa di una dose di digossina viene rimossa dall'organismo nel corso di una emodialisi della durata di 5 ore.

Speciali popolazioni di pazienti

- Neonati, infanti e bambini fino a 10 anni

Durante il periodo neonatale, la clearance renale della digossina risulta ridotta e devono essere effettuati quindi opportuni aggiustamenti delle dosi. Ciò è particolarmente accentuato nei prematuri poiché la clearance renale rispecchia la maturazione della funzione renale. La clearance della digossina è risultata di $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73 m² a 3 mesi di età in confronto a solo 32 ± 7 ml/min/1,73 m² riscontrati ad 1 settimana di vita.

Al di fuori del periodo post-natale, i bambini in generale richiedono in proporzione dosi maggiori rispetto agli adulti sulla base del peso corporeo e della superficie corporea.

- Insufficienza renale

L'emivita terminale di eliminazione della digossina nei pazienti con funzione renale compromessa, è prolungata e può aggirarsi intorno alle 100 ore nei pazienti anurici.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

- **Mutagenesi.**

Gli unici dati disponibili derivano da studi "in vitro" (Test di Ames e linfoma nei topi) nei quali la diossina non mostra potenziale genotossico.

- **Cangerogenesi**

Non sono disponibili dati sulla potenziale carcinogenicità della digossina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

LANOXIN 0,0625 mg Compresse:

lattosio, amido di mais, amido di riso, amido di mais modificato, carminio d'indaco (E132), povidone, magnesio stearato.

LANOXIN 0,125mg Compresse, LANOXIN 0,250 mg Compresse:

lattosio, amido di mais, amido di riso, amido di mais modificato, magnesio stearato.

LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile:

alcol etilico, glicole propilenico, acido citrico, sodio fosfato bibasico, acqua per preparazioni iniettabili.

LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo:
sodio fosfato bibasico, acido citrico, **metile paraidrossibenzoato**, sciroppo di glucosio idrogenato, giallo chinolina (E 104), aroma di limetta, **alcool etilico**, glicole propilenico, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non vi sono dati disponibili.

6.3. Periodo di validità

Compresse e Soluzione iniettabile: 3 anni

Sciroppo: 18 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Sciroppo: tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione iniettabile: tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

LANOXIN 0,0625 mg Compresse:

Blister da 30 compresse da 0,0625 mg

LANOXIN 0,125 mg Compresse:

Blister da 30 compresse da 0,125 mg

LANOXIN 0,250 mg Compresse:

Blister da 30 compresse da 0,250 mg

LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile:

Scatola di 6 fiale da 2 ml

LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo

Flacone da 60 ml con chiusura a prova di bambino con annesso dosatore graduato.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

LANOXIN Sciroppo (0,05 mg/1ml) è fornito di un dosatore graduato che deve essere usato per misurare tutte le dosi.

Diluizione

LANOXIN Sciroppo non deve essere diluito.

Diluizione di LANOXIN Soluzione iniettabile

LANOXIN Soluzione iniettabile può essere somministrato non diluito o diluito con un volume di diluente pari, o superiore, a 4 volte il volume di LANOXIN. L'uso di un volume di diluente inferiore a 4 volte il volume di LANOXIN può comportare la precipitazione della digossina.

LANOXIN Soluzione iniettabile, 250 microgrammi per ml, quando diluito nel rapporto 1:250 (ad es. una fiala da 2 ml che contiene 500 microgrammi aggiunta a 500 ml di soluzione infusionale) è compatibile con le seguenti soluzioni infusionali e stabile fino a 48 ore a temperatura ambiente (20-25°C):

- Soluzione per infusione endovenosa di Cloruro di Sodio allo 0,9% peso/volume, B.P.;
- Soluzione per infusione endovenosa di Cloruro di Sodio (0,18% peso/volume) e Glucosio (4% peso/volume), B.P.;
- Soluzione per infusione endovenosa di Glucosio al 5% peso/volume, B.P.

La diluizione deve essere effettuata in condizioni di asepsi, oppure immediatamente prima dell'uso. La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LANOXIN 0,0625 mg Compresse:	A.I.C. 015724065
LANOXIN 0,125 mg Compresse:	A.I.C. 015724038
LANOXIN 0,250 mg Compresse:	A.I.C. 015724026
LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile:	A.I.C. 015724053
LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo:	A.I.C. 015724077

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

LANOXIN 0,0625 mg Compresse:	Aprile 1986 /
LANOXIN 0,125 mg Compresse:	Giugno 1981 /
LANOXIN 0,250 mg Compresse:	Novembre 1975 /
LANOXIN 0,5 mg/2 ml Soluzione iniettabile:	Ottobre 1959 /
LANOXIN 0,05 mg/ml Sciroppo:	Settembre 2003 /

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO