



Cardcor[®]
Comprimido 0,25mg

Cardcor[®]

digoxina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido 0,25mg

Embalagens contendo 20, 25, 30 e 100 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

digoxina0,25mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: álcool etílico, amido, estearato de magnésio, povidona, manitol, talco, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, crospovidona e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Insuficiência cardíaca

Cardcor[®] é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva quando o problema dominante é a disfunção sistólica. Nesse caso, o benefício terapêutico é maior nos pacientes com dilatação ventricular.

Cardcor[®] é indicada especificamente quando a insuficiência cardíaca é acompanhada de fibrilação atrial.

Arritmia supraventricular

Cardcor[®] também é indicada no tratamento de certas arritmias supraventriculares, particularmente fibrilação ou *flutter* atrial crônicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de classes funcionais I e II, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou de forma significativa (4,1%) no grupo tratado com digoxina em comparação ao grupo placebo (1,3%; $p < 0,05$).

DEC, GW. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. Med Clin N Am, 87: 313-317, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A digoxina aumenta a contratilidade do miocárdio por atividade direta. Esse efeito é proporcional à dose na faixa terapêutica mais baixa, e algum resultado é alcançado mesmo com doses muito baixas. O efeito ocorre até quando o miocárdio está normal, embora nesse caso não exista nenhum benefício fisiológico. A ação primária da digoxina é, especificamente, inibir a adenosina trifosfatase e, dessa maneira, inibir também a bomba de sódio e potássio. A alteração da distribuição iônica através da membrana celular resulta em aumento do afluxo dos íons de cálcio e, conseqüentemente, da disponibilidade de cálcio no momento do acoplamento excitação-contracção. A potência de digoxina pode, portanto, ser consideravelmente intensificada quando a concentração de potássio extracelular está baixa, ao passo que o efeito oposto é obtido na condição de hipercalemia.

A digoxina exerce o mesmo efeito de inibição do mecanismo de troca de sódio e potássio nas células do sistema nervoso autônomo, estimulando-as a exercer, por sua vez, atividade cardíaca indireta. O aumento dos impulsos vagais eferentes resultam na redução do tônus simpático e na diminuição da taxa de condução do impulso através dos átrios e do nódulo atrioventricular. Desse modo, o efeito benéfico principal de digoxina é a redução da frequência ventricular.

Mudanças indiretas da contratilidade cardíaca também resultam em mudanças da complacência venosa, induzidas pela alteração da atividade autonômica e por estimulação venosa direta. O efeito recíproco entre a atividade direta e a indireta governa a resposta circulatória total, que não é idêntica para todos os pacientes. Na presença de certas arritmias supraventriculares, a redução da condução atrioventricular mediada neurogenicamente é maior.

O grau de ativação neuro-hormonal que ocorre em pacientes com falência cardíaca associa-se à deterioração clínica e ao aumento do risco de morte. A digoxina reduz a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, independentemente de sua ação inotrópica, e influência de modo favorável a sobrevivência. Ainda não se esclareceu se esse resultado é alcançado através de efeitos diretos inibitórios simpáticos ou pela ressensibilização do mecanismo barorreflexo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, digoxina é absorvida no estômago e na parte superior do intestino delgado. A administração após as refeições retarda a taxa de absorção, mas geralmente sem alterar a quantidade total de digoxina absorvida. Entretanto, quando a refeição é rica em fibras, a absorção de digoxina pode ser menor.

Pela via oral, o início do efeito ocorre entre 0,5 e 2 horas, alcançando o máximo entre 2 e 6 horas. A biodisponibilidade de digoxina administrada por via oral, na forma de comprimido, é de aproximadamente 63%, enquanto a do elixir é de 75%.

Distribuição

A distribuição inicial de digoxina, do compartimento central aos compartimentos periféricos, requer geralmente de 6 a 8 horas. Em seguida, a diminuição da concentração plasmática de digoxina ocorre de forma mais gradual, dependente da eliminação do fármaco pelo corpo. O volume de distribuição é grande ($V_{dss} = 510L$ em voluntários sadios), e isso indica que digoxina se liga extensivamente aos tecidos corporais. As concentrações mais elevadas da droga encontram-se no coração, no fígado e nos rins. No coração, a média é 30 vezes superior à da circulação sistêmica. Embora a concentração no músculo esquelético seja muito menor, não pode ser ignorada, visto que ele representa 40% do peso total do corpo. Aproximadamente 25% de digoxina plasmática tem ligação com as proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Os principais metabólitos da digoxina são a di-hidrodigoxina e a digoxigenina.

Eliminação

A principal via de eliminação é a excreção renal da droga não modificada.

A digoxina é um substrato da glicoproteína P. Por se tratar de uma proteína de efluxo localizada na membrana apical dos enterócitos, a glicoproteína P pode limitar a absorção da digoxina. A glicoproteína P nos túbulos renais proximais parece ser um importante fator de eliminação renal da digoxina (ver a seção Interações Medicamentosas).

O *clearance* total de digoxina mostra-se diretamente relacionado à função renal e, dessa forma, a porcentagem de eliminação diária é uma função do *clearance* de creatinina, que, por sua vez, pode ser estimado pela creatinina sérica. Foram encontrados valores de *clearance* total de digoxina de 193 ± 25 mL/min e de *clearance* renal de 152 ± 24 mL/min em uma população de controle sadia.

Em um pequeno percentual de indivíduos, digoxina, administrada por via oral, se converte em produtos de redução cardioinativos (produtos de redução da digoxina, ou PRDs) através de colônias de bactérias do trato gastrointestinal. Nesses indivíduos, mais de 40% da dose pode ser excretada como PRDs na urina. O *clearance* renal encontrado dos dois metabólitos principais, a di-hidrodigoxina e a digoxigenina, foi de 79 ± 13 mL/min e de 100 ± 26 mL/min respectivamente. Na maioria dos casos, entretanto, a principal via de eliminação da digoxina é a excreção renal da droga inalterada.

A meia-vida de eliminação terminal da digoxina em pacientes com função renal normal é de 30 a 40 horas.

Considerando-se que há maior quantidade da droga ligada aos tecidos do que na circulação, digoxina não é removida de modo eficaz durante a circulação extracorpórea. Além disso, apenas cerca de 3% da dose de digoxina é removida do corpo durante 5 horas de hemodiálise.

Neonatos e crianças de até 10 anos de idade:

O *clearance* renal de digoxina é menor em recém-nascidos, e são necessários ajustes de dosagem. Isso é especialmente importante no caso de bebês prematuros, visto que o *clearance* renal reflete a maturidade da função renal. O *clearance* de digoxina é de $65,6 \pm 30$ mL/min/1,73 m² aos 3 meses, em comparação com somente 32 ± 7 mL/min/1,73 m² nos recém-nascidos de 1 semana de vida. No período imediatamente posterior ao nascimento, as crianças, de modo geral, necessitam de doses proporcionalmente maiores que as dos adultos, baseadas no peso e na área de superfície corporal.

Insuficiência renal

A meia-vida de eliminação terminal de digoxina prolonga-se em pacientes portadores de disfunção renal e, em pacientes anúricos, pode ser da ordem de 100 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicada nos seguintes casos:

- presença de bloqueio cardíaco completo intermitente ou bloqueio atrioventricular de segundo grau, especialmente se houver história de síndrome de *Stokes-Adams*;
- arritmias causadas por intoxicação por glicosídeos cardíacos;
- arritmias supraventriculares associadas a uma via atrioventricular acessória, como na síndrome de *Wolff-Parkinson-White*, a menos que as características eletrofisiológicas da via acessória tenham sido avaliadas. Se a via acessória for conhecida ou se houver suspeita de sua existência, e não houver histórico de arritmias supraventriculares anteriores, digoxina será contraindicada da mesma forma;
- taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular;

-cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, a menos que haja fibrilação atrial e insuficiência cardíaca concomitantes, mas, mesmo nesse caso, digoxina deve ser utilizada com cautela;

-pacientes com conhecida hipersensibilidade a digoxina ou a outros glicosídeos digitálicos.

Risco Categoria C durante a gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O médico deve considerar o uso de Cardcor[®] por mulheres grávidas apenas quando os benefícios clínicos esperados do tratamento da mãe superarem qualquer possível risco para o feto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A intoxicação por digoxina pode precipitar arritmias, algumas delas parecidas com as arritmias para as quais a droga é indicada. A taquicardia atrial com bloqueio atrioventricular variável, por exemplo, requer cuidado especial porque, clinicamente, o ritmo se parece com o da fibrilação atrial.

Muitos efeitos benéficos de digoxina sobre as arritmias resultam do grau de bloqueio da condução atrioventricular. Entretanto, se o bloqueio atrioventricular incompleto já existia, deve-se prever um efeito de rápida progressão. No bloqueio cardíaco completo, o ritmo de escape idioventricular deve ser suprimido.

Em alguns casos de distúrbio sinoatrial (como a síndrome do nódulo sinusal), digoxina pode causar ou exacerbar bradicardia sinusal ou provocar bloqueio sinoatrial.

A administração de digoxina no período imediatamente posterior ao infarto do miocárdio não é contraindicada. Contudo, o uso de drogas inotrópicas em alguns pacientes, nessas condições, pode resultar em aumento indesejável da demanda de oxigênio pelo miocárdio e isquemia. Além disso, alguns estudos retrospectivos de acompanhamento pós-evento sugerem que digoxina está associada ao aumento do risco de morte. Deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de arritmias em pacientes hipocalêmicos, após infarto do miocárdio, que estejam mais sujeitos à instabilidade hemodinâmica. É preciso levar em conta as limitações inerentes a essas situações no caso de cardioversão com corrente direta.

Deve-se evitar o tratamento com digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca associada à amiloidose cardíaca. Entretanto, se os tratamentos alternativos não forem apropriados, pode-se usar digoxina para controlar a frequência ventricular de pacientes com amiloidose cardíaca e fibrilação atrial.

Embora raramente, digoxina pode precipitar vasoconstrição; desse modo, deve-se evitar seu uso em pacientes com miocardite.

Pacientes com doença cardíaca causada por beribéri talvez não respondam de forma adequada a digoxina se a deficiência subjacente de tiamina não for tratada concomitantemente.

A digoxina não deverá ser usada na pericardite crônica, a menos que o objetivo seja o controle da frequência ventricular na fibrilação atrial ou a melhora da disfunção sistólica.

A digoxina aumenta a tolerância aos exercícios em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e ritmo sinusal normal. Isso pode ou não estar associado à melhora do perfil hemodinâmico. Entretanto, o benefício proporcionado por digoxina aos pacientes com arritmias supraventriculares é mais evidente em situações de repouso do que de exercício físico.

Demonstrou-se, em pacientes que recebem diuréticos e inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) ou somente diuréticos, que a suspensão de digoxina leva à piora do estado clínico. O uso de doses terapêuticas de digoxina pode prolongar o intervalo PR e causar depressão do segmento ST de acordo com eletrocardiograma.

A digoxina pode produzir mudanças falso-positivas de ST-T conforme eletrocardiograma durante testes de esforço. Esses efeitos eletrofisiológicos refletem um resultado esperado da droga e não indicam toxicidade.

Nos casos de administração de glicosídeos cardíacos nas duas semanas precedentes, as doses iniciais de digoxina devem ser reconsideradas (aconselha-se redução da dose).

Deve-se igualmente reconsiderar recomendações de dose para pacientes idosos ou que apresentam outras razões para um *clearance* renal reduzido de digoxina, como doença renal ou comprometimento da função renal secundário à doença cardiovascular. Nesse caso, é preciso avaliar a necessidade de redução tanto das doses iniciais quanto das doses de manutenção.

Os pacientes que recebem digoxina devem passar por avaliações periódicas de eletrólitos plasmáticos e função renal (concentração de creatinina plasmática); a frequência dessas avaliações dependerá do contexto clínico.

A determinação da concentração sérica de digoxina pode ser de grande ajuda na decisão de continuar ou não o tratamento com esse fármaco, mas outros glicosídeos e substâncias endógenas similares à digoxina podem apresentar reação cruzada nos testes (resultados falso-positivos). Nesse caso, talvez seja mais apropriado interromper o tratamento com digoxina e observar.

Os pacientes com doença respiratória grave podem apresentar aumento da sensibilidade do miocárdio aos glicosídeos digitálicos.

A hipocalcemia sensibiliza o miocárdio às ações dos glicosídeos cardíacos.

A hipóxia, a hipomagnesemia e a hipercalcemia acentuada aumentam a sensibilidade do miocárdio aos glicosídeos cardíacos.

A administração de digoxina a pacientes com doença da tireoide requer cuidado. As doses iniciais e de manutenção devem ser reduzidas quando houver hipotireoidismo. No hipertireoidismo há certa resistência a digoxina, e pode ser necessário um aumento de dose. Em caso de tireotoxicose, deve-se reduzir a dose da digoxina quando a disfunção tireoidiana estiver sob controle.

Os pacientes com síndrome de má absorção ou anastomoses gastrintestinais talvez necessitem de ajuste das doses de digoxina.

Cardioversão com corrente direta

O risco de arritmias perigosas devido à cardioversão com corrente direta aumenta grandemente na presença de intoxicação digitálica e proporcionalmente à carga utilizada nesse procedimento.

Na cardioversão com corrente direta eletiva de um paciente tratado com digoxina, esta droga deve ser suspensa 24 horas antes da realização do procedimento. Em casos de emergência, como nas paradas cardíacas, deve-se aplicar, na tentativa de cardioversão, a carga mínima eficaz.

A cardioversão com corrente direta é inadequada para o tratamento de arritmias supostamente ocasionadas por glicosídeos cardíacos.

Pacientes idosos:

Entre os idosos, há a tendência de ocorrência de distúrbios da função renal e de diminuição da massa corporal, o que influencia a farmacocinética da digoxina de tal forma que níveis altos desse fármaco no plasma podem rapidamente causar intoxicação. É possível evitar isso com a redução das doses usualmente administradas a adultos. Os níveis séricos de digoxina devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Como há relatos de distúrbios visuais e do sistema nervoso central em pacientes que recebem digoxina, deve-se ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de atividades perigosas.

Gravidez e lactação

O uso de digoxina na gravidez não é contraindicado, embora a dose adequada possa ser menos previsível nas gestantes do que em mulheres não grávidas, uma vez que algumas gestantes necessitam de dose mais alta. Como ocorre com todas as drogas, deve-se considerar o uso de digoxina apenas se os benefícios clínicos esperados do tratamento da mãe superarem qualquer possível risco para o feto.

Apesar da exposição pré-natal a preparações digitais, não se observou nenhum efeito adverso significativo no feto nem no neonato quando a concentração de digoxina plasmática materna se manteve dentro da faixa normal. Embora existam especulações sobre o fato de que o efeito direto de digoxina no miométrio pode resultar em parto prematuro e baixo peso do recém-nascido, a importância do papel da doença cardíaca preexistente não pode ser ignorada. A administração de digoxina à mãe tem sido adotada para tratar a taquicardia e a insuficiência cardíaca congestiva fetal.

Há relatos de reações adversas fetais no caso de mães que sofreram de intoxicação digital.

Embora digoxina seja excretada no leite materno, as quantidades são mínimas, e a amamentação não é contraindicada.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução

Não há dados disponíveis sobre a possibilidade de digoxina provocar efeitos teratogênicos, nem efeitos sobre a fertilidade humana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas de digoxina podem se manifestar por meio de efeitos sobre excreção renal, ligação tecidual, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição no organismo, capacidade de absorção intestinal e sensibilidade à droga. A melhor precaução é considerar a possibilidade de interação sempre que algum tratamento concomitante for sugerido. Havendo qualquer dúvida, recomenda-se a verificação da concentração plasmática de digoxina.

Em associação com drogas bloqueadoras de receptores beta-adrenérgicos, digoxina pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.

Os agentes que causam hipocalemia, ou deficiência de potássio intracelular, podem ocasionar aumento de sensibilidade a digoxina. Tais agentes incluem diuréticos e sais de lítio, corticosteroides e carbenoxolona.

Os pacientes que fazem uso de digoxina são mais suscetíveis aos efeitos do suxametônio (agravamento da hipercalemia).

O cálcio, sobretudo quando administrado rapidamente por via intravenosa, pode produzir sérias arritmias em pacientes digitalizados.

Os níveis séricos de digoxina podem aumentar devido à administração concomitante das seguintes drogas: amiodarona, flecainida, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrolídeos (como eritromicina e claritromicina), tetraciclina e possivelmente outros antibióticos, gentamicina, itraconazol, quinina, trimetoprima, alprazolam, indometacina, propantelina, nefazodona, atorvastatina, ciclosporina, epoprostenol (transitório) e carvedilol.

Os níveis séricos de digoxina podem reduzir-se pela administração concomitante das seguintes drogas: antiácidos, alguns laxantes formadores de massa, caolina-pectina, colestiramina, acarbose, sulfassalazina, neomicina, rifampicina, alguns citostáticos, fenitoína, metoclopramida, penicilamina, adrenalina, salbutamol e *Hypericum perforatum* (erva-de-são-joão).

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar o nível sérico de digoxina ou não causar nenhum efeito sobre ele. Verapamil, felodipino e tiapamil aumentam o nível sérico de digoxina. A nifedipina e o diltiazem podem aumentar o nível sérico de digoxina ou não causar nenhum efeito sobre ele. O isradipino não causa nenhuma alteração no nível sérico de digoxina. Inibidores da enzima conversora de angiotensina também podem aumentar ou não modificar os níveis de digoxina plasmática.

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

A digoxina é um substrato da glicoproteína P. Por isso, inibidores da glicoproteína P podem elevar as concentrações plasmáticas da digoxina através do aumento da absorção e/ou redução do *clearance* renal (ver, na seção Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento: Comprimido circular plano com vinco de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Uso exclusivamente oral

Posologia

A dose de Cardcor® deve ser ajustada individualmente, de acordo com idade, peso corporal e função renal. As doses sugeridas devem ser interpretadas somente como diretriz inicial.

Controle

A concentração sérica de digoxina deve ser expressa em nanogramas/mililitro (ng/mL) ou nanomols/litro (nmol/L). Para converter ng/mL em nmol/L, multiplicar ng/mL por 1,28. As concentrações séricas de digoxina podem ser determinadas por radioimunoensaio. Deve-se colher amostras de sangue a cada 6 horas ou mais após a última dose de digoxina.

Não há diretrizes rígidas sobre a faixa de concentração sérica mais eficaz. Várias análises *post hoc* de pacientes com insuficiência cardíaca do estudo *Digitalis Investigation Group* sugerem que a concentração sérica ideal pode ser de 0,5ng/mL (0,64nmol/L) a 1,0ng/mL (1,28nmol/L).

A toxicidade da digoxina está mais comumente associada a concentrações séricas da droga superiores a 2ng/mL. Entretanto, a intoxicação pode ocorrer com concentrações séricas menores. Quando é preciso decidir se as causas dos sintomas de determinado

paciente se devem ou não ao uso de digoxina, há fatores importantes a considerar, como o estado clínico, os níveis séricos de potássio e a função da tireoide (ver a seção Superdose).

Outros glicosídeos, inclusive metabólitos de digoxina, podem interferir nas análises disponíveis, e se deve sempre ter cuidado com valores que não pareçam corresponder ao estado clínico do paciente.

Adultos e crianças com mais de 10 anos

Dose de ataque rápido

Caso seja clinicamente apropriado, pode-se obter uma rápida digitalização de várias maneiras, como no exemplo a seguir: 750 a 1.500µg (0,75 a 1,5 mg) em dose única.

Quando houver menor urgência ou maior risco de toxicidade, como no caso de pacientes idosos, deve-se dividir a dose oral de ataque em intervalos de 6 horas, sendo a primeira dose aproximadamente a metade da dose total.

A resposta clínica deve ser avaliada antes da administração de cada dose adicional (ver a seção Advertências e Precauções).

Dose de ataque lento

Em alguns pacientes, como aqueles que apresentam insuficiência cardíaca moderada, a digitalização pode ser alcançada mais lentamente com doses diárias de 250 a 750µg (0,25 a 0,75mg), durante uma semana, seguidas da dose de manutenção apropriada. Deve haver resposta clínica em uma semana.

Nota: a escolha entre uma dose de ataque rápido ou lento depende do estado clínico do paciente e da urgência da condição.

Dose de manutenção

Nota: a fórmula apresentada a seguir, baseada no *clearance* de creatinina, não deve ser usada para crianças.

A dose de manutenção deve basear-se no percentual de reserva corporal máxima perdida a cada dia pela eliminação. A fórmula detalhada a seguir tem tido amplo uso clínico.

Dose de manutenção: reserva corporal máxima \times $\frac{\% \text{ de perda diária}}{100}$

Em que: Reserva corporal máxima = dose de ataque

Perda diária (%) = $14 + \text{clearance de creatinina (Ccr)}/5$

Ccr é o *clearance* de creatinina corrigido para 70kg de peso corporal ou 1,73m² de área de superfície corporal.

Se apenas as concentrações de creatinina sérica (Scr) estão disponíveis, o Ccr (corrigido para o peso corporal de 70kg) pode ser estimado para os homens como:

$Ccr = (140 - \text{idade}) / [\text{Scr (em mg/100mL)}]$

Nota: quando os valores de creatinina sérica são obtidos em µmol/L, podem ser convertidos para mg/100mL (mg%) como segue:

$\text{Scr (mg/100 mL)} = [\text{Scr (µmol/L)} \times 113,12]/10.000 = \text{Scr (µmol/L)}/88,4$

Em que:

113,12 é o peso molecular da creatinina.

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

Na prática, isso significa que a maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca tomará doses de manutenção diárias de 125 a 250µg (0,125 a 0,25mg) de digoxina; entretanto, para aqueles que demonstrarem aumento da sensibilidade aos eventos adversos dessa droga, uma dose diária de 62,5µg (0,0625mg), ou menor, pode ser suficiente. Por outro lado, alguns pacientes talvez precisem de uma dose maior.

Pacientes idosos:

Entre os idosos, há a tendência de ocorrência de distúrbios da função renal e de diminuição da massa corporal, o que influencia a farmacocinética da digoxina de tal forma que níveis altos desse fármaco no plasma podem rapidamente causar intoxicação. É possível evitar isso com a redução das doses usualmente administradas a adultos. Os níveis séricos de digoxina devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, as reações adversas causadas pelo uso de digoxina são dependentes da dose e ocorrem devido à administração de dosagens maiores que o necessário para alcançar efeito terapêutico. Portanto, as reações adversas serão menos comuns se a dose de digoxina estiver dentro da faixa ou da concentração plasmática terapêutica recomendada e quando houver atenção adequada a outras condições clínicas e a medicações concomitantes.

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência e são definidas como:

Reações muito comuns	$\geq 1/10$
Reações comuns	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Reações incomuns	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Reações raras	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Reações muito raras	$< 1/10.000$

Os eventos muito comuns, comuns e incomuns são geralmente determinados com base em estudos clínicos. A incidência ocorrida no grupo placebo é levada em conta. As reações adversas identificadas através da farmacovigilância pós-comercialização são consideradas raras ou muito raras (incluindo-se relatos isolados).

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): transtornos do SNC, vertigem, distúrbios visuais (visão turva ou amarelada), arritmia, transtornos de condução, bigeminismo, trigeminismo, prolongamento do intervalo PR, bradicardia sinusal, náusea, vômito, diarreia, *rash* cutâneo urticariforme ou escarlatiniforme (que pode ser acompanhado de eosinofilia pronunciada).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): depressão.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): trombocitopenia, anorexia, psicose, apatia, confusão, dor de cabeça, taquiarritmia supraventricular, taquicardia atrial (com ou sem bloqueio), taquicardia juncional (nodal), arritmia ventricular, contração ventricular prematura, depressão do segmento ST, isquemia intestinal, necrose intestinal, ginecomastia (que pode ocorrer em tratamentos de longa duração), fadiga, fraqueza, mal-estar.

Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdosagem são geralmente similares aos descritos na seção Reações Adversas, mas podem tornar-se mais frequentes e mais graves.

Os sinais e sintomas relacionados à intoxicação por digoxina tornam-se mais frequentes com níveis acima de 2,0ng/mL (2,56nmol/L). Entretanto, para identificar os sintomas relacionados à digoxina, há fatores importantes a considerar, tais como o estado clínico, os níveis de eletrólitos séricos e a função da tireoide (ver, na seção Posologia e Modo de Usar, o item Posologia).

Adultos:

Em adultos sem cardiopatia, a observação clínica sugere que uma dose de 10mg a 15mg de digoxina resulta na morte da metade dos pacientes. Em um adulto não cardiopata, a ingestão de mais de 25mg de digoxina resultará em morte ou toxicidade progressiva, sensível somente ao tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos de digoxina (DIGIBIND®).

Manifestações Cardíacas

As manifestações cardíacas são os sinais mais frequentes e graves de intoxicações agudas e crônicas. O pico dos efeitos cardiológicos geralmente ocorre de 3 a 6 horas após a superdosagem e pode persistir por 24 horas ou mais. A intoxicação por digoxina pode resultar em qualquer tipo de arritmia. É comum a ocorrência de diversos transtornos do ritmo cardíaco no mesmo paciente (como taquicardia atrial paroxística com bloqueio atrioventricular variável, aceleração do ritmo juncional, fibrilação atrial lenta, com variação muito discreta da frequência ventricular, e taquicardia ventricular bidirecional).

As contrações ventriculares prematuras são a forma de arritmia mais frequente e precoce. O bigeminismo e o trigeminismo também ocorrem com frequência.

A bradicardia sinusal e outras bradicardias são muito comuns.

Bloqueios cardíacos de primeiro, segundo e terceiro grau e dissociação AV são também comuns.

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

A taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

A parada cardíaca proveniente de assistolia ou fibrilação ventricular causadas pela toxicidade da digoxina é geralmente fatal.

A superdosagem aguda pode resultar em hipercalemia (de moderada a pronunciada) devido à inibição da bomba de sódio e potássio. A hipocalcemia pode contribuir com a toxicidade.

Manifestações não cardíacas

Os sintomas gastrintestinais são muito comuns na intoxicação aguda ou crônica e precedem as manifestações cardíacas em cerca da metade dos pacientes, segundo a maior parte dos relatos existentes na literatura. Há também relatos de anorexia, náusea e vômito, com incidência de até 80%. Esses sintomas geralmente se apresentam logo no início das manifestações de superdosagem.

Reações neurológicas e visuais ocorrem na intoxicação aguda ou crônica. Vertigens e vários transtornos do sistema nervoso central, assim como fadiga e mal-estar, são muito comuns. O distúrbio visual mais frequente é uma aberração do “colorido” da visão (predominância de verde-amarelo). Esses sintomas neurológicos e visuais persistem mesmo após a resolução de outros sinais de toxicidade.

Crianças:

Em crianças de 1 a 3 anos de idade sem cardiopatia, a observação clínica sugere que uma dose de 6 a 10mg de digoxina resulta na morte da metade dos pacientes. Em uma criança de 1 a 3 anos sem doenças cardíacas, a ingestão de mais de 10mg de digoxina será invariavelmente fatal caso não se administre tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos de digoxina (DIGIBIND®).

A maioria das manifestações de intoxicação em crianças ocorre durante ou logo após a administração da dose de ataque de digoxina.

Manifestações Cardíacas

As mesmas arritmias, ou combinação de arritmias, que ocorrem em adultos podem manifestar-se em crianças. A taquicardia sinusal, a taquicardia supraventricular e a fibrilação atrial rápida ocorrem menos frequentemente na população pediátrica.

Os pacientes pediátricos são mais predispostos a apresentar transtornos da condução AV, ou bradicardia sinusal.

A ectopia ventricular é menos comum, entretanto, em casos de superdosagem, há relatos de ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Nos neonatos, a bradicardia sinusal, o bloqueio sinusal e/ou o prolongamento do intervalo PR são, frequentemente, sinais de intoxicação. A bradicardia sinusal é comum em bebês e crianças. Nas crianças maiores, o bloqueio AV é o transtorno de condução mais comum.

Qualquer arritmia ou alteração da condução cardíaca que se desenvolva em uma criança medicada com digoxina deve ser considerada uma consequência do uso desse medicamento até que se prove o contrário.

Manifestações não cardíacas

Como se observou em adultos, as manifestações não cardiológicas mais frequentes em crianças são as gastrintestinais, as visuais e as do SNC. Entretanto, náusea e vômito não são comuns em bebês e crianças menores.

Além dos efeitos indesejáveis observados com dosagens recomendadas, relataram-se outros eventos devidos à superdosagem, tais como perda de peso em pacientes mais idosos e transtornos do crescimento em crianças, dor abdominal em virtude de isquemia arterial mesentérica, sonolência e distúrbios de comportamento, inclusive manifestações psicóticas.

Tratamento

Após ingestão recente, como envenenamento acidental ou deliberado, a sobrecarga disponível para absorção pode ser reduzida por lavagem gástrica.

Os pacientes que ingerirem grandes quantidades de digitálicos devem receber altas doses de carvão ativado para prevenir a absorção e a ligação de digoxina aos intestinos durante a recirculação enteroentérica.

Os casos de hipocalemia devem ser corrigidos com suplementos de potássio, por via oral ou intravenosa, conforme a urgência da situação. Após a ingestão de grandes quantidades de digoxina, pode ocorrer hipercalemia devido à liberação de potássio a partir do músculo esquelético. O nível sérico de potássio deve ser medido antes da administração de potássio na superdosagem por digoxina.

A bradiarritmia pode responder à atropina, mas talvez seja necessário o uso de marca-passo cardíaco temporário. As arritmias ventriculares podem responder à lidocaína e à fenitoína.

A diálise não é particularmente eficaz na remoção da digoxina corporal em casos de intoxicação que ameacem a vida.

DIGIBIND®, tratamento específico para intoxicação por digoxina, é muito efetivo. A administração intravenosa de anticorpos (fração Fab) específicos de digoxina resulta em reversão rápida das complicações associadas ao envenenamento grave por digoxina, digitoxina e glicosídeos relacionados. Para obter maiores detalhes, consultar a literatura sobre DIGIBIND®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0665

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO



TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2016	1350796/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/03/2016	1350796/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	11/03/2016	Identificação do Medicamento	VPS	-0,25 mg com ct bl al plas inc x 20. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 25. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 30. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
11/03/2016	1350702/16-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	11/03/2016	1350702/16-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	11/03/2016	Versão inicial	VPS	-0,25 mg com ct bl al plas inc x 20. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 25. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 30. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).
31/07/2018	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2018	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/07/2018	5. Advertências e precauções	VPS	-0,25 mg com ct bl al plas inc x 20. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 25. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 30. -0,25 mg com ct bl al plas inc x 100 (emb hosp).

