

digoxina

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimido

0,25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

digoxina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787/99

APRESENTAÇÕES

A digoxina 0,25 mg é apresentada em embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de digoxina contém:

digoxina 0,25 mg

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

(amido, manitol, povidona, estearato de magnésio, talco e amidoglicolato de sódio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Insuficiência cardíaca

A digoxina 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.

A digoxina é indicada especificamente onde a insuficiência cardíaca é acompanhada de fibrilação atrial.

Arritmia supraventricular

A digoxina 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 classe funcional I e II, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou de forma significativa em 4,1% no grupo tratado com digoxina quando comparado a 1,3% no grupo placebo ($p < 0,05$).

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. Este efeito é proporcional à dose na faixa terapêutica mais baixa, e algum efeito é alcançado mesmo com doses muito baixas. O efeito ocorre até com o miocárdio normal, embora neste caso não exista nenhum benefício fisiológico. A ação primária da digoxina é, especificamente, inibir a adenosina trifosfatase, e desta maneira, inibir a bomba sódio/potássio. A distribuição iônica alterada através da membrana celular resulta em um aumento do fluxo dos íons cálcio e, conseqüentemente, em um aumento na disponibilidade de cálcio no momento do acoplamento excitação-contração. A potência da digoxina pode, portanto, ser consideravelmente intensificada quando a concentração de potássio extracelular é 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 exercerem atividade cardíaca indireta. Aumentos nos impulsos vagais eferentes resultam na redução da taxa de condução do impulso através dos átrios e do nódulo atrioventricular. Deste modo, o efeito benéfico principal da digoxina é a redução da frequência ventricular.

Mudanças indiretas na contratilidade cardíaca também resultam em mudanças na complacência venosa, induzidas pela atividade autonômica alterada e por estimulação venosa direta. O efeito recíproco entre as atividades direta e 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 é associado à deterioração clínica e risco aumentado de morte. A digoxina reduz a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, independentemente de sua ação inotrópica, e influencia favoravelmente a sobrevida. Ainda não foi esclarecido se este 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. Quando a digoxina é administrada após as refeições a taxa de absorção é retardada, mas a quantidade total de digoxina absorvida geralmente não é alterada. Entretanto, quando a refeição é rica em fibras, a quantidade absorvida de digoxina pode ser menor.

Pela via oral, o início do efeito ocorre em 0,5 a 2 horas, alcançando o máximo em 2 a 6 horas. A biodisponibilidade da digoxina administrada por via oral, sob a forma de comprimido é de, aproximadamente, 63%.

Distribuição

A distribuição inicial de digoxina do compartimento central para os compartimentos periféricos geralmente leva de 6 a 8 horas. A seguir, a diminuição na concentração plasmática de digoxina ocorre de forma mais gradual, a qual é dependente da eliminação da digoxina pelo corpo. O volume de distribuição é grande ($V_{dss} = 510$ L em voluntários sadios) indicando que a digoxina se liga extensivamente aos tecidos corporais. As concentrações mais elevadas de digoxina são encontradas no coração, fígado e rim. No coração, a média é 30 vezes superior à da circulação sistêmica.

Embora a concentração no músculo esquelético seja muito menor, esta não pode ser ignorada visto que o músculo esquelético representa 40 % do peso total do corpo. Aproximadamente 25% da digoxina plasmática encontra-se ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

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

Eliminação

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

A digoxina é um substrato para a glicoproteína-P. Por ser 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 na eliminação renal de digoxina (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O *clearance* total da digoxina tem se mostrado estar diretamente relacionado à função renal e, desta forma, a porcentagem de eliminação diária é uma função do *clearance* de creatinina, o qual, por sua vez, pode ser estimado pela creatinina sérica. Foram encontrados valores de 193 ± 25 mL/min e 152 ± 24 mL/min para os *clearance* total e renal da digoxina, respectivamente, em uma população controle saudável.

Em um pequeno percentual de indivíduos, a digoxina administrada por via oral é convertida em produtos de redução cardio-inativos (produtos de redução da digoxina ou PRDs), através de colônias de bactérias do trato gastrointestinal.

Nestes indivíduos, mais de 40% da dose pode ser excretada como PRDs na urina. O *clearance* renal encontrado para os dois metabólitos principais, di-hidrodigoxina e digoxigenina foi de 79 ± 13 mL/min e 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 que há uma maior quantidade da droga ligada aos tecidos do que na circulação, a digoxina não é removida do corpo de modo eficaz durante circulação extracorpórea. Além disto, apenas cerca de 3% da dose de digoxina é removida do corpo durante 5 horas de hemodiálise.

Neonatos e crianças acima de 10 anos de idade

O *clearance* renal da digoxina é menor em recém-nascidos, sendo necessário ajustes de dosagem. Isto é especialmente importante em bebês prematuros, visto que o *clearance* renal reflete a maturidade da função renal. O *clearance* da digoxina é

de $65,6 \pm 30$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$, aos 3 meses, comparado com somente 32 ± 7 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, para recém-nascidos com uma semana de vida. No período logo após o nascimento, crianças geralmente necessitam de doses proporcionalmente maiores do que os adultos, com base no peso corporal e na área de superfície corporal.

Insuficiência renal

A meia-vida de eliminação terminal da digoxina é maior em pacientes portadores de disfunção renal e em pacientes anúricos, a meia-vida de eliminação terminal pode estar na ordem de 100 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A digoxina 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, a 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 neste caso, digoxina deve ser utilizada com cautela;
- pacientes com conhecida hipersensibilidade à digoxina ou a outros glicosídeos digitálicos.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A intoxicação pela digoxina pode precipitar arritmias, sendo que algumas delas podem ser parecidas com as arritmias para as quais a droga é indicada. Por exemplo, a taquicardia atrial com bloqueio atrioventricular variável requer cuidado especial, porque, clinicamente, o ritmo parece-se com fibrilação atrial.

Muitos efeitos benéficos da digoxina em arritmias resultam do grau de bloqueio na condução atrioventricular. Entretanto, se o bloqueio atrioventricular incompleto já existia, o efeito de rápida progressão no bloqueio deve ser previsto. No bloqueio cardíaco completo, o ritmo de escape idioventricular deve ser suprimido.

Em alguns casos de distúrbio sinoatrial (por exemplo, “Síndrome do nódulo sinusal doente”), digoxina pode causar ou exacerbar bradicardia sinusal ou causar bloqueio sinoatrial.

A administração de digoxina no período imediatamente após infarto do miocárdio não é contraindicada. Contudo, o uso de drogas inotrópicas em alguns pacientes nestas condições pode resultar em um aumento indesejável na demanda de oxigênio pelo miocárdio e isquemia. Além disso, alguns estudos retrospectivos de acompanhamento pós-evento sugerem que a digoxina está associada ao aumento do risco de morte. A possibilidade do aparecimento de arritmias em pacientes hipocalêmicos após infarto do miocárdio e que estão mais sujeitos à instabilidade hemodinâmica deve ser considerada.

Limitações inerentes a essas situações precisam ser levadas em conta no caso de cardioversão com corrente direta.

O tratamento com digoxina deve ser evitado em pacientes com insuficiência cardíaca associada à amiloidose cardíaca.

Entretanto, se tratamentos alternativos não forem apropriados, a digoxina pode ser usada para controlar a frequência ventricular em pacientes com amiloidose cardíaca e fibrilação atrial.

A digoxina pode raramente precipitar vasoconstrição e, deste modo, deve ser evitada em pacientes com miocardite.

Pacientes com doença cardíaca por *Beri-Beri* podem não responder adequadamente à digoxina se a deficiência de tiamina subjacente não for concomitantemente tratada.

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

A digoxina melhora a tolerância aos exercícios em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e ritmo sinusal normal. Isto pode ou não estar associado a uma melhora do perfil hemodinâmico. Entretanto, o benefício da digoxina em pacientes com arritmias supraventriculares é mais evidente em repouso, menos com exercício.

Em pacientes que estejam recebendo diuréticos e inibidores da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), ou somente diuréticos, foi demonstrado que a suspensão da 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 no eletrocardiograma.

A digoxina pode produzir mudanças ST-T falso-positivas no eletrocardiograma durante teste de esforço. Estes efeitos eletrofisiológicos refletem um efeito esperado da droga, não sendo indicativos de toxicidade.

Nos casos em que tenham sido administrados glicosídeos cardíacos nas 2 semanas precedentes, as doses iniciais de digoxina devem ser reconsideradas (aconselha-se uma redução da dose).

As recomendações de doses devem ser igualmente reconsideradas em pacientes idosos ou naqueles que apresentam outras razões para um *clearance* renal reduzido para digoxina, como por exemplo, na doença renal ou comprometimento da função renal, secundário à doença cardiovascular. Nesses casos, uma redução tanto nas doses iniciais como nas de manutenção devem ser consideradas.

Pacientes que recebem digoxina devem ter eletrólitos plasmáticos e função renal (concentração de creatinina plasmática) periodicamente avaliados; a frequência destas avaliações dependerá do contexto clínico.

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

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

A hipocalcemia sensibiliza o miocárdio para as ações dos glicosídeos cardíacos.

Hipóxia, hipomagnesemia e hipercalcemia acentuada aumentam a sensibilidade do miocárdio a glicosídeos cardíacos.

A administração de digoxina a pacientes com doença da tireoide requer cuidado. As doses iniciais e de manutenção de digoxina devem ser reduzidas quando houver hipotireoidismo. No hipertireoidismo há certa resistência à digoxina e pode ser necessário um aumento da dose. No 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 podem necessitar de ajuste das doses de digoxina.

Cardioversão com corrente direta

O risco de provocar arritmias perigosas com a cardioversão com corrente direta está bastante aumentado na presença de intoxicação digitálica e o risco aumenta proporcionalmente com a carga utilizada na cardioversão.

Na cardioversão com corrente direta eletiva de um paciente que esteja tomando digoxina, a droga deve ser suspensa 24 horas antes que a cardioversão seja realizada. Em casos de emergência, como nas paradas cardíacas, ao tentar a cardioversão deve-se aplicar a carga mínima eficaz.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Como distúrbios visuais e do sistema nervoso central foram descritos em pacientes recebendo digoxina, pacientes devem ter cuidado ao dirigir, operar máquinas ou participar de atividades perigosas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e lactação

Fertilidade: não há dados disponíveis sobre a possibilidade da digoxina apresentar efeitos teratogênicos e efeitos sobre a fertilidade humana.

Gravidez: 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, sendo que algumas necessitam de uma dose mais alta de digoxina nesta condição. Como ocorre com todas as drogas, o uso deve ser considerado apenas quando os benefícios clínicos esperados com o tratamento para a mãe superarem qualquer possível risco ao feto em desenvolvimento.

Apesar da exposição pré-natal à preparações digitais, nenhum efeito adverso significativo foi observado no feto ou neonato quando a concentração de digoxina plasmática materna foi mantida dentro da faixa normal. Apesar de existirem especulações sobre o efeito direto da digoxina no miométrio poder resultar em parto prematuro e recém-nascidos de baixo peso, um papel importante da doença cardíaca preexistente não pode ser excluído para este tipo de evento. A digoxina administrada à mãe tem sido usada para tratar taquicardia e insuficiência cardíaca congestiva fetais.

Reações adversas fetais foram relatadas em mães com intoxicação digital.

Lactação: apesar da digoxina ser 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 usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Pacientes idosos

Em idosos, a tendência para ocorrência de distúrbios de função renal e para um maior número de indivíduos com pouca massa corporal influencia a farmacocinética da digoxina, de tal forma que níveis altos de digoxina no plasma podem causar intoxicação rapidamente, o que pode ser evitado com a redução das doses usualmente administradas em adultos. Os níveis de digoxina séricos devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas com digoxina podem surgir a partir de efeitos sobre a excreção renal, ligação aos tecidos, 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.

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

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

Pacientes que fazem uso da digoxina são mais suscetíveis aos efeitos do suxametônio – (piora da hipercalemia).

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

Os níveis séricos da digoxina podem ser AUMENTADOS pela administração concomitante das seguintes drogas: amiodarona, flecainida, prazosina, propafenona, quinidina, espironolactona, antibióticos macrolídeos (p.ex.: 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 da digoxina podem ser reduzidos pela administração concomitante das seguintes drogas: antiácidos, alguns laxantes formadores de massa, colestiramina, acarbose, sulfasalazina, 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 da digoxina ou não apresentarem qualquer efeito sobre o mesmo. O verapamil, felodipina e tiapamil aumentam o nível sérico da digoxina. A nifedipina e o diltiazem podem aumentar o nível sérico da digoxina ou não apresentarem qualquer efeito sobre o mesmo. A isradipina não causa qualquer alteração no nível sérico da 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 da digoxina no estado de equilíbrio.

A digoxina é um substrato da glicoproteína-P. Sendo assim, inibidores da glicoproteína-P podem aumentar as concentrações plasmáticas de digoxina através do aumento da absorção e/ou redução do *clearance* renal (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o prazo de validade de DIGOXINA é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide embalagem.

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

Características físicas e organolépticas do produto: Comprimido circular, plano, branco e sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Controle

A concentração sérica de digoxina deve ser expressa em nanogramas/mL (ng/mL) ou nanomoles/litro (nM/l). Para converter ng/mL para nM/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 quanto à 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 ótima pode ser de 0,5 ng/mL (0,64 nanomol/l) a 1,0 ng/mL (1,28 nanomol/l).

A toxicidade da digoxina está mais comumente associada à concentrações séricas da droga acima de 2 ng/mL. Entretanto, a intoxicação pode ocorrer com concentrações séricas menores. Ao decidir se os sintomas de um determinado paciente são causados por digoxina, são fatores importantes a serem considerados: o estado clínico, os níveis séricos de potássio e a função da tireoide (ver Superdosagem).

Outros glicosídeos, incluindo metabólitos da digoxina, podem interferir com as análises disponíveis e deve-se 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 rápida

Caso seja clinicamente apropriado, uma rápida digitalização pode ser obtida de várias maneiras, como a seguir:

750 a 1500 µg (0,75 a 1,5 mg) como dose única.

Onde houver menor urgência, ou maior risco de intoxicação. Ex. em idosos, dose oral de ataque deve ser administrada dividindo as doses em 6 horas separadamente, com aproximadamente metade da dose total sendo administrada na primeira dose.

A resposta clínica deve ser avaliada antes de administrar cada dose adicional (Veja em Advertências).

Dose de ataque lenta

Em alguns pacientes, por exemplo aqueles com insuficiência cardíaca moderada, a digitalização pode ser alcançada mais lentamente com doses de 250 a 750 µg (0,25 a 0,75 mg) diariamente por 1 semana, seguidas da dose de manutenção apropriada. Uma resposta clínica deve ser observada dentro de 1 semana.

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

Dose de Manutenção

Nota: a fórmula a seguir não deve ser usada para *clearance* de creatinina em crianças.

A dose de manutenção deve ser baseada no percentual de reserva corporal máxima perdida a cada dia pela eliminação.

A seguinte fórmula tem tido um amplo uso clínico:

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

Em que: Reserva corporal máxima = dose de ataque

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

C_{cr} é o clearance de creatinina corrigido para 70 kg de peso corporal ou 1,73m² de área de superfície corporal.

Se apenas as concentrações de creatinina sérica (Scr) estão disponíveis, o C_{cr} (corrigido para um peso corporal de 70 kg) pode ser estimado para o homem como:

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

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

$$\text{S}_{\text{cr}} (\text{mg/100mL}) = [\text{S}_{\text{cr}} (\mu\text{mol/l}) \times 113,12] / 10.000 = \text{S}_{\text{cr}} (\mu\text{mol/l}) / 88,4$$

Em que:

113,12 é o peso molecular da creatinina.

Para mulheres este resultado deve ser multiplicado por 0,85.

Na prática, isto significa que a maior parte dos pacientes com insuficiência cardíaca tomará doses de manutenção diárias entre 125 e 250 µg (0,125 – 0,25 mg) de digoxina; entretanto, naqueles que demonstrarem aumento da sensibilidade aos eventos adversos da digoxina, uma dose diária de 62,5 µg (0,0625 mg) ou menor pode ser suficiente. Por outro lado, alguns pacientes podem precisar de uma dose maior.

Neonatos e crianças menores de 10 anos:

Caso glicosídeos cardíacos tenham sido administrados em até 2 semanas antes do início da terapia com digoxina, pode ser antecipado que a dose de ataque ótima de digoxina será inferior à recomendada. Em recém-nascidos, particularmente em crianças prematuras, o *clearance* renal de digoxina é menor e reduções na dose devem ser consideradas, além daquelas recomendadas.

Por outro lado, no período imediato após o nascimento, o bebê geralmente requer doses proporcionalmente mais altas que as calculadas para adultos, com base na área de superfície corporal, como indicado na tabela abaixo. Crianças maiores de 10 anos requerem doses de adultos proporcionais ao peso corporal.

Dose de ataque oral

Deve ser administrada de acordo com a seguinte tabela:

Neonatos prematuros < 1,5 kg	25 µg/kg em 24 horas
Neonatos prematuros 1,5 kg a 2,5 kg	30 µg/kg em 24 horas
Neonatos termos até 2 anos	45 µg/kg em 24 horas
2 a 5 anos	35 µg/kg em 24 horas
5 a 10 anos	25 µg/kg em 24 horas

A dose de ataque deve ser administrada em doses divididas, com aproximadamente metade da dose total administrada na primeira tomada e depois em frações da dose total em intervalos de 4 a 8 horas, avaliando-se a resposta clínica antes da administração de cada dose adicional.

Dose de Manutenção

A dose de manutenção deve ser administrada de acordo com a tabela abaixo:

Neonatos prematuros	Dose diária = 20% da dose de ataque de 24 horas
Neonatos termos e crianças até 10 anos	Dose diária = 25% da dose de ataque de 24 horas

Estes esquemas de dosagem são indicados por diretrizes e devem sofrer criteriosa avaliação clínica e a monitoração dos níveis séricos de digoxina deve ser utilizadas como base para ajustes na dosagem neste grupo de pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Em idosos, a tendência para ocorrência de distúrbios de função renal e para um maior número de indivíduos com pouca massa corporal influencia a farmacocinética da digoxina, de tal forma que níveis altos de digoxina no plasma podem causar intoxicação rapidamente, o que pode ser evitado com a redução das doses usualmente administradas em adultos. Os níveis de digoxina séricos devem ser checados regularmente para evitar hipocalcemia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, as reações adversas da digoxina são dose-dependentes, e ocorrem em doses maiores que as necessárias para alcançar o efeito terapêutico. Portanto, reações adversas são menos comuns se a dose da digoxina usada estiver dentro da faixa ou concentração plasmática terapêutica recomendada, e quando há atenção adequada as outras condições clínicas e medicações concomitantes.

As reações adversas são listadas abaixo por classe do sistema orgânico e frequência. As frequências são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$) incluindo relatos isolados.

Eventos muito comuns, comuns e incomuns são geralmente determinados a partir de estudos clínicos. A incidência no grupo placebo é levada em conta. Reações adversas identificadas através da farmacovigilância pós-comercialização, são consideradas como raras ou muito raras (incluindo relatos isolados).

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Muito raro: trombocitopenia.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Muito raro: anorexia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: depressão.

Muito raros: psicose, apatia, confusão.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: transtornos do SNC, vertigem.

Muito raro: dor de cabeça.

Distúrbios oculares

Comum: distúrbios visuais (visão turva ou amarelada).

Distúrbios cardíacos

Comuns: arritmia, transtornos de condução, bigeminismo, trigeminismo, prolongamento do intervalo PR, bradicardia sinusal.

Muito raros: taquiarritmia supraventricular, taquicardia atrial (com ou sem bloqueio), taquicardia juncional (nodal), arritmia ventricular, contração ventricular prematura, depressão do segmento ST.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, diarreia.

Muito raros: isquemia intestinal, necrose intestinal.

Distúrbios da pele

Comuns: rash cutâneo urticariforme ou escarlatiniforme pode ser acompanhado de eosinofilia pronunciada.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Muito raro: ginecomastia pode ocorrer em tratamentos de longa duração.

Distúrbios gerais

Muito raros: fadiga, fraqueza, mal-estar.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdosagem são geralmente similares àqueles descritos no item 9. REAÇÕES ADVERSAS, podendo ser mais frequentes e mais graves.

Sinais e sintomas relacionados à intoxicação pela digoxina se tornam mais frequentes com níveis acima de 2,0 ng/mL (2,56 nmol/l). Entretanto, para decidir sobre quais sintomas estão relacionados à digoxina, fatores importantes a serem considerados são o estado clínico, os níveis de eletrólitos séricos e a função da tireoide (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Adultos

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

Manifestações Cardíacas

Manifestações cardíacas são os sinais mais frequentes e graves de intoxicações aguda e crônica. O pico de efeitos cardiológicos geralmente ocorre 3 a 6 horas após a superdosagem e pode persistir pelas próximas 24h ou mais. A intoxicação pela digoxina pode resultar em qualquer tipo de arritmia. Diversos transtornos no ritmo cardíaco em um mesmo paciente são comuns (ex.: 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.

Contrações ventriculares prematuras são a arritmia mais frequente e precoce. Bigeminismo e trigeminismo também ocorrem frequentemente.

Bradicardia sinusal e outras bradicardias são muito comuns.

Bloqueio cardíaco de primeiro, segundo e terceiro grau e dissociação AV são também comuns.

Toxicidade precoce pode se manifestar apenas por prolongamento do intervalo PR.

Taquicardia ventricular também pode ser uma manifestação de toxicidade.

Fibrilação ventricular ou assistolia levando à parada cardíaca por intoxicação pela digoxina são geralmente fatais.

Uma superdosagem aguda pode resultar em hipercalemia moderada a pronunciada devido à inibição da bomba de sódio-potássio.

Hipocalemia pode contribuir para a toxicidade.

Manifestações Não-cardíacas

Sintomas gastrointestinais são muito comuns na intoxicação aguda ou crônica. Os sintomas precedem as manifestações cardíacas em aproximadamente metade dos pacientes na maioria dos relatos da literatura. Anorexia, náusea e vômitos têm sido relatados com uma incidência de até 80%. Esses sintomas geralmente se apresentam logo no início de uma superdosagem.

Manifestações neurológicas e visuais ocorrem na intoxicação aguda ou crônica. Vertigem e vários transtornos do sistema nervoso central, fadiga e mal-estar são muito comuns. O distúrbio visual mais frequente é uma aberração no “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 6-10 mg de digoxina resulta em morte da metade dos pacientes. Em uma criança de 1 a 3 anos sem doenças cardíacas, a ingestão de mais de 10 mg de digoxina será invariavelmente fatal, caso não seja administrado tratamento com anticorpos (fração Fab) específicos para digoxina (DIGIBIND®).

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

Manifestações cardíacas

As mesmas arritmias ou combinação de arritmias que ocorrem em adultos podem ocorrer em crianças. Taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial rápida são vistas menos frequentemente na população pediátrica.

Pacientes pediátricos são mais predispostos a apresentar transtornos da condução AV ou uma bradicardia sinusal.

A ectopia ventricular é menos comum, entretanto na superdosagem, foram relatadas ectopia ventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Em neonatos, bradicardia sinusal ou bloqueio sinusal e/ou prolongamento do intervalo PR frequentemente são sinais de intoxicação. A bradicardia sinusal é comum em bebês e crianças. Em 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 como causada pela digoxina, até que se prove o contrário.

Manifestações Não-cardíacas

Como observado em adultos, manifestações não cardiológicas frequentes são gastrintestinais, do SNC e visuais. Entretanto, náusea e vômitos não são frequentes em bebês e crianças menores.

Além de efeitos indesejáveis observados em dosagens recomendadas, 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, incluindo manifestações psicóticas, foram relatados na superdosagem.

Tratamento

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

Pacientes com ingestão de grandes quantidades de digitálicos devem receber altas doses de carvão ativado, a fim de prevenir a absorção e a ligação da digoxina ao intestino durante a recirculação enteroentérica.

Caso ocorra hipocalcemia, esta deve ser corrigida com suplementos de potássio, seja por via oral ou intravenosa, dependendo da urgência da situação. Em seguida à ingestão de grandes quantidades de digoxina, pode ocorrer hipercalcemia 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.

Bradiarritmia pode responder à atropina, mas pode ser necessário marcapasso cardíaco temporário. Arritmias ventriculares podem responder à lidocaína e fenitoína.

Díálise não é particularmente eficaz na remoção de digoxina corporal em intoxicação que ameace 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

Registro: 1.4107.0059

Registrado e produzido por:



PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02



Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

DIGOXINA

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	17/06/2026	Não se aplica	- Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos de 0,25mg
0734170/25-4	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	30/05/2025	30/05/2025	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Dizeres legais	VP	Comprimidos de 0,25mg
				- Apresentação - Cuidados de armazenamento do medicamento - Dizeres legais	VPS	
4712974/22-2	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	20/09/2022	20/09/2022	- Dizeres legais	VP / VPS	Comprimidos de 0,25mg
0857692/21-1	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	04/03/2021	04/03/2021	- Reações adversas	VPS	Comprimidos de 0,25mg
0872777/20-5	GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	23/03/2020	12/03/2020	Adequação de todo texto da bula aos itens do Anexo I da RDC 47/2009, mantendo-se a harmonização com sua respectiva Bula Padrão no tocante à forma e ao conteúdo relativo às informações sobre a eficácia e segurança para uso do medicamento.	VP / VPS	Comprimidos de 0,25mg

0751125/20-6	GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2020	12/03/2020	Notificação da versão inicial de texto de bula em atendimento a RDC 47/09 e ao Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula.	VP / VPS	Comprimidos de 0,25mg
--------------	---	------------	------------	--	----------	--------------------------