

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **LANOXIN**^{MD}

Comprimés de digoxine, D.N.C.
0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg

Glucoside cardiotonique

PHARMASCIENCE INC.
6111 av. Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision:
6 janvier 2016

^{MD} Marque déposée de Pharmascience inc.

Numéro de contrôle: 188181

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 20 |
| SURDOSAGE..... | 24 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 25 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 30 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 30 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 32 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 32 |
| ESSAIS CLINIQUES | 33 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 37 |
| MICROBIOLOGIE..... | 37 |
| TOXICOLOGIE | 37 |
| RÉFÉRENCES | 38 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 39 |

PrLANOXIN^{MD}

Comprimés de digoxine D.N.C.
0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale | Comprimés / 0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg | AD&C jaune n°6 (0,625 mg seulement), amidon (maïs), D&C jaune n°10 (0,125 mg seulement), lactose, oxyde de fer jaune (0,125 mg seulement), stéarate de magnésium |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LANOXIN (comprimés de digoxine D.N.C.) est indiqué pour :

Insuffisance cardiaque congestive : LANOXIN est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque légère ou modérée. Ce produit augmente la fraction d'éjection ventriculaire gauche et atténue les symptômes d'insuffisance cardiaque mis en évidence par la capacité d'effort et les hospitalisations et les soins d'urgence reliés à l'insuffisance cardiaque, sans effet sur la mortalité. Il convient d'utiliser LANOXIN chaque fois que possible avec un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais on ne peut spécifier un ordre optimal pour l'administration initiale de ces trois médicaments.

On doit habituellement continuer la digoxine une fois l'insuffisance maîtrisée, à moins que la cause déclenchante connue n'ait été corrigée. Des études ont montré que l'arrêt de la digoxine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque pouvait empirer l'état fonctionnel et réduire la capacité d'effort et la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Par conséquent, si la digoxine est difficile à réguler chez un patient ou si le risque d'intoxication est important (fonction rénale instable ou kaliémie fluctuante, p. ex.), on peut envisager un retrait prudent de la digoxine. Si on arrête la digoxine, le patient doit être suivi régulièrement pour déceler tout signe clinique d'insuffisance cardiaque récidivante.

Fibrillation auriculaire : LANOXIN est indiqué pour la maîtrise de la rapidité de réponse ventriculaire chez les patients présentant une fibrillation auriculaire chronique.

Gériatrie (> 70 ans) :

Malgré l'absence d'études appropriées sur la relation entre l'âge et les effets des glucosides digitaliques chez les personnes âgées, l'expérience acquise de la digoxine concerne essentiellement cette population. On sait que la digoxine est excrétée dans une large mesure par les reins et que le risque de réaction toxique à ce médicament peut être accru chez les insuffisants

rénaux. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles à l'insuffisance rénale reliée à l'âge, ce qui risque d'augmenter notablement la demi-vie d'élimination de la digoxine, il convient de choisir les doses avec précaution, en tenant compte de la fonction rénale, qu'il peut être utile de surveiller (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 10 ans) :

La tolérance à la digoxine des nouveau-nés est extrêmement variable. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles à l'effet de la digoxine. La posologie du médicament doit donc être, non seulement réduite, mais ajustée au degré de maturité. La digitalisation des nourrissons et des enfants doit être individualisée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Les glucosides digitaliques sont contre-indiqués en cas de fibrillation ventriculaire.

Chez un patient donné, tout effet indésirable exigeant l'arrêt définitif d'une autre préparation digitalique constitue habituellement une contre-indication au traitement par LANOXIN (comprimés de digoxine D.N.C.). L'hypersensibilité à LANOXIN est une contre-indication en soi. Quoique rare, l'allergie à la digoxine peut se produire. Mais l'allergie n'étant pas nécessairement provoquée par toutes les préparations digitaliques, on peut, le cas échéant, essayer avec prudence un autre glucoside digitalique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a utilisé les digitaliques, seuls ou en association avec d'autres médicaments, dans le traitement de l'obésité. Cette utilisation de la digoxine ou des autres glucosides digitaliques n'est pas justifiée. De plus, étant donné que ces substances peuvent provoquer des arythmies fatales ou d'autres effets indésirables, il est dangereux de les administrer pour le seul traitement de l'obésité.

L'anorexie, les nausées, les vomissements et les arythmies peuvent accompagner l'insuffisance cardiaque ou indiquer une intoxication digitalique. L'évaluation clinique de la cause des symptômes doit être tentée avant de continuer d'administrer le digitalique. Dans de telles circonstances, la mesure de la concentration sérique de digoxine peut aider à décider s'il y a probabilité ou non d'intoxication digitalique. Si on ne peut écarter la possibilité d'une intoxication digitalique et si la situation clinique le permet, il convient de suspendre temporairement l'administration des glucosides cardiotoniques.

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent avoir besoin de doses d'entretien de LANOXIN (comprimés de digoxine D.N.C.) plus faibles que les doses usuelles (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'insuffisance cardiaque accompagnant une glomérulonéphrite aiguë exige une grande prudence

dans la digitalisation. Il peut falloir recourir à des doses d'attaque et d'entretien relativement faibles, avec utilisation concomitante d'antihypertenseurs, et une surveillance étroite est essentielle. On doit cesser le traitement par LANOXIN (comprimés de digoxine D.N.C.) dès que possible, surtout si un essai thérapeutique ne se traduit pas par une amélioration. Les patients atteints de cardite grave, telle la cardite liée au rhumatisme articulaire aigu ou la myocardite virale, sont particulièrement sensibles aux troubles du rythme provoqués par la digoxine.

La tolérance à la digoxine des nouveau-nés est très variable. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles à l'effet de la digoxine. La posologie du médicament doit donc être non seulement réduite, mais individualisée en fonction du degré de maturité. Il convient aussi de tenir compte de l'insuffisance rénale.

La posologie de la digoxine doit être ajustée avec soin et on doit tenir compte des différences de biodisponibilité entre les préparations parentérales, la solution orale et les comprimés, lorsqu'on fait passer le patient d'une préparation à une autre.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène du médicament. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec la digoxine pour évaluer son pouvoir mutagène ou sa capacité à affecter la fertilité.

Cardiovasculaire

Utilisation durant une défibrillation électrique :

Il peut être souhaitable de réduire la posologie de digoxine avant une défibrillation électrique, pour éviter de déclencher des arythmies ventriculaires. Toutefois, le médecin doit tenir compte des conséquences d'une augmentation rapide de la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire s'il arrête la digoxine 1 ou 2 jours avant la défibrillation. Une défibrillation non urgente doit être reportée si on soupçonne une intoxication digitalique. S'il serait imprudent de reporter la défibrillation, il convient de choisir pour commencer un niveau d'énergie minimum et d'augmenter le niveau progressivement, pour essayer d'éviter de déclencher des arythmies ventriculaires.

Syndrome de dysfonctionnement sinusal et bloc AV :

La digoxine peut faire évoluer un bloc AV incomplet vers un bloc cardiaque avancé ou complet, surtout chez les personnes ayant des crises de Stokes-Adams. Chez ces patients, on peut habituellement maîtriser l'insuffisance cardiaque par d'autres mesures et en augmentant la fréquence cardiaque. L'électro-entraînement des ventricules peut être indiqué si la digitalisation est indispensable. La digoxine peut aggraver une bradycardie sinusale ou un bloc SA chez certains patients atteints de la maladie du sinus (c.-à-d. syndrome de dysfonctionnement sinusal). La digoxine n'est pas indiquée pour le traitement de la tachycardie sinusale, à moins que celle-ci ne soit associée à une insuffisance cardiaque.

Voie accessoire AV (syndrome de Wolff-Parkinson-White) :

La digoxine peut stimuler la transmission de l'influx par la voie de conduction accessoire

chez les patients présentant le syndrome de Wolff-Parkinson-White et une fibrillation auriculaire. Il peut en résulter une fréquence ventriculaire extrêmement élevée et même une fibrillation ventriculaire.

Utilisation chez les patients dont la fonction systolique du ventricule gauche est préservée :

La digoxine peut aggraver une obstruction du débit chez les patients atteints de sténose hypertrophique sous-aortique idiopathique. À moins que l'insuffisance cardiaque ne soit grave, l'utilité de la digoxine est douteuse. Les patients présentant une péricardite constrictive chronique peuvent ne pas répondre à la digoxine. De plus, la digoxine entraîne parfois une diminution de la fréquence cardiaque, qui a pour effet d'abaisser encore le débit cardiaque. L'insuffisance cardiaque imputable à un cœur amyloïde ou à une cardiomyopathie constrictive répond mal au traitement par la digoxine. Les patients souffrant de cardite grave, telle la cardite associée au rhumatisme articulaire ou la myocardite virale, sont particulièrement sensibles aux troubles du rythme provoqués par la digoxine.

Utilisation chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu :

Il convient d'utiliser avec prudence la digoxine chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu. L'utilisation de médicaments inotropes chez certains patients dans cette situation peut se traduire par une augmentation fâcheuse de la demande en oxygène par le myocarde et par une ischémie.

Dépendance/tolérance

On n'a signalé aucune pharmacodépendance due à l'utilisation de la digoxine.

Endocrinien/métabolisme

Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique :

Chez les patients présentant une hypokaliémie, l'intoxication par la digoxine peut se produire alors même que la concentration sérique de digoxine est dans les limites de la normale, car la déplétion potassique sensibilise le myocarde à la digoxine. Il est donc souhaitable de maintenir la concentration sérique de potassium à un niveau normal chez les patients traités par la digoxine. L'hypokaliémie peut être due à un traitement par des diurétiques, par l'amphotéricine B ou par des corticostéroïdes, ou encore à une dialyse péritonéale, à une hémodialyse ou à l'aspiration mécanique de sécrétions gastro-intestinales. Elle peut être aussi associée à la malnutrition, à la diarrhée, à des vomissements prolongés, à la vieillesse, à une insuffisance cardiaque ou à une maladie débilitante de longue date ou encore à un traitement par des résines échangeuses d'ions ou par la carbénoxolone. On doit éviter en général les fluctuations rapides de la concentration sérique de potassium ou de d'autres électrolytes et il convient de réserver l'administration i.v. avec le potassium aux circonstances particulières indiquées plus loin (voir la section SURDOSAGE, SYMPTOMES ET TRAITEMENT).

Le calcium peut entraîner de graves arythmies chez les patients digitaliques, surtout s'il est administré rapidement par voie i.v. Une hypercalcémie, quelle qu'en soit l'origine, prédispose le patient à l'intoxication digitalique. Par contre, l'hypocalcémie peut annuler les effets de la digoxine chez l'humain. La digoxine peut donc se révéler inefficace tant que la concentration sérique de calcium n'a pas été ramenée à la normale. Ces interactions s'expliquent par le fait que le calcium influe sur la contractilité et l'excitabilité du cœur d'une manière similaire à la digoxine.

L'hypomagnésémie peut prédisposer à l'intoxication digitalique. Si on décèle une carence en magnésium chez un patient traité à la digoxine, on doit adopter un traitement de suppléance.

Utilisation dans les troubles thyroïdiens et les états hypermétaboliques :

Les besoins de digoxine diminuent en cas d'hypothyroïdie. La réponse à la digoxine est normale lorsque l'hypothyroïdie est compensée. En cas d'insuffisance cardiaque et/ou d'arythmie auriculaire due à un état hypermétabolique ou hyperdynamique (p. ex. hyperthyroïdie, hypoxie ou shunt artériovoineux), la meilleure intervention est le traitement de l'affection sous-jacente. Les arythmies auriculaires associées aux états hypermétaboliques sont particulièrement résistantes au traitement par la digoxine. Si on utilise la digoxine, il faut faire attention à éviter l'intoxication.

Rénal

Patients ayant une maladie rénale :

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose d'entretien de digoxine requise est inférieure à la dose d'entretien usuelle (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Si le patient a reçu de la digoxine durant la semaine précédente ou toute autre préparation digitalique excrétée moins rapidement durant les 2 semaines précédentes, il faut réduire la dose de digoxine en conséquence. L'intoxication par la digoxine est plus fréquente et dure plus longtemps chez les insuffisants rénaux, car l'excrétion du médicament est ralentie. On peut donc s'attendre à ce que la dose de digoxine requise soit moins forte en cas d'affection rénale modérée ou grave (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les personnes âgées ont souvent besoin de doses inférieures aux doses recommandées du fait de l'affaiblissement de la fonction rénale et de l'excrétion. La demi-vie du médicament étant prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut plus de temps pour obtenir initialement ou de nouveau la concentration de l'état stationnaire que chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes : Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal avec la digoxine. On ignore également si la digoxine administrée à une femme enceinte peut être nocive pour le fœtus ou si elle peut affecter la capacité de reproduction, bien qu'aucun cas d'effet tératogène imputable à l'utilisation de la digoxine durant la grossesse n'ait été signalé depuis la mise en marché de la digoxine en 1929. La digoxine ne devrait être administrée à une femme enceinte qu'en cas de besoin manifeste.

Femmes qui allaitent :

Des études ont montré que les concentrations de digoxine dans le sérum et le lait maternel étaient similaires. Toutefois, la dose quotidienne estimative à laquelle le nourrisson est exposé est bien inférieure à la dose d'entretien habituellement prescrite aux nourrissons et ne devrait donc avoir aucun effet pharmacologique sur l'enfant. Il convient néanmoins de faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la digoxine à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 10 ans) :

Les glucosides digitaliques constituent une cause importante d'empoisonnements accidentels chez les enfants. La tolérance à la digoxine des nouveau-nés est très variable, du fait de la clairance rénale réduite du médicament. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles à l'effet de la digoxine. De ce fait, la posologie du médicament doit être non seulement réduite, mais individualisée en fonction du degré de maturité de l'enfant, dont la clairance rénale augmente avec l'âge. Les enfants de plus d'un mois ont généralement besoin de doses proportionnellement plus fortes que les adultes, calculées en fonction de leur poids ou de leur surface corporelle.

Gériatrie (> 70 ans) :

Bien qu'aucune étude appropriée sur la relation entre l'âge et les effets des glucosides digitaliques n'ait été menée chez des personnes âgées, l'expérience acquise de la digoxine concerne essentiellement cette population. Les personnes âgées sont plus susceptibles d'insuffisance rénale reliée à l'âge, ce qui risque d'augmenter notablement la demi-vie d'élimination de la digoxine. En outre, le volume de distribution des digitaliques peut être réduit chez les personnes âgées du fait de la diminution de la masse musculaire. Ces facteurs peuvent contribuer à la toxicité des digitaliques chez les personnes âgées.

Surveillance et essais de laboratoire

Il convient d'évaluer régulièrement les électrolytes sériques et la fonction rénale (azote uréique du sang et/ou créatinine sérique) chez les patients traités par LANOXIN (comprimés de digoxine D.N.C.). La fréquence des évaluations dépend des circonstances cliniques. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir plus de renseignements détaillés concernant la concentration sérique de digoxine.

L'utilisation de doses thérapeutiques de digoxine peut causer un allongement de l'intervalle PR et une dépression du segment ST à l'électrocardiogramme. La digoxine peut produire des changements ST-T faussement positifs à l'électrocardiogramme durant les tests d'effort. Ces réactions électrophysiologiques représentent un effet attendu du médicament et ne constituent pas une indication de toxicité.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

En général, les effets indésirables de la digoxine dépendent de la dose et se produisent à des doses plus fortes que celles requises pour obtenir un effet thérapeutique. Les effets indésirables sont donc moins fréquents quand on utilise la digoxine en se conformant à l'intervalle posologique recommandé ou à l'intervalle de concentration sérique thérapeutique et lorsqu'on porte une attention stricte aux affections et aux médicaments concomitants.

Certains patients peuvent être particulièrement sensibles aux effets secondaires de la digoxine. La posologie du médicament devrait donc être toujours choisie avec soin et ajustée à l'état

clinique du patient. Autrefois, lorsqu'on utilisait de fortes doses de digoxine et que l'on portait peu d'attention à l'état clinique ou aux médicaments concurrents, les effets indésirables de la digoxine étaient plus fréquents et plus intenses. Les effets indésirables cardiaques représentaient environ la moitié de ces effets indésirables, les troubles gastro-intestinaux, environ un quart, et les troubles du système nerveux central (SNC) et autres troubles, environ un quart. Les données disponibles suggèrent maintenant que l'incidence et l'intensité de l'intoxication par la digoxine ont diminué notablement au cours des dernières années. Lors d'études cliniques contrôlées récentes, portant sur des patients ayant une insuffisance cardiaque essentiellement légère ou modérée, l'incidence de ces effets indésirables était comparable chez les patients prenant la digoxine et chez les patients prenant un placebo. Lors d'une importante étude de mortalité, l'incidence d'hospitalisation pour intoxication possible par la digoxine était de 2 % chez les patients prenant LANOXIN contre 0,9 % chez les patients prenant un placebo. Au cours de cette étude, les manifestations d'intoxication par la digoxine les plus fréquentes étaient les troubles intestinaux et les troubles cardiaques; les manifestations du SNC étaient moins fréquentes.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Adultes :

Cardiovasculaire :

Chez les adultes atteints de cardiopathie, les arythmies les plus souvent associées à l'intoxication par la digoxine sont les extrasystoles ventriculaires monomorphes ou polymorphes, surtout avec bigéminisme ou trigéminisme. Un bigéminisme qui persiste au repos mais qui disparaît à l'effort, quand il y a accroissement du rythme sinusal, est traditionnellement acceptable dans le traitement de certaines arythmies. L'intoxication digitalique peut donner lieu à une tachycardie et à une fibrillation ventriculaire. La dissociation auriculo-ventriculaire (AV), l'accélération du rythme jonctionnel (nodal) et la tachycardie auriculaire avec bloc sont aussi des arythmies fréquentes causées par un surdosage de digoxine. Le ralentissement excessif du pouls constitue un signe clinique du surdosage de digoxine. Le bloc AV (Wenckebach) progressif peut évoluer en bloc cardiaque complet (avec asystole).

Remarque : L'électrocardiogramme (ECG) est essentiel pour déterminer la présence et la nature de ces troubles cardiaques.

La digoxine peut entraîner d'autres changements à l'ECG (p. ex. allongement de l'intervalle PR, abaissement du segment ST). Ces changements reflètent un effet de la digoxine mais ne sont pas nécessairement associés à une intoxication digitalique. Une toxicité cardiaque peut aussi se manifester à des doses thérapeutiques chez des patients lorsque des affections altèrent

leur sensibilité à la digoxine (voir la section MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS).

Gastro-intestinal :

L'anorexie, les nausées, les vomissements et, plus rarement, la diarrhée sont souvent les premiers symptômes d'un surdosage. Toutefois, une insuffisance cardiaque non contrôlée peut aussi s'accompagner de ces symptômes. On a signalé de rares cas de douleurs abdominales associés à l'utilisation de la digoxine.

Il est déconseillé de se fier aux nausées comme signe avertisseur d'un surdosage de digoxine, car des arythmies peuvent se produire avant.

Système nerveux central :

Des troubles visuels (vision trouble, xanthopsie), des céphalées, de la fatigue, de l'apathie, une psychose et des troubles mentaux (par exemple anxiété, dépression, délirium et hallucinations) peuvent se produire.

Autres effets :

On a observé parfois de la gynécomastie après l'utilisation prolongée de la digoxine. La thrombocytopénie et les éruptions maculo-papuleuses et autres réactions cutanées ont été rarement observées.

Le **tableau 1** résume les incidences des effets indésirables mentionnés ci-dessus chez des patients traités par les comprimés LANOXIN ou par un placebo dans le cadre de deux études de retrait randomisées, à double insu, contrôlées par placebo. Les patients de ces études recevaient aussi des diurétiques, avec ou sans inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'état de ces patients était stabilisé par la digoxine. Les patients ont été répartis au hasard entre un groupe digoxine et un groupe placebo. Les résultats présentés dans le Tableau 1 indiquent les effets chez les patients après ajustement de la posologie en fonction de la concentration sérique de digoxine, avec un suivi soigneux. Ces effets indésirables correspondent aux résultats observés lors d'une étude de mortalité contrôlée par placebo de grande envergure (étude DIG), dans laquelle plus de la moitié des patients ne recevaient pas de digoxine lors de l'inscription à l'étude.

Tableau 1 : Effets indésirables des comprimés LANOXIN lors de deux études de retrait à double insu, contrôlées par placebo, à groupes parallèles (nombre de patients signalant les effets)

| Effets indésirables | Groupe LANOXIN (n =123) (%) | Groupe placebo (n =125) (%) |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Cardiaques | | |
| Palpitations | 1 (0,8) | 4 (3,2) |
| Extrasystole ventriculaire | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Tachycardie | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Arrêt cardiaque | 1 (0,8) | 1 (0,8) |
| Gastro-intestinaux | | |
| Anorexie | 1 (0,8) | 4 (3,2) |
| Nausées | 4 (3,3) | 2 (1,6) |
| Vomissements | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Diarrhée | 4 (3,3) | 1 (0,8) |
| Douleur abdominale | 0 | 6 (4,8) |
| SNC | | |
| Maux de tête | 4 (3,3) | 4 (3,2) |
| Étourdissements | 6 (4,9) | 5 (4,0) |
| Troubles mentaux | 5 (4,1) | 1 (0,8) |
| Autres | | |
| Éruption cutanée | 2 (1,6) | 1 (0,8) |
| Décès | 4 (3,3) | 3 (2,4) |

Effets indésirables moins fréquents lors des études cliniques (< 1 %)

Gastro-intestinal : En de rares occasions, l'utilisation de la digoxine s'est accompagnée de douleur abdominale, d'ischémie intestinale et de nécrose hémorragique des intestins.

Autres : On a observé de rares cas de thrombocytopénie, d'éruptions maculo-papuleuses et d'autres réactions cutanées.

Nourrissons et enfants :

L'intoxication chez les nourrissons et les enfants diffère de celle observée chez les adultes à bien des égards. Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et troubles du SNC peuvent être présents, mais sont rares comme symptômes initiaux chez les nourrissons. Les arythmies cardiaques sont des signes plus fiables d'intoxication. La digoxine peut provoquer tous les types d'arythmie chez les enfants. Les arythmies plus fréquentes sont les troubles de la conduction ou les tachyarythmies supra ventriculaires, par exemple la tachycardie auriculaire avec ou sans bloc et la tachycardie jonctionnelle (nodale). Les arythmies ventriculaires sont plus rares. La bradycardie sinusale peut être aussi un signe avertisseur d'intoxication par la digoxine, surtout chez les nourrissons, et ce, même en l'absence d'un bloc cardiaque du premier degré. Toute arythmie ou altération de la conduction cardiaque qui apparaît chez un enfant traité à la digoxine doit être considérée comme une conséquence de l'intoxication par la digoxine, jusqu'à ce qu'une évaluation plus approfondie démontre le contraire.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables de la digoxine dépendent habituellement de la dose et se produisent à des doses supérieures à celles requises pour obtenir un effet thérapeutique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

La prudence est de mise lorsque la digoxine et le saquinavir sont administrés de façon concomitante (voir **Interactions médicament-médicament, Tableau 2**).

Aperçu

Les glucosides digitaliques ont un intervalle thérapeutique étroit et les changements dans les caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques de la digoxine dus aux interactions de médicaments avec la digoxine peuvent se traduire par une intoxication ou une sous digitalisation. La présence ou la modification d'un état pathologique sous-jacent peut aussi causer des changements dans la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie de la digoxine et compliquer ou favoriser une interaction entre la digoxine et des médicaments. Étant donné l'existence d'un risque d'intoxication par la digoxine et le fait que la signification clinique d'une interaction peut varier et n'être pas nécessairement prévisible, il est important d'évaluer soigneusement l'addition ou le retrait d'un médicament dans le cadre d'un schéma thérapeutique contenant de la digoxine dans le contexte du patient et de sa situation clinique.

Les corticostéroïdes et les diurétiques appauvrissant le potassium peuvent être des facteurs majeurs d'intoxication digitalique. Le calcium peut entraîner de graves arythmies chez les patients digitalisés, surtout s'il est administré rapidement par voie intraveineuse. La quinidine, le vérapamil, l'amiodarone, la propafénone, l'indométhacine, l'itraconazole, l'alprazolam et la spironolactone entraînent un accroissement de la concentration sérique de digoxine, du fait d'une réduction de la clairance et/ou du volume de distribution du médicament, provoquent une montée de la concentration sérique de digoxine, impliquant par le fait même un risque d'intoxication digitalique. Cette montée semble proportionnelle à la dose.

Certains antibiotiques [l'érythromycine, la clarithromycine (et peut-être d'autres antibiotiques macrolides) et la tétracycline] peuvent accroître l'absorption de la digoxine chez les patients qui neutralisent la digoxine dans la partie inférieure de l'intestin par métabolisme bactérien et augmenter le risque d'intoxication digitalique. Des études récentes ont démontré que des bactéries coliques spécifiques présentes dans les voies gastro-intestinales inférieures transforment la digoxine en produits de réduction cardio-inactifs, diminuant du même coup sa biodisponibilité. Bien que la neutralisation de ces bactéries par les antibiotiques soit rapide, la concentration sérique de digoxine s'élève en proportion avec la demi-vie d'élimination du médicament. La concentration sérique de digoxine s'élève en rapport avec le degré de l'élimination bactérienne et peut, dans certains cas, doubler.

La propanthéline et le diphénoxylate peuvent augmenter l'absorption de la digoxine en diminuant la motilité intestinale. Les antiacides, l'association kaolin-pectine, la sulfasalazine, la néomycine, la cholestyramine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et certains agents anticancéreux peuvent entraver l'absorption intestinale de la digoxine, ce qui se traduit par un abaissement imprévu de la concentration sérique. L'administration d'extrait thyroïdien à un patient hypothyroïdien digitalisé peut accroître les besoins posologiques en digoxine. L'utilisation concomitante de digoxine et d'un sympathomimétique augmente le risque d'arythmie cardiaque, car ces deux agents stimulent le foyer ectopique. La succinylcholine peut provoquer une expulsion soudaine de potassium des cellules musculaires, ce qui peut être à l'origine d'arythmies chez les patients digitalisés. Bien que l'association de digoxine et d'agents α -bloquants ou d'inhibiteurs calciques puisse se révéler utile pour maîtriser la fibrillation auriculaire, les effets additifs sur la conduction AV peuvent amener un bloc cardiaque complet. Étant donné la variabilité considérable de ces interactions, on doit veiller à individualiser la posologie de la digoxine chez les patients recevant simultanément plusieurs médicaments. En outre, il convient d'être prudent en associant la digoxine à tout médicament pouvant causer une détérioration notable de la fonction rénale, car le déclin de la filtration glomérulaire ou de la sécrétion tubulaire peut empêcher l'excrétion de la digoxine.

Interactions médicament-médicament

Les interactions des médicaments listés dans ce tableau sont basées soit sur des interactions observées lors d'études de cas, d'études cliniques ou sont des interactions potentielles dues à l'ampleur et le sérieux de l'interaction (c.-à-d. ceux identifiées comme contre-indiqués).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec la digoxine

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albutérol | EC | L'utilisation concomitante peut diminuer la concentration sérique de digoxine, peut-être par redistribution de la digoxine dans d'autres tissus. L'albutérol peut aussi réduire la concentration sérique de potassium, ce qui peut augmenter le risque d'intoxication par la digoxine. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées parce que les diminutions moyennes de 16-22% dans la digoxine sérique ont été observées après une dose unique d'albutérol (IV ou per os) chez des volontaires sains ayant reçu la digoxine pendant 10 jours. |
| Alprazolam | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, diarrhée, arythmies, maux de tête persistants, confusion, évanouissement, troubles visuels), possiblement en diminuant la clairance rénale de la digoxine. | Monitorer les signes d'une toxicité de la digoxine, si des symptômes sont présents, déterminez le taux de digoxine et réduisez la dose en conséquence. |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amiodarone | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Une augmentation des concentrations sériques de digoxine atteignant 100 % lors de l'utilisation concomitante ont été signalées. L'amiodarone a une longue demi-vie d'élimination (15 à 65 jours ou plus) et une toxicité de la digoxine peut se manifester que plusieurs semaines après l'ajout de l'amiodarone ou peut persister longtemps après l'arrêt de l'amiodarone. | Lorsque l'amiodarone est administrée à des patients prenant de la digoxine, considérer arrêter la digoxine ou réduire la dose d'environ 50%. Si le traitement à la digoxine est poursuivi, monitorer les taux sériques de la digoxine et les signes cliniques de toxicité. |
| Antiacides ou adsorbants anti-diarrhéiques (p. ex., kaolin et pectine) ou sulfasalazine | EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine et de son efficacité en diminuant la biodisponibilité. | Les taux sériques de digoxine doivent être monitorés. Les intervalles entre les doses d'antiacides/adsorbants anti-diarrhéiques et la digoxine peuvent être séparés par une période d'environ 2 heures pour éviter toute interaction médicamenteuse possible. |
| Antibiotiques oraux, surtout les macrolides, tels que : la clarithromycine, l'érythromycine ou la tétracycline | É, EC | L'utilisation concomitante de certains antibiotiques oraux peut augmenter l'absorption de la digoxine chez les patients qui inactivent la digoxine par métabolisme bactérien dans l'intestin inférieur, ainsi, une toxicité de la digoxine peut en résulter dû à l'augmentation des concentrations sériques (nausées, vomissements, diarrhée). | Une surveillance rapprochée des concentrations sériques de digoxine et de la toxicité de la digoxine est recommandée lorsque le traitement antibiotique est ajouté ou retiré. Un ajustement de la dose peut être requis. |
| Anticancéreux (comme la bléomycine, la cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine, vandetanib et la vincristine) ou radiothérapie | É, EC | L'utilisation concomitante peut diminuer l'absorption de la digoxine et la biodisponibilité en raison de dommages temporaire de la muqueuse gastro-intestinale et qui peut continuer pendant plusieurs jours après le traitement. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être soigneusement monitorées lorsqu'administré de façon concomitante avec des thérapies combinée de chimio thérapies. Monitorer la réponse des patients. Une forme posologique ayant une biodisponibilité accrue (p. ex., capsule ou solution) peut aider à minimiser une réduction de la biodisponibilité. |
| Atorvastatine | EC | L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration sérique de digoxine; on a signalé des augmentations de la concentration sérique à l'état stationnaire d'environ 20 %. | Les concentrations sériques de digoxine et les effets cardiaques doivent être soigneusement monitorés. Un ajustement de la dose de digoxine peut être requis. |
| Agents | EC | La digoxine et les bêtabloquants ralentissent de | Utiliser avec prudence. La |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bêtabloquants incluant l'aténolol, le carvedilol, le métoprolol et le propranolol | | la conduction nodale auriculo-ventriculaire (AV) et diminuent la fréquence cardiaque et l'utilisation concomitante peut augmenter le risque de bradycardie et la possibilité d'une toxicité de la digoxine. L'utilisation concomitante avec le carvedilol chez les patients avec hypertension augmente de 14 % et de 16 %, respectivement, l'aire sous la courbe (ASC) concentration plasmatique/temps à l'état stationnaire et le minimum de concentration de digoxine. | fréquence cardiaque et l'intervalle PR doivent être monitorées. Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées. |
| Fibres de son, alimentaires | EC | Lorsque de la digoxine par voie orale est prise avec de la nourriture, la biodisponibilité absolue de la digoxine est réduite, mais l'étendue de l'absorption est inchangée. La quantité de digoxine absorbée peut être réduite lorsque la dose orale de digoxine est prise avec des repas riches en fibres de son. | L'administration la digoxine orale conjointement avec des repas et éviter l'administration concomitante avec de la nourriture riche en fibres doivent être considérées. |
| Inhibiteurs calciques, en particulier : bépridil, diltiazem nifédipine ou vérapamil | É, EC | L'utilisation concomitante résulte en une augmentation des concentrations sériques de digoxine et en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Le vérapamil peut augmenter les concentrations sériques de digoxine de 50 à 75%. Le bépridil peut augmenter la concentration sérique de digoxine d'environ 34 %. Certaines études ont signalé l'absence d'interaction avec le diltiazem, alors que d'autres ont noté une augmentation de la concentration sérique de digoxine de 20 à 60 %. Il existe aussi des preuves contradictoires d'interaction pour la nifédipine, bien que des augmentations de la concentration sérique de digoxine comprises entre 15 et 50 % aient été signalées. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs calciques a des effets additifs sur la conduction nodale auriculo-ventriculaire, laquelle peut résulter en un bloc cardiaque complet. | Les concentrations sériques de digoxine et les signes ou symptômes d'une toxicité de la digoxine doivent être monitorés chez les patients. Ajuster la dose tel que requis particulièrement lorsqu'administré en conjonction avec le vérapamil chez des patients atteints de cirrhose hépatique car l'effet pourrait être amplifié. Chez les patients avec un dysfonctionnement ventriculaire moyen, les doses optimales de digitale et/ou de diurétiques devraient être établies avant d'initier les diurétiques. Si le diurétique est arrêté après thérapie concomitante, les taux de digoxine doivent être monitorés et les doses ajustées afin d'éviter une sous-digitalisation. |
| Cholestyramine ou colestipol | É, EC | L'utilisation concomitante peut retarder et réduire l'absorption de la digoxine. | Administrer la digoxine 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine ou le colestipol, ou administrer le plus possible à des temps d'administration séparés. Les taux sériques de digoxine doivent être étroitement |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | surveillés et les changements chez le patient dans la réponse à la digoxine suivis. Des ajustements de la dose de digoxine peuvent être nécessaires. |
| Cyclosporine | É | L'utilisation concomitante résulte par une concentration accrue de digoxine, ce qui peut conduire à la toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). | Les concentrations sériques de digoxine doivent être étroitement monitorées dans les 3 à 5 jours du début ou de l'arrêt d'un traitement avec la cyclosporine si la toxicité est observée. |
| Diphénoxylate ou propanthéline | EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation des taux de digoxine sérique en raison de l'absorption accrue de la digoxine.. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées. Ajuster la dose de digoxine si nécessaire. |
| Diurétiques, agents épuisant le potassium (p. ex., bumétanide, acide éthacrynique, furosémide, indapamide, mannitol ou thiazides) ou hypokaliémiants | E, EC | L'utilisation concomitante peut résulter par une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) attribuables à une diminution des concentrations sériques de potassium. | Une mesure fréquente des électrolytes (c.-à-d. potassium, magnésium) avec un remplacement approprié sont recommandés. |
| Dronédarone | É | L'utilisation concomitante de digoxin et de dronedarone n'est généralement pas recommandée. Les patients devraient être traités avec de la digoxine et de la dronedarone seulement s'il y a un besoin thérapeutique spécifique et qu'aucun autre traitement alternatif n'est disponible. | Ces patients doivent être suivis de façon rapprochée concernant les concentrations sériques de digoxine, spécialement durant la première semaine d'administration concomitante. Une surveillance clinique et de l'ECG sont aussi recommandés et la dose de digoxine doit être ajustée tel qu'approprié. |
| Flécaïmide | EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). L'utilisation concomitante a augmenté la concentration sérique de digoxine de 24 % en moyenne. L'hypothèse que l'utilisation concomitante pouvait provoquer un léger allongement additif de l'intervalle PR a aussi été émise. | Une diminution de la dose de digoxine ou de l'arrêt du traitement peut être nécessaire. Surveiller l'ECG et les concentrations sériques de digoxine. |
| Inducteurs des enzymes | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine par 50%. | Les taux de digoxine doivent être monitorés et la dose |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|---------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hépatiques: barbituriques ou phénytoïne ou rifampine | | | ajustée en conséquence. |
| Indométhacine | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) possiblement dû par l'inhibition de l'élimination rénale de la digoxine. Lors d'une petite étude chez des nourrissons prématurés dont le canal artériel était ouvert et qui étaient traités de la manière classique par l'indométhacine, l'utilisation concomitante s'accompagnait d'une augmentation d'environ 50 % des concentrations sériques de digoxine. | Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité à la digoxine tels que les nausées, vomissements, ou les changements au niveau de l'état mental doivent être monitorés. Lorsqu'utilisé en combinaison chez les enfants prématurés, les taux sériques de digoxine et l'ECG doivent être monitorés fréquemment afin de détecter le plus tôt possible toute toxicité de la digoxine et ajuster la posologie en conséquence ou interrompre le traitement |
| Itraconazole | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque de toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) possiblement en réduisant l'élimination rénale. Des augmentations des concentrations sériques de digoxine d'environ 50 % ont été signalées. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et la dose ajustée si nécessaire. |
| Métoclopramide | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine. Une diminution avoisinant 24 % de la concentration sérique de digoxine telle que mesurée par l'ASC a été signalée. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées. |
| Néomycine | EC | L'utilisation concomitante résulte en une diminution des taux de digoxine. Lors d'une étude chez des volontaires sains, l'absorption de la digoxine avait diminué de 51 % après des doses uniques de digoxine et de néomycine. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées lorsqu'administré avec de la néomycine sur une base chronique. Des concentrations sériques basses de digoxine peuvent en résulter. Il est recommandé que l'administration de la digoxine et la néomycine soit séparées d'au moins 8 heures. |
| Oméprazole | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque de toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Il a été signalé que les valeurs de la C _{max} et de l'ASC avaient augmentées de 10 % en moyenne avec l'utilisation concomitante. | Les taux de digoxine et les signes et symptômes de toxicité à la digoxine doivent être monitorés. |
| Propafénone | EC | L'utilisation concomitante résulte en une toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, | Lors d'une administration concomitante, les taux de |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | arythmies). Une augmentation des concentrations sériques de digoxine comprise entre 35 et 85 % a été documentée. | digoxine doivent être monitorés lors de l'initiation du traitement, d'un changement de la dose ou de l'arrêt de propafénone. |
| Inhibiteurs des protéases tel que : cobicistat, saquinavir/ritonavir et simeprevir | EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation de l'exposition à la digoxine (AUC \uparrow 40%, \uparrow 40% et \uparrow 40% de mise lorsque ces médicaments et la digoxine sont co-administrés. | Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité à la digoxine doivent être monitorés et utilisée pour le titrage de la dose de digoxine pour obtenir les effets cliniques souhaités. La dose de digoxine peut avoir besoin d'être réduite. La plus faible dose de digoxine doit initialement être prescrit. |
| Quinidine ou quinine | É, EC | L'utilisation concomitante résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Le degré d'interaction est proportionnel aux concentrations plasmatiques de quinidine et l'utilisation concomitante se traduit, en moyenne, par une augmentation de 100 % des concentrations sériques de digoxine, bien qu'on ait signalé aussi des augmentations supérieures à 300 %. | Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité doivent être monitorés et la dose ajustée si nécessaire. |
| Spironolactone | ÉC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation de l'exposition à la digoxine (par un tiers) et une toxicité. | Lors de l'initiation d'un traitement à la spironolactone chez des patients recevant un traitement à la digoxine, une diminution de 15% à 30% ou une modification de la fréquence du dosage est recommandée. La spironolactone peut être incorrectement détectée à des taux de digoxine au-delà de 0,5 ng/mL, résultant en des taux de digoxine élevés qui sont faux. Monitorer les patients pour les signes de toxicité. |
| Succinylcholine | É, EC | L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque d'arythmies en raison d'une soudaine libération de potassium à partir de cellules musculaires. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et les doses ajustées en conséquence. |
| Sucralfate | É | L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution de l'efficacité de la digoxine. Il a été signalé que le sucralfate diminuait les concentrations plasmatiques de digoxine d'environ 19 % en réduisant sa biodisponibilité. | Le sucralfate ne devrait pas être pris au moins de 2 heures après la digoxine si l'administration concomitante ne peut être évitée. |

| Médicaments interagissant | Réf | Effet | Commentaire clinique |
|---------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sympathomimétiques | T | L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques (cardiotoxicité). | Surveiller étroitement les signes de cardiotoxicité. Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et les doses ajustées en conséquence. |
| Hormones thyroïdiennes | É, EC | Les patients ayant une maladie thyroïdienne peuvent présenter une sensibilité altérée aux digitaliques : les patients atteints d'hyperthyroïdie peuvent avoir une réponse réduite à la digitaline et les patients d'hypothyroïdie peuvent avoir un risque accru de la toxicité des digitaliques. les hyperthyroïdiens peuvent avoir une réponse réduite aux digitaliques, tandis que les hypothyroïdiens peuvent présenter un risque accru d'une toxicité à la digoxine. | Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées chez tous les patients avec un dysfonctionnement de la thyroïde qui requièrent une thérapie par la digoxine. Les taux sériques de glucosides digitaliques peuvent être réduits dans l'hyperthyroïdisme ou lorsque le patient atteint hypothyroïdie est converti à l'état d'euthyroïdie. Une augmentation de la dose de digitale peut être requise chez les patients atteints d'hyperthyroïdie prenant des hormones thyroïdiennes ou une réduction de dosage pour les patients hypothyroïdien. |

Légende: É = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Théorique

Interactions médicament-herbe médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut empêcher l'absorption intestinale de la digoxine, avec une baisse imprévue de la concentration sérique de digoxine. On recommande aux patients de consulter leur médecin avant de prendre des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

L'utilisation de doses thérapeutiques de digoxine peut causer un allongement de l'intervalle PR et un abaissement du segment ST à l'électrocardiogramme. La digoxine peut produire des changements ST-T faussement positifs à l'électrocardiogramme durant les tests d'effort. Ces réactions électrophysiologiques représentent un effet attendu du médicament et ne constituent pas une indication de toxicité.

Effets du médicament sur le style de vie

La concentration sérique de digoxine peut diminuer fortement durant les périodes d'effort

sans changement d'efficacité clinique du fait de la fixation accrue de la digoxine aux muscles squelettiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités : Certaines modifications considérables aux recommandations posologiques relatives à la digoxine peuvent être requises en raison de la sensibilité particulière de chaque patient au médicament, à la présence d'affections associées ou à l'utilisation concurrente d'autres médicaments. En choisissant la dose de digoxine, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs :

1. Le poids corporel du patient. Les doses doivent être calculées en fonction du poids maigre (idéal) du patient.
2. La fonction rénale du patient, évaluée de préférence d'après la clairance estimative de la créatinine.
3. L'âge du patient. Les nourrissons et les enfants requièrent des doses de digoxine différentes de celles des adultes. En outre, un âge avancé peut indiquer une fonction rénale réduite, même lorsque la concentration sérique de créatinine est normale (c.-à-d., inférieure à 1,5 mg/dL).
4. Les maladies coexistantes, les médicaments administrés en concomitance et tout autre facteur susceptible de modifier le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique de la digoxine (voir la section PRÉCAUTIONS).
5. La dose efficace la plus faible devrait être utilisée comme dose d'entretien, pour minimiser les effets secondaires toxiques.

Concentration sérique de digoxine

En général, la dose de digoxine utilisée devrait être déterminée en fonction des données cliniques. Toutefois, une mesure de la concentration sérique de digoxine peut aider le clinicien à déterminer quand la digitalisation est adéquate et à juger les risques d'intoxication par la digoxine. Chez les deux tiers environ des adultes considérés comme adéquatement digitalisés (sans signe d'intoxication), la concentration sérique de digoxine se situe entre 0,8 et 2,0 ng/mL. Toutefois, la digoxine peut avoir des bienfaits cliniques même à une concentration inférieure à cet intervalle. Chez les deux tiers environ des patients adultes présentant une intoxication clinique, la concentration sérique de digoxine est supérieure à 2,0 ng/mL. Par conséquent, un tiers des patients présentant une intoxication clinique ont une concentration sérique de digoxine inférieure à 2,0 ng/mL, indiquant que les valeurs inférieures à 2,0 ng/mL n'excluent pas la possibilité que tel ou tel signe ou symptôme soit relié au traitement par la digoxine. Il y a aussi de rares cas de patients incapables de tolérer la digoxine à une concentration sérique inférieure à 0,8 ng/mL. Par conséquent, la concentration sérique de digoxine devrait toujours être interprétée dans le contexte clinique global et il ne faut pas baser la décision d'augmenter ou de diminuer la dose du médicament sur une mesure isolée.

Afin de laisser suffisamment de temps à la digoxine pour atteindre un état d'équilibre entre le sérum et les tissus, il convient de prélever un échantillon de sérum immédiatement avant

d'administrer une dose prévue du médicament. Si cela n'est pas possible, procéder aux prélèvements de sérum 6 à 8 heures au moins après l'administration de la dernière dose, indépendamment de la voie d'administration ou de la forme pharmaceutique employée. Lorsque la digoxine est administrée une fois par jour, la concentration sérique est de 10 à 25 % plus basse si le prélèvement a lieu après 24 heures que s'il a lieu après 8 heures, dépendant de la fonction rénale du patient. Lorsque la digoxine est administrée deux fois par jour, la concentration sérique varie peu suivant l'heure du prélèvement, que celui-ci ait lieu 8 heures ou 12 heures après une dose.

En cas de discordance entre la concentration sérique signalée et la réponse clinique observée, le clinicien devrait tenir compte des possibilités suivantes :

- 1- Une difficulté d'ordre analytique lors du dosage.
- 2- Un prélèvement de sérum à un moment inopportun.
- 3- L'administration d'un glucoside digitalique autre que la digoxine.
- 4- Des affections (décrites aux sections MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS) causant une diminution de la sensibilité du patient à la digoxine.
- 5- Une baisse aiguë de la concentration sérique de digoxine durant une période d'effort sans changement d'efficacité clinique, du fait d'une fixation accrue de la digoxine aux muscles squelettiques.

Insuffisance cardiaque :

Adultes : La digitalisation peut être effectuée suivant deux démarches générales; utilisant différentes posologies et fréquences d'administration, mais maintenant la quantité totale de digoxine accumulée dans l'organisme.

- 1- Pour une digitalisation rapide, on administre d'abord une dose d'attaque, fondée sur l'accumulation maximale prévue de digoxine dans l'organisme, puis on calcule la dose d'entretien comme un pourcentage de la dose d'attaque.
- 2- Pour une digitalisation plus graduelle, on administre la dose d'entretien appropriée dès le début, ce qui entraîne une accumulation plus lente de la digoxine dans l'organisme. On obtient la concentration sérique de digoxine à l'état stationnaire au bout d'une période égale à environ 5 fois la demi-vie du médicament chez ce patient. Selon la fonction rénale du patient, cette période peut être comprise entre 1 et 3 semaines.

Digitalisation rapide avec dose d'attaque: Une accumulation maximale de 8 à 12 mcg/kg de digoxine dans l'organisme devrait procurer l'effet thérapeutique recherché, avec le minimum de risque d'intoxication, chez la plupart des patients insuffisants cardiaques dont le rythme sinusal est normal. En cas d'insuffisance rénale, alors que la distribution et l'élimination de la digoxine sont altérées, on doit déterminer l'accumulation maximale de digoxine dans l'organisme de manière conservatrice (c.-à-d. 6 à 10 mcg/kg) (voir la section MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).

La dose d'attaque devrait être administrée en plusieurs fractions, la première représentant la moitié environ de la dose totale. Les fractions restantes de la dose totale prévue peuvent être ensuite administrées à intervalles de 6 à 8 heures, **en évaluant soigneusement la réponse**

clinique du patient avant d'administrer chaque dose supplémentaire.

Si la réponse clinique du patient oblige à viser une dose totale de digoxine différente de la dose calculée au préalable, le calcul de la dose d'entretien doit reposer sur la quantité du médicament réellement administrée.

Une dose d'attaque unique de 500 à 750 mcg (0,5 à 0,75 mg) de comprimés LANOXIN produit habituellement un effet décelable après 0,5 à 2 heures et un effet maximal après 2 à 6 heures. Des doses supplémentaires de 125 à 375 mcg (0,125 à 0,375 mg) peuvent être administrées avec prudence toutes les 6 à 8 heures, jusqu'à ce que l'on observe un effet clinique adéquat. Chez un patient de 70 kg, la quantité usuelle de comprimés LANOXIN permettant une accumulation maximale de 8 à 12 mcg/kg de digoxine dans l'organisme est de 750 à 1250 mcg (0,75 à 1,25 mg).

La digitalisation rapide est souvent obtenue par injection de la digoxine, en passant ensuite aux comprimés LANOXIN pour le traitement d'entretien. Lorsqu'on fait passer un patient d'une formulation intraveineuse de digoxine à une formulation orale, il faut tenir compte des différences de biodisponibilité en calculant les doses d'entretien (voir le tableau 1, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 3 : Doses quotidiennes usuelles de LANOXIN (mcg) pour maintenir une accumulation estimative maximale de 10 mcg/kg dans l'organisme.

| Ccr corrigée (mL/min pour 70 kg)* | <i>Poids maigre</i> | | | | | | | Nombre de jours jusqu'à l'état stationnaire ** |
|-----------------------------------------|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------------------------------|
| | kg | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | |
| 0 | | 62,5*** | 125 | 125 | 125 | 187,5 | 187,5 | 22 |
| 10 | | 125 | 125 | 125 | 187,5 | 187,5 | 187,5 | 19 |
| 20 | | 125 | 125 | 187,5 | 187,5 | 187,5 | 250 | 16 |
| 30 | | 125 | 187,5 | 187,5 | 187,5 | 250 | 250 | 14 |
| 40 | | 125 | 187,5 | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 13 |
| 50 | | 187,5 | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 250 | 12 |
| 60 | | 187,5 | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 375 | 11 |
| 70 | | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 250 | 375 | 10 |
| 80 | | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 375 | 375 | 9 |
| 90 | | 187,5 | 250 | 250 | 250 | 375 | 500 | 8 |
| 100 | | 250 | 250 | 250 | 375 | 375 | 500 | 7 |

* Ccr= clairance de la créatinine, corrigée à 70 kg de poids corporel ou à 1,73 m² de surface corporelle. Pour les adultes, si on ne dispose que de la concentration sérique de créatinine (Scr), on peut évaluer la Ccr (corrigée à 70 kg de poids corporel) chez les hommes par la formule :

$(140 - \text{âge})/\text{Scr}$. Chez les femmes, ce résultat doit être multiplié par 0,85. Remarque : Cette formule ne peut être utilisée pour évaluer la clairance de la créatinine chez les enfants.

** En l'absence de l'administration d'une dose d'attaque.

*** 62,5 mcg = 0,0625 mg

Exemple : D'après le tableau 3, un patient atteint d'insuffisance cardiaque, dont le poids corporel maigre est de 70 kg et la Ccr, de 60 mL/min, devrait recevoir une dose quotidienne de 250 mcg (0,25 mg) de comprimés LANOXIN, habituellement après le repas du matin. En

L'absence de l'administration d'une dose d'attaque, on peut prévoir que la concentration sérique de digoxine à l'état stationnaire sera atteinte chez ce patient dans 11 jours environ.

Nourrissons et enfants :

En général, on recommande d'administrer des doses quotidiennes fractionnées chez les nourrissons et les jeunes enfants (de moins de 10 ans). La clairance rénale de la digoxine est diminuée durant la période néonatale et on doit apporter les changements appropriés à la posologie. Cette situation est particulièrement marquée chez les prématurés. Après la période néonatale immédiate, les enfants ont habituellement besoin de doses proportionnellement plus importantes que les adultes par rapport à leur poids corporel ou à leur surface corporelle. Pour les enfants de plus de 10 ans, la posologie est la même que pour les adultes, proportionnellement à leur poids corporel ou à leur surface corporelle. Selon certains chercheurs, les nourrissons et les jeunes enfants toléreraient des concentrations sériques légèrement plus élevées que les adultes.

Le tableau 4 montre les doses d'entretien quotidiennes pour chaque groupe d'âge. Ces doses devraient assurer l'effet thérapeutique avec le minimum de risque d'intoxication chez la plupart des patients présentant une insuffisance cardiaque avec un rythme sinusal normal. Ces recommandations présument que la fonction rénale est normale :

Tableau 4 : Doses quotidiennes d'entretien de comprimés LANOXIN chez les enfants dont la fonction rénale est normale

| Âge | Dose d'entretien quotidienne (mcg/kg) |
|----------------|----------------------------------------------|
| 2 à 5 ans | 10 à 15 |
| 5 à 10 ans | 7 à 10 |
| Plus de 10 ans | 3 à 5 |

Digitalisation graduelle avec une dose d'entretien

Pour une digitalisation plus graduelle, on peut aussi administrer une dose d'entretien appropriée dès le début. On peut utiliser les pourcentages du tableau 4 pour calculer cette dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.

On ne saurait trop insister sur le fait que les posologies suggérées pour les enfants et pour les adultes reposent sur une réponse clinique moyenne des patients et qu'il faut s'attendre à des écarts importants d'un patient à un autre. Par conséquent, pour un patient donné, le choix de la posologie doit absolument reposer sur l'évaluation clinique du patient.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il est conseillé aux patients de prendre la dose oubliée immédiatement s'ils s'aperçoivent de l'oubli dans les 12 heures de l'heure prévue et de ne pas la prendre s'ils s'aperçoivent de l'oubli plus de 12 heures après l'heure prévue. Les patients ne doivent pas doubler la dose en cas d'oubli et doivent consulter leur médecin s'ils ont oublié de prendre leur médicament 2 jours de suite ou plus.

Administration

La digoxine est habituellement administrée par voie orale à raison d'une seule dose quotidienne. On recommande l'administration fractionnée de la dose aux nourrissons et aux jeunes enfants.

SURDOSAGE

Adultes :

On doit arrêter l'administration de la digoxine jusqu'à la disparition complète de l'effet indésirable.

Il faut aussi s'efforcer de corriger les facteurs pouvant contribuer à l'effet indésirable (perturbations électrolytiques ou médicaments concomitants). Une fois l'effet indésirable disparu, le traitement par la digoxine peut être réinstauré, après une réévaluation soigneuse de la dose.

Le retrait de la digoxine peut suffire à traiter l'effet indésirable. Toutefois, lorsque le surdosage par la digoxine se manifeste d'abord par une arythmie cardiaque, un traitement supplémentaire peut être nécessaire.

Si le trouble du rythme est une bradyarythmie symptomatique ou un bloc cardiaque, il convient d'envisager d'inverser l'intoxication en administrant DIGIBIND [fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab (ovins))] (voir la sous-section Surdosage digitalique massif), de l'atropine, ou en insérant un stimulateur cardiaque temporaire. Toutefois, en cas de bradycardie asymptomatique ou de bloc cardiaque relié à la digoxine, le retrait temporaire du médicament et la surveillance cardiaque peuvent suffire.

Si le trouble du rythme est une arythmie ventriculaire, il convient d'envisager de corriger les troubles de l'équilibre électrolytique, en particulier en présence d'une hypokaliémie (voir la sous-section Administration de potassium) ou d'une hypomagnésémie. DIGIBIND est un antidote spécifique de la digoxine et peut être utilisé pour inverser une arythmie ventriculaire due à un surdosage par la digoxine pouvant mettre en jeu la vie du patient.

Administration de potassium

On doit s'efforcer de maintenir la concentration sérique de potassium entre 4,0 et 5,5 mmol/L. Le potassium est habituellement administré par la voie orale, mais lorsque la correction d'une arythmie est urgente et que la concentration sérique de potassium est basse, on peut administrer avec précaution du potassium par la voie intraveineuse.

Il convient de surveiller l'électrocardiogramme pour déceler toute manifestation de toxicité du potassium (p. ex., effet pic des ondes T) et d'observer l'effet sur l'arythmie. Les sels de potassium peuvent être dangereux chez les patients qui présentent une bradycardie ou un bloc cardiaque dû à la digoxine (à moins qu'il ne soit d'abord relié à une tachycardie supraventriculaire) ou dans le contexte d'un surdosage digitalique massif (voir la sous-section Surdosage digitalique massif).

Surdosage digitalique massif : Les manifestations toxiques menaçant le pronostic vital sont la tachycardie et la fibrillation ventriculaires graves, les bradyarythmies évolutives et le bloc cardiaque. L'administration d'une dose de digoxine de plus de 10 mg à un adulte précédemment en bonne santé ou de plus de 4 mg à un enfant précédemment en bonne santé ou une concentration sérique à l'état stationnaire dépassant 10 ng/mL entraînent souvent un arrêt cardiaque.

Il convient d'utiliser DIGIBIND pour inverser les effets toxiques d'un surdosage massif. La décision d'administrer DIGIBIND à un patient qui a ingéré une dose massive de digoxine, avant l'apparition de signes de toxicité menaçant le pronostic vital, doit se fonder sur la probabilité d'une manifestation toxique pouvant menacer la vie du patient (voir ci-dessus).

En cas d'ingestion digitalique massive, on doit administrer au patient de fortes doses de charbon activé afin de prévenir l'absorption de la digoxine et lier la digoxine dans l'intestin durant la circulation entéro-entérique. Il peut être indiqué de provoquer des vomissements ou de faire un lavage d'estomac, en particulier lorsque le patient se présente à l'hôpital dans les 30 minutes suivant l'ingestion. On ne doit pas provoquer de vomissements chez un sujet obnubile. Si plus de 2 heures se sont écoulées depuis l'ingestion ou si le patient présente déjà des signes d'intoxication, il peut être dangereux de déclencher des vomissements ou d'introduire une sonde gastrique, car ces mesures peuvent entraîner une réaction vagale aiguë susceptible d'aggraver une arythmie d'origine digitalique.

L'intoxication digitalique grave peut provoquer une sortie massive du potassium cellulaire, entraînant une hyperkaliémie pouvant mettre en danger la vie du patient. L'administration de suppléments de potassium dans le contexte d'une intoxication massive peut être dangereuse et devrait être évitée. Le meilleur traitement en cas d'hyperkaliémie causée par une intoxication digitalique est l'administration de DIGIBIND. Un traitement initial par le glucose et l'insuline peut être aussi nécessaire si l'hyperkaliémie elle-même met la vie du patient en danger.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'influence des glucosides digitaliques sur le myocarde dépend de la dose et comporte à la fois une action directe sur le muscle cardiaque et le système de conduction spécialisé et des actions indirectes sur le système cardiovasculaire par l'intermédiaire du système nerveux autonome. Les actions indirectes par l'intermédiaire du système nerveux autonome comprennent une action vagomimétique, responsable des effets des digitaliques sur les nœuds sinoauriculaires (SA) et auriculoventriculaires (AV) et une sensibilisation des barorécepteurs qui se traduit par une augmentation de l'activité nerveuse au niveau du sinus carotidien et par une accentuation de l'inhibition du système sympathique pour toute augmentation de la pression artérielle moyenne.

Les conséquences pharmacologiques de ces effets directs et indirects sont : un accroissement de la force et de la vitesse de contraction systolique du myocarde (action inotrope positive); un ralentissement de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif); un ralentissement de la conduction dans le nœud AV. À des doses plus élevées, les digitaliques entraînent une augmentation de l'influx sympathique du SNC vers les nerfs sympathiques cardiaques et périphériques. Cet accroissement de l'activité sympathique peut être un facteur important dans la toxicité cardiaque des digitaliques. La plupart des manifestations extracardiaques de l'intoxication digitalique passent aussi par l'intermédiaire du SNC.

Pharmacodynamique :

La digoxine améliore l'état hémodynamique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Un traitement de courte et de longue durée par ce médicament augmente le débit cardiaque et diminue la pression artérielle pulmonaire, la pression capillaire pulmonaire bloquée et la résistance vasculaire générale. Ces effets hémodynamiques s'accompagnent d'une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et d'une diminution des dimensions ventriculaires en fin de systole et en fin de diastole.

Le tableau 5 montre le délai d'apparition d'un effet pharmacologique et le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximum avec les préparations LANOXIN.

Tableau 5 : Délai d'apparition d'un effet et temps nécessaire pour atteindre l'effet maximum avec LANOXIN

| Produit | Délai d'apparition d'un effet* | Temps pour atteindre l'effet maximum* |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| LANOXIN, comprimés de digoxine D.N.C. | 0,5 à 2 heures | 2 à 6 heures |

* Documenté pour la rapidité de réponse ventriculaire dans la fibrillation auriculaire, l'effet inotrope et les changements à l'électrocardiogramme

Insuffisance cardiaque congestive :

Deux études à double insu, contrôlées par placebo, de 12 semaines portaient sur 178 patients (étude RADIANCE) et sur 88 patients (étude PROVED) présentant une insuffisance cardiaque de classe II ou III de la NYHA et traités précédemment par la digoxine, un diurétique et un inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) (étude RADIANCE seulement). Ces patients ont été répartis au hasard entre un groupe placebo et un groupe recevant de la digoxine. Les deux études ont montré une meilleure préservation de la capacité d'effort chez les patients du groupe digoxine. La poursuite du traitement par digoxine réduisait le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, comme le montraient les hospitalisations et les soins d'urgence associés à l'insuffisance cardiaque, ainsi que les besoins de traitement de l'insuffisance cardiaque. L'étude de plus grande envergure a aussi montré des avantages reliés au traitement en termes de classe de la NYHA et d'évaluation globale des patients. Dans l'autre étude, on a noté une tendance en faveur du traitement.

L'étude principale du groupe DIG (*Digitalis Investigation Group*) était une étude de mortalité multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, portant sur 6 801 patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était $\leq 0,45$. Lors

de la randomisation, 67 % étaient de classe I ou II de la NYHA, 71 % avaient une insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 44 % recevaient de la digoxine et la plupart recevaient un inhibiteur de l'ECA (94 %) et un diurétique (82 %) de façon concomitante. Les patients étaient répartis au hasard entre un groupe placebo et un groupe recevant de la digoxine, dont la dose était ajustée en fonction de l'âge, du sexe, du poids corporel maigre et de la créatinine sérique du patient (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et ont été suivis pendant 58 mois au maximum (médiane : 37 mois). La dose quotidienne médiane prescrite était de 0,25 mg. La mortalité globale, toutes causes réunies, était de 35 %, sans différence entre les groupes (limites de confiance à 95 % pour un risque relatif compris entre 0,91 et 1,07). La digoxine s'accompagnait d'une réduction de 25 % du nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, d'une réduction de 28 % dans le risque pour le patient d'être une fois au moins hospitalisé pour insuffisance cardiaque et d'une réduction de 6,5 % dans le nombre total des hospitalisations (quelle qu'en soit la cause).

L'utilisation de LANOXIN s'accompagnait d'une tendance à l'allongement du temps jusqu'au décès ou jusqu'à l'hospitalisation, toutes causes réunies. La tendance était évidente dans les sous-groupes de patients ayant une insuffisance cardiaque légère, ainsi que dans les cas de maladie plus grave, comme le montre le tableau 6. Bien que l'effet sur les décès ou les hospitalisations toutes causes réunies ne soit pas statistiquement significatif, une grande partie de l'avantage apparent provenait des effets sur la mortalité et sur les hospitalisations attribués à l'insuffisance cardiaque. Dans des situations de traitement sans avantage statistiquement significatif apparent d'après le point final primaire de l'étude, les résultats correspondant au point final secondaire doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 6 : Analyses de la mortalité et des hospitalisations dans des sous-groupes durant les deux premières années suivant la randomisation dans l'étude DIG avec LANOXIN

| | n | Risque de mortalité ou d'hospitalisation toutes causes réunies * | | | Risque de mortalité ou d'hospitalisation reliée à l'insuffisance cardiaque* | | |
|------------------------------|------|------------------------------------------------------------------|----------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------|------------------|
| | | Placebo | Digoxine | Risque relatif † | Placebo | Digoxine | Risque relatif † |
| Tous les patients (EF ≤0,45) | 6801 | 604 | 593 | 0,94 (0,88-1,00) | 294 | 217 | 0,69 (0,63-0,76) |
| Classe I/II de la NYHA | 4571 | 549 | 541 | 0,96 (0,89-1,04) | 242 | 178 | 0,70 (0,62-0,80) |
| FE 0,25-0,45 | 4543 | 568 | 571 | 0,99 (0,91-1,07) | 244 | 190 | 0,74 (0,66-0,84) |
| ICT ≤0,55 | 4455 | 561 | 563 | 0,98 (0,91-1,06) | 239 | 180 | 0,71 (0,63-0,81) |
| Classe III/IV de la NYHA | 2224 | 719 | 696 | 0,88 (0,80-0,97) | 402 | 295 | 0,65 (0,57-0,75) |
| FE <0,25 | 2258 | 677 | 637 | 0,84 (0,76-0,93) | 394 | 270 | 0,61 (0,53-0,71) |
| ICT >0,55 | 2346 | 687 | 650 | 0,85 (0,77-0,94) | 398 | 287 | 0,65 (0,57-0,75) |
| FE >0,45‡ | 987 | 571 | 585 | 1,04 (0,88-1,23) | 179 | 136 | 0,72 (0,53-0,99) |

FE= fraction d'éjection ; ICT=index cardiothoracique

* Nombre de patients ayant subi un incident durant les 2 premières années par 1000 patients randomisés.

† Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %).

‡ Etude DIG auxiliaire.

Fibrillation auriculaire chronique :

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire chronique, la digoxine ralentit le taux de

réponse ventriculaire rapide, selon une relation dose-effet linéaire, de 0,25 à 0,75 mg/jour. On ne devrait pas utiliser la digoxine dans le traitement d'une tachycardie auriculaire multifocale.

Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption gastro-intestinale de la digoxine est un processus passif. La digoxine des comprimés est absorbée dans une proportion de 60 à 80%. Lorsque les comprimés de digoxine sont administrés après des repas, la vitesse d'absorption de la digoxine diminue, mais la quantité totale de digoxine absorbée demeure habituellement la même. Toutefois, si la solution orale ou les comprimés sont ingérés avec un repas riche en fibres de son, la quantité absorbée peut diminuer.

Chez certains patients, la digoxine administrée par voie orale est transformée en produits de réduction cardio-inactifs (p. ex. la dihydrodigoxine) sous l'action de bactéries coliques. Selon certaines données, 1 patient sur 10 dégrade au moins 40% de la dose des comprimés ingérés. Il en résulte que certains antibiotiques peuvent augmenter l'absorption de la digoxine chez ces patients. Bien que l'inactivation des bactéries par les antibiotiques soit rapide, la concentration sérique de digoxine augmente à un taux constant avec l'importance de l'interaction bactérienne et peut pratiquement doubler dans certains cas.

Distribution :

Après administration, la phase de distribution du médicament dure de 6 à 8 heures. Par la suite, on observe une diminution beaucoup plus graduelle de la concentration sérique de digoxine, laquelle dépend de l'élimination du médicament par l'organisme. La hauteur du pic et la pente de la première partie de la courbe concentration sérique/temps (phases d'absorption et de distribution) dépendent de la voie d'administration et des caractéristiques d'absorption de la formulation. Les observations cliniques montrent que la concentration sérique élevée de digoxine observée au début du traitement ne correspond pas à la concentration au point d'action, alors qu'à l'utilisation chronique, la concentration sérique atteint un équilibre avec la concentration tissulaire, du fait de la distribution du médicament dans l'organisme, et est corrélée aux effets pharmacologiques. Chez chaque patient, la concentration sérique après distribution est reliée de manière linéaire à la posologie d'entretien et peut être utile dans l'évaluation des effets thérapeutiques et toxiques.

La digoxine est concentrée dans les tissus et a par conséquent un grand volume de distribution apparent. La digoxine traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaires. Au moment de l'accouchement, la concentration sérique de digoxine chez le nouveau-né est similaire à celle chez la mère. Environ 20 à 25 % de la digoxine plasmatique est liée aux protéines. Les variations notables de la masse du tissu adipeux n'influencent pas de façon appréciable sur la concentration sérique de la digoxine. Par conséquent, le volume de distribution est corrélé surtout avec le poids corporel maigre (idéal) du patient et non avec son poids total.

Métabolisme :

Le métabolisme a lieu partiellement dans l'estomac, mais peut se produire aussi dans le foie. Bien que 16 % seulement d'une dose de digoxine soit métabolisée, on a identifié un certain nombre de métabolites de la digoxine, ainsi que les voies métaboliques. Les métabolites bis-digitoxoside et mono-digitoxoside sont considérés comme cardioactifs. D'autres métabolites, telle la digoxigénine, sont considérés comme moins cardioactifs que la digoxine. Chez certains patients (représentant 10 % environ des patients prenant de la digoxine), des métabolites cardio-inactifs, telles la dihydrodigoxine et la dihydrodigoxigénine, peuvent provenir du métabolisme de la digoxine par des bactéries intestinales. Chez ces personnes, 40 % ou plus de la dose orale de digoxine peut être transformée en ces produits de réduction inactifs. Le métabolisme de la digoxine ne passe pas par le système enzymatique du cytochrome P-450.

Excrétion :

L'élimination de la digoxine se fait suivant une cinétique du premier ordre (c.-à-d. que la quantité de digoxine éliminée à tout moment est proportionnelle à la quantité totale de médicament dans l'organisme). Après une administration i.v. de digoxine à des sujets normaux, 50 à 70% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion rénale de la digoxine est proportionnelle au taux de filtration glomérulaire et est, en grande partie, indépendante du débit urinaire. La digoxine a une demi-vie de 1,5 à 2 jours chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

Les nouveau-nés tolèrent la digoxine de façon variable, car leur clairance rénale du médicament est réduite. Les prématurés et les nouveau-nés immatures sont particulièrement sensibles au médicament. De ce fait, la posologie doit être réduite et adaptée au degré de maturité de l'enfant, dont la clairance rénale augmente avec l'âge. Les enfants de plus de 1 mois ont généralement besoin de doses proportionnellement plus fortes que les adultes, calculées en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie :

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale reliée à l'âge, ce qui peut augmenter notablement la demi-vie d'élimination de la digoxine. En outre, le volume de distribution des digitaliques peut diminuer chez les patients âgés du fait de la réduction de la masse musculaire. Ces facteurs peuvent favoriser une intoxication digitalique chez ces patients.

Sexe :

La digoxine est éliminée de l'organisme surtout par les reins. Bien que la clairance de la digoxine soit 10 à 15 % plus basse chez les femmes que chez les hommes, on ne s'attend pas à ce que l'effet du sexe du patient sur la pharmacocinétique de la digoxine soit cliniquement notable lorsqu'on commence ou surveille un traitement par la digoxine.

Race :

Les différences pharmacocinétiques de la digoxine suivant les races n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle. Le médicament étant éliminé surtout sous forme inchangée par les reins et étant donné qu'il n'existe pas de différence importante de clairance de la créatinine suivant les races, on ne prévoit aucune différence pharmacocinétique due à la race.

Insuffisance hépatique :

Les profils de concentration plasmatique de la digoxine chez les patients présentant une hépatite aiguë sont généralement à l'intérieur de la gamme de profil d'un groupe de sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale :

On peut corrélérer la clairance de la digoxine surtout avec la fonction rénale, comme l'indique la clairance de la créatinine. Chez les enfants atteints d'une maladie rénale, il faut ajuster la dose de digoxine avec soin en se fondant sur la réponse clinique.

Chez les patients anuriques, la demi-vie de la digoxine est prolongée jusqu'à 4 à 6 jours. La digoxine n'est pas retirée de façon efficace par la dialyse, l'exsanguino-transfusion ou la circulation extracorporelle, parce que la plus grande partie du médicament réside dans les tissus, plutôt que dans la circulation sanguine.

Polymorphisme génétique :

L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de LANOXIN n'a pas été étudié.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15°C et 30°C dans un endroit sec, protégé de la lumière. Éviter d'exposer le médicament à une chaleur excessive.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

0,0625 mg : Un comprimé rond, pêche, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « LANOXIN » au-dessus de « U3A » sur un côté et rien de l'autre, contient : 0,0625 mg (62,5 mcg) de digoxine. Ingrédients non médicinaux : amidon (maïs), FD&C jaune n° 6, lactose, stéarate de magnésium. Sans tartrazine. Flacons de 100 et 250 comprimés.

0,125 mg : Un comprimé rond, jaune, plat, portant l'inscription « LANOXIN Y3B » et une rainure sur un côté et rien de l'autre, contient 0,125 mg (125 mcg) de digoxine. Ingrédients non médicinaux : amidon (maïs), D&C jaune n° 10, lactose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium. Sans tartrazine. Flacons de 100, 250, 500 et 1000 comprimés.

0,25 mg : Un comprimé rond, blanc, biconvexe, portant l'inscription « LANOXIN X3A » et une rainure sur un côté et rien de l'autre, contient 0,25 mg (250 mcg) de digoxine. Ingrédients

non médicinaux : amidon (maïs), lactose, stéarate de magnésium. Sans colorant ni tartrazine.
Bouteilles de 100, 250, 500 et 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

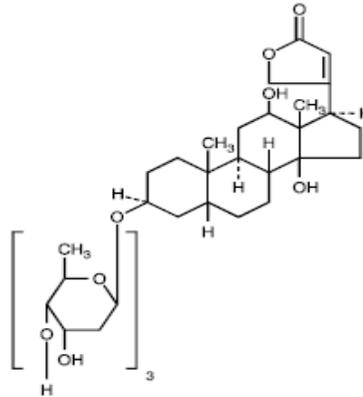
Substance pharmaceutique

Nom propre : Digoxine

Nom chimique : 3β -[(O-2, 6-didéoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1-4)-O-2,6-didéoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1-4)-2,6-didéoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12 β ,14-dihydroxy-5 β -card-20(22)-énolide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{41}H_{64}O_{14}$; MM = 780,95 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La digoxine se présente sous forme de cristaux blancs inodores qui fondent en se décomposant au-dessus de 230 °C. Le médicament est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther; est légèrement soluble dans l'alcool dilué (50 %) et dans le chloroforme et complètement soluble dans la pyridine.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité standard, randomisée, croisée, a été conduite chez 26 hommes adultes sains volontaires, sur une seule dose orale des comprimés de LANOXIN de 0,25 mg (formulation additionnelle B) contre les comprimés LANOXIN (formulation originale A) de 0,25 mg de digoxine D.N.C. administré en une dose de 0,5 mg en condition de jeûne et nourri. Les données pharmacocinétiques calculées sont présentées dans les tableaux suivants.

| ÉTUDE EN PÉRIODE DE JEÛNE SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ DIGOXINE (2 x 0,25 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Paramètre | Test LANOXIN (B) Comprimés de digoxine, D.N.C. | Référence LANOXIN (A) Comprimés de digoxine, D.N.C. | Rapport des moyennes géométriques (%)* | Intervalle de confiance (95%) |
| ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL) | 27,646 28,31 (22,0) | 27,695 28,30 (22,4) | 99,8 | 99,8% (92,9 – 107,3) |
| ASC ₁ (ng·h/mL) | 37,844 39,29 (28,3) | 38,300 39,69 (29,1) | 98,8 | 98,8% (91,3 – 106,9) |
| C _{MAX} (ng/mL) | 2,29174 2,3871 (29,0) | 2,09812 2,1677 (27,0) | 109,2 | 109,2% (96,2 – 124,1) |
| T _{MAX} * (h) | 1,192 (51,5) | 1,317 (41,4) | --- | --- |
| T _{1/2} * (h) | 42,94 (25,3) | 42,75 (20,4) | --- | --- |

*Expression de la moyenne arithmétique seulement (CV%)

**Basé sur les estimations des moindres carrés

ÉTUDE EN ÉTAT NOURRI
SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
DIGOXINE
(2 x 0,25 mg)
De données mesurées
Moyennes géométriques
Moyenne arithmétique (CV%)

| Paramètre | Test LANOXIN (B) Comprimés de digoxine, D.N.C. | Référence LANOXIN (A) Comprimés de digoxine, D.N.C. | Rapport des moyennes géométriques% ** | Intervalle de confiance 95% |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL) | 21,000 21,58 (24,3) | 20,595 21,06 (20,6) | 102,0 | 102,0% (95,7 – 108,7) |
| ASC ₁ (ng·h/mL) | 28,913◇ 30,12 (29,7) | 28,851§ 30,14 (30,6) | 98,4 | 98,4% (88,1 – 110,0) |
| C _{MAX} (ng/mL) | 1,71599 1,7946 (31,9) | 1,52144 1,5787 (28,0) | 112,8 | 112,8% (102,5 – 124,1) |
| T _{MAX} * (h) | 1,416 (57,9) | 1,490 (43,9) | --- | --- |
| T _{1/2} * (h) | 39,74 ◇ (24,5) | 44,90 § (43,1) | --- | --- |

*Expression de la moyenne arithmétique seulement (CV%)

**Basé sur les moindres carrés.

◇ n = 23

§ n = 25

Données démographiques et conception de l'étude

Tableau 7 - Résumé des données démographiques des patients lors des études cliniques contrôlées de la digoxine dans l'insuffisance cardiaque congestive

| Étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n=nombre) | Âge moyen (intervalle) | Sexe |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Digitalis Investigation Group (Étude DIG) | Randomisée à double insu, contrôlée par placebo | Dose quotidienne : 0,125 - 0,500 mg en comprimés (dose médiane : 0,25 mg) Durée de l'étude : Entre 28 et 58 mois (durée moyenne : 37 mois) | Total : 7788 patients À la randomisation, 67 % classe I ou II de la NYHA, 71 % avec insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 44 % avaient reçu de la digoxine et la plupart recevaient un inhibiteur de l'ECA (94 %) et un diurétique (82 %) concomitants. Étude principale : (fraction d'éjection ventriculaire gauche de 0,45 ou moins) : Digoxine - 3 397 patients Placebo - 3 403 patients Étude auxiliaire : (fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 0,45) : Digoxine - 492 patients Placebo - 496 patients | Digoxine Âge moyen : 63,4 ans Plage : 63,41 - 11,0 ans Placebo Age moyen : 63,5 ans Plage : 63,5 ± 10,8 ans | Digoxine Hommes et femmes (22,2 %) Placebo Hommes et femmes (22,5 %) |
| GHI3A 436 (Étude PROVED) | Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles | Dose quotidienne 0,125, 0,25, 0,375, ou 0,5 mg en comprimés avec un diurétique Durée de l'étude : Minimum de 12 semaines | Total : 88 patients Digoxine- 42 patients Placebo - 46 patients | Digoxine Âge moyen : 63,7 ans Plage : 25,0-89,0 Placebo Âge moyen: 63,7 ans Plage: 40,0-82,0 | Digoxine Hommes : 38 Femmes : 4 Placebo Hommes: 37 Femmes : 9 |
| GHBA 437 (Étude RADIANCE) | Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles | Dose quotidienne: 0,125, 0,25, 0,375, ou 0,5 mg en comprimés avec un inhibiteur de l'ECA et un diurétique Durée de l'étude : 12 semaines | Total : 178 patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III de la NYHA traités précédemment par la digoxine, un diurétique et un inhibiteur de l'ECA Digoxine - 85 patients Placebo - 93 patients | Digoxine Âge moyen : 61,4 ans Plage : 34,0-84,0 Placebo Âge moyen: 59,2 ans Plage : 24,0-82,0 | Digoxine Hommes : 60 Femmes : 25 Placebo Hommes: 76 Femmes : 17 |

Résultats des études

Tableau 8 -- Résultats des études cliniques contrôlées de la digoxine dans l'insuffisance cardiaque congestive

| Paramètres primaires | Valeurs et signification statistique associées au médicament et au placebo à des doses spécifiques |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etude DIG | |
| <p>Issue primaire : mortalité. Issue secondaire : mortalité pour causes cardio-vasculaires, décès pour aggravation d'insuffisance cardiaque, hospitalisation pour aggravation d'insuffisance cardiaque et hospitalisation pour d'autres causes, en particulier intoxication soupçonnée par la digoxine.</p> | <p>Il y a eu 1 181 décès (34,8 %) dans le groupe digoxine et 1 194 décès (35,1 %) dans le groupe placebo. Il y avait une tendance à la diminution du risque de décès attribuée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque (risque relatif : 0,88; intervalle de confiance à 95 % : 0,77 à 1,01 ; p = 0,06). Globalement, il y a eu 6 % d'hospitalisations de moins dans le groupe digoxine que dans le groupe placebo et moins de patients ont été hospitalisés pour aggravation d'insuffisance cardiaque (26,8 % contre 34,7 % ; risque relatif : 0,72; intervalle de confiance à 95 % : 0,66 à 0,79 ; p < 0,001).</p> |
| GHBA 436 (Étude PROVED) | |
| <p>Les objectifs primaires étaient l'évaluation des effets du retrait de la digoxine sur : 1) la tolérance à l'effort et 2) le taux de retraits de l'étude dus à une aggravation d'insuffisance cardiaque congestive chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe II-III de la NYHA avec rythme sinusal normal et recevant un traitement par des diurétiques.</p> | <p>Chez les patients retirés du traitement par la digoxine, on a remarqué une aggravation de la capacité maximale d'effort (changement médian du temps d'effort : -96 secondes) par rapport aux patients continuant la digoxine (changement du temps d'effort : +4,5 secondes) (p = 0,003). On a aussi remarqué une incidence accrue d'échec du traitement (p = 0,039) (39 % dans le groupe des patients retirés contre 19 % dans le groupe des patients continuant la digoxine) et une diminution du temps jusqu'à l'échec de traitement (p = 0,037). En outre, les patients continuant la digoxine avaient un poids corporel inférieur (p = 0,044), une fréquence cardiaque plus basse (p = 0,003) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus élevée (p = 0,016).</p> |
| GHBA-437 (Étude RADIANCE) | |
| <p>Les objectifs primaires étaient l'évaluation des effets du retrait de la digoxine sur la tolérance à l'effort et sur le taux de retraits de l'étude dus à une aggravation d'insuffisance cardiaque congestive chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe II-III de la NYHA avec rythme sinusal normal et recevant un traitement par des diurétiques et un inhibiteur de l'ECA. Le point final était la dernière mesure obtenue durant la période de retrait de la digoxine (à double insu) pour chaque patient.</p> | <p>On a noté une aggravation de l'insuffisance cardiaque nécessitant le retrait de l'étude chez 23 patients passés de la digoxine au placebo, contre 4 patients seulement continuant de recevoir la digoxine (p < 0,001). Le risque relatif d'aggravation de l'insuffisance cardiaque dans le groupe placebo, en comparaison du groupe digoxine, était de 5,9 (intervalle de confiance à 95 % : 2,1 à 17,2). Toutes les mesures de capacité fonctionnelle accusaient une détérioration chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux continuant de recevoir la digoxine (p = 0,033 pour la tolérance maximum à l'effort, p 0,01 pour l'endurance à l'effort sous-maximal et p = 0,019 pour la classe d'insuffisance cardiaque de la <i>New York Heart Association</i>). En outre, chez les patients passés de la digoxine au placebo, on a noté un score de qualité de vie inférieur (p = 0,04), une diminution de la fraction d'éjection (p = 0,001) et une augmentation de la fréquence cardiaque (p = 0,001) et du poids corporel (p < 0,001).</p> |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition de la sodium-potassium ATPase :

La digoxine inhibe la sodium-potassium ATPase, une enzyme régulant les quantités de sodium et de potassium à l'intérieur des cellules. L'inhibition de cette enzyme mène à une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium et ainsi (par de la stimulation de l'échange sodium-calcium) à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium.

Effet inotrope positif :

Les ions de sodium et de calcium pénètrent dans les cellules du muscle cardiaque durant chaque cycle de dépolarisation, contraction et repolarisation. Plus la quantité de calcium activateur est grande, plus forte est la contraction.

Actions électrophysiologiques :

Les fibres musculaires des oreillettes et des ventricules et les fibres spécialisées de stimulation et de conduction cardiaque ont des réponses et des sensibilités différentes aux glucosides cardiaques qui sont les résultantes des effets directs de ces médicaments sur les cellules cardiaques et des effets indirects, à médiation nerveuse. À concentration sérique ou plasmatique thérapeutique et non toxique (1 à 2 ng/mL), la digoxine diminue l'automatisme et augmente le potentiel de membrane diastolique maximum au repos, surtout dans le tissu nodal auriculo-ventriculaire (AV), du fait d'une augmentation du tonus vagal et d'une diminution de l'activité du système nerveux sympathique. Il se produit également un allongement de la période réfractaire effective et une diminution de la vitesse de conduction dans le tissu nodal AV. À concentration plus élevée, cela peut provoquer une bradycardie ou un arrêt sinusal et/ou un allongement du temps de conduction AV ou un bloc cardiaque.

MICROBIOLOGIE

Aucunes études de microbiologie n'ont été menées avec LANOXIN.

TOXICOLOGIE

Aucunes études de longue durée n'ont été menées chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de la digoxine; aucunes études n'ont été effectuées non plus pour évaluer le potentiel mutagène de la digoxine ou son potentiel à affecter la fertilité.

RÉFÉRENCES

1. USP DI 2004. Medical Economics Staff. Digitalis Glycosides (Systemic). Thomson MICROMEDEX; 1087-1098.
2. Reynolds JE. Ed Martindale The Extra Pharmacopea. 31st Ed. London. Royal Pharmaceutical Society. 1996; 870-874.
3. AHFS Drug Information® 2004; 1591-1593.
4. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The New England Journal of Medicine 1997; 336(8): 525-533.
5. Packer, M., Gheorghiade, M., Young, J.B., Costantini, P.J., Adams, K.F., Cody, R.J, Smith, L.K., Voorhees, L.V., Gourley, L.A., Jolly, M.K. Withdrawal of Digoxine from Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors. The New England Journal of Medicine 1993; 329(1):1-7.
6. Uretsky, B.F., Young, J.B., Shahidi, F.E., Yellen, L.G., Harrison, M.C., Jolly, M.K. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol 1994; 24(2):578-579.
7. Smith H., Battjes E., Yan S., Kaakeh Y. Chronic Digoxin Toxicity Precipitated by Dronedarone. Annals of Pharmacotherapy 2014; 48(7): 923-927.
8. Micromedex Healthcare Series. Internet database. Digoxin. Greenwood Village, Colo: Thomsom Micromedex. Accédé le 18 septembre 2015.
9. Albert KS., Ayres JW., DiSanto AR., Weidler DJ., Sakmar E., Hallmark MR., Stoll RG., DeSante KA., Wagner JG. Influence of Kaolin-Pectin Suspension on Digoxin Bioavailability. Journal of Pharmaceutical Sciences – 1978; 1582-1586.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES
CONSOUMATEURS**

LANOXIN
Comprimés de digoxine D.N.C.
0,0625; 0,125 et 0,250 mg

Ce document est la partie III de la « monographie de produit » publiée lorsque la vente de LANOXIN a été autorisée au Canada. Il est destiné spécifiquement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé, qui ne dit pas tout ce qu'il y a à savoir sur LANOXIN. Si vous avez des questions sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec le pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi ce médicament est-il utilisé:

Ce médicament est utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. La circulation est mauvaise, du liquide peut s'accumuler dans les poumons et dans les jambes. Ce médicament peut aussi être utilisé chez les patients dont la fréquence cardiaque est élevée ou le rythme cardiaque irrégulier. Si votre cœur est rapide ou irrégulier (par exemple, une fibrillation auriculaire), la digoxine peut ralentir le cœur et maîtriser sa fréquence de battement.

Comment agit-il :

Si vous avez une insuffisance cardiaque, la digoxine peut améliorer la capacité de pompage de votre cœur. Si le cœur pompe mieux, les symptômes comme l'essoufflement s'atténuent souvent. Vos activités quotidiennes deviennent plus faciles à accomplir.

Quand est-il déconseillé d'utiliser ce médicament:

Si vous avez eu une réaction inhabituelle ou allergique aux médicaments contenant de la digoxine.

Quel est l'ingrédient médicamenteux :
digoxine

Quels sont les ingrédients non médicinaux:

Amidon (maïs), D&C jaune n°10 (0,125 mg seulement), FD&C jaune n°6 (0,625 mg seulement), lactose, oxyde de fer jaune (0,125 mg seulement), stéarate de magnésium

Quelles sont les formes posologiques :

Comprimés de digoxine D.N.C. :

- 0,0625 mg
- 0,125 mg
- 0,25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Bien que la digoxine ait été prescrite pour aider certains patients à perdre du poids, on ne devrait *jamais* l'utiliser de cette manière. La digoxine utilisée incorrectement peut causer des problèmes graves.

AVANT d'utiliser LANOXIN, parlez-en avec votre médecin ou le pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir durant le traitement. La digoxine traverse le placenta et ne devrait pas être utilisée par les femmes enceintes, à moins que ce ne soit absolument nécessaire
- vous allaitez : la digoxine est distribuée dans le lait maternel; la prudence est donc de rigueur
- vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance, en vente libre ou à base de plantes
- vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus susceptible de ressentir les effets secondaires de la digoxine. Un ajustement de posologie ou une surveillance spéciale peuvent être requis
- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à des médicaments digitaliques.

La présence d'autres problèmes médicaux peut affecter l'utilisation des médicaments digitaliques. N'oubliez surtout pas d'indiquer à votre médecin tout problème médical que vous pourriez avoir, en particulier :

- des troubles de l'équilibre des électrolytes (déséquilibre des sels de l'organisme);
- maladie cardiaque ;
- maladie pulmonaire (grave);
- problèmes de rythme cardiaque;
- maladie rénale;
- maladie hépatique;
- maladie de la thyroïde.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec LANOXIN incluent :

- les autres médicaments utilisés pour régulariser les battements irréguliers du cœur, tels la dronédarone, la quinidine, l'amiodarone ou la propafénone;
- les antiacides ou les laxatifs contenant de l'aluminium, du magnésium ou du kaolin-pectine, tels Maalox, Rolaid, Mylanta, lait de magnésie, etc.;
- les bêtabloquants, tels l'aténolol, le propranolol, l'acébutolol, le métoprolol, le labétalol ou le nadolol;
- les inhibiteurs calciques, tels le diltiazem, l'amlodipine, la féléodipine, la nifédipine, le vérapamil, etc.;
- les anticancéreux;
- les diurétiques, tels l'hydrochlorothiazide, la chlorothiazide, la chlorthalidone, le furosémide, le triamtérène, l'amiloride, le spironolactone, etc.;
- les stéroïdiens, tels la prednisone, la méthylprednisolone, la prednisolone, la

- dexaméthasone, etc.;
- les médicaments de la thyroïde;
- l'amphotéricine B;
- la cholestyramine ou le colestipol;
- l'érythromycine ou la clarithromycine;
- l'indométhacine;
- l'itraconazole;
- la métoclopramide (Reglan);
- la rifampine;
- les inhibiteurs des protéases tels que le saquinavir/ritonavir, le cobicistat, le simeprevir ;
- la sulfasalazine ;
- la tétracycline.

Les produits à base de plantes médicinales qui peuvent interagir avec LANOXIN (p. ex. le millepertuis).

Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie ou d'établir une surveillance spéciale si vous prenez un des médicaments énumérés ci-dessus.

D'autres médicaments peuvent aussi interagir avec la digoxine ou affecter votre état. Parlez-en avec votre médecin ou avec le pharmacien avant de prendre des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, y compris les médicaments à base de plantes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose usuelle :

- Prenez la digoxine exactement comme vous l'a recommandé votre médecin. Si vous ne comprenez pas les instructions, demandez des explications au pharmacien, à l'infirmière ou au médecin.
- Prenez chaque dose avec un plein verre d'eau.
- Essayez de prendre la digoxine à la même heure tous les jours.
- Demandez à votre médecin de vous enseigner la manière de surveiller votre fréquence cardiaque et de vous indiquer la fréquence à laquelle vous devriez le contacter avant de continuer de prendre votre médicament.
- N'arrêtez pas de prendre la digoxine sans en parler d'abord à votre médecin. Un arrêt soudain du médicament pourrait empirer votre état. Même si vous vous sentez mieux maintenant, il se peut que ce médicament soit indispensable pour aider votre cœur à fonctionner correctement.
- Veillez à toujours emporter suffisamment de digoxine durant les vacances ou en voyage.
- Il se peut que votre médecin veuille faire des tests sanguins durant le traitement par la digoxine, pour surveiller la quantité du médicament dans votre organisme.
- Ce médicament a été testé chez les enfants. La posologie doit être individualisée selon les instructions de votre médecin.
- Il peut falloir plusieurs semaines à plusieurs mois pour que la digoxine améliore le fonctionnement de votre cœur. Ne vous étonnez pas si vos symptômes ne disparaissent pas

immédiatement. Continuez de prendre la digoxine telle que prescrite. La digoxine est utilisée pour traiter les affections cardiaques de longue durée, il se peut donc que vous ayez à prendre la digoxine pour le restant de vos jours. Appelez votre médecin si vous avez des problèmes avec le médicament.

- Il peut falloir réduire la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Surdosage :

- Demandez des soins médicaux d'urgence.
- Les symptômes du surdosage par la digoxine comprennent : nausées, vomissements, diminution de l'appétit, diarrhée, confusion, crises d'épilepsie, hallucinations, «halo» lumineux autour des objets, vision en vert ou en jaune, fatigue, battements cardiaques irréguliers et pouls anormalement rapide ou lent.

Oubli d'une dose:

Prenez la dose oubliée si moins de 12 heures se sont écoulées. Si plus de 12 heures se sont écoulées, sautez la dose oubliée et ne prenez que la dose prévue à l'heure voulue. **Ne doublez pas** la dose de médicament. Avertissez votre médecin si vous avez oublié deux doses ou plus de LANOXIN.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants, parlez-en à votre médecin :

- dépression;
- diminution de la libido;
- augmentation du volume des seins chez les hommes.

| LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet | Voir immédiatement un médecin ou un pharmacien | | Arrêter le médicament et appeler un médecin ou un pharmacien |
| | Seulement si grave | Dans tous les cas | |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---|---|
| - réaction allergique (difficulté à respirer; obstruction de la gorge et gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou urticaire) | | | √ |
| - céphalées intenses, évanouissement ou somnolence extrême ou étourdissement | | √ | |
| - pouls irrégulier | | √ | |
| - pouls lent (moins de 60/ minute) | | √ | |
| - pouls anormalement rapide | | √ | |
| - changements de vision (p. ex., vision jaune-vert ou trouble) | | √ | |
| - hallucinations | | √ | |
| - comportement anormal ou psychotique | | √ | |
| - baisse de l'appétit et diarrhée | | √ | |
| - fatigue ou faiblesse inhabituelle | | √ | |
| - nausées ou vomissements | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Contactez votre médecin ou le pharmacien si vous ressentez des effets inattendus en prenant les comprimés LANOXIN.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15°C et 30°C dans un endroit sec et protégez-le de la lumière. Évitez de l'exposer à une chaleur excessive. Placez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice de l'adresse : 0701E
 - Ottawa (Ontario)
 - K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en contactant Pharmascience inc. au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 6 janvier 2016