

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr} **APO-DIGOXIN**

Comprimés de digoxine USP, D.N.C

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

Glucoside cardiotonique

**APOTEX INC.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
14 août 2020**

Numéro de contrôle de la présentation : 239433

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	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	33
MICROBIOLOGIE	33
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES.....	34
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	 35

Pr **APO-DIGOXIN**
Comprimés de digoxine USP, D.N.C

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 0,0625 mg, 0,125 mg, 0,25 mg	Lactose, stéarate de magnésium, amidon (maïs) et les colorants suivants : laque d'aluminium jaune soleil à 40 % (0,0625 mg), jaune D&C n° 10, laque d'aluminium 14-18 % (0,125 mg), oxyde de fer jaune (0,125 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-DIGOXIN (digoxine en comprimés) est indiqué pour :

L'insuffisance cardiaque congestive : APO-DIGOXIN est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque légère ou modérée. APO-DIGOXIN augmente la fraction d'éjection ventriculaire gauche et atténue les symptômes d'insuffisance cardiaque mis en évidence par la capacité d'effort, les hospitalisations et les soins d'urgence reliés à l'insuffisance cardiaque, sans effet sur la mortalité. Si possible, APO-DIGOXIN devrait être utilisé avec un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, toutefois, l'ordre optimal pour l'administration initiale de ces trois médicaments ne peut être spécifié.

Habituellement, l'administration de la digoxine se continue une fois que l'insuffisance cardiaque a été maîtrisée, sauf si une cause déclenchante connue n'a pas été corrigée. Des études ont démontré que l'arrêt de la digoxine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque pouvait empirer l'état fonctionnel, 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 (p. ex., patients avec une fonction rénale instable ou une kaliémie fluctuante), on peut envisager un retrait prudent de la digoxine. Si l'administration de la digoxine est arrêtée, le patient doit être suivi régulièrement pour déceler tout signe clinique d'insuffisance cardiaque récidivante.

Fibrillation auriculaire : APO-DIGOXIN est indiqué pour le contrôle 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 patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de faire de 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 10 ans) :

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 ajustée au degré de maturité. La digitalisation des nourrissons et des enfants doit être individualisée (voir 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 APO-DIGOXIN (comprimés de digoxine). L'hypersensibilité à APO-DIGOXIN est une contre-indication en soi. Quoique rare, l'allergie à la digoxine peut se produire. Toutefois, 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**Mises en garde et précautions importantes**

Consultez votre médecin avant de prendre d'autres médicaments sur ordonnance, en vente libre ou à base d'herbes médicinales.

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.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les doses d'entretien d'APO-DIGOXIN (comprimés de digoxine) sont inférieures aux doses d'entretien usuelles (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'insuffisance cardiaque accompagnant une glomérulonéphrite aiguë exige une grande prudence dans la digitalisation. Il peut être nécessaire de recourir à des doses d'attaque et d'entretien relativement faibles avec l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs et une surveillance étroite est essentielle. On doit cesser le traitement par APO-DIGOXIN (comprimés de digoxine) dès que possible, surtout si un essai thérapeutique ne se traduit pas par une amélioration. 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.

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 il faut 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 de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de la digoxine; aucune étude n'a été effectuée non plus pour évaluer le potentiel mutagène de la digoxine ou son potentiel de réduction de 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 un ou deux jours avant la défibrillation. Une défibrillation non urgente doit être reportée si on soupçonne une intoxication digitalique. S'il était imprudent de reporter la défibrillation, il convient de choisir un niveau d'énergie minimum pour commencer, puis 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 l'obstacle à l'éjection 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, ce 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 indésirable de la demande d'oxygène par le myocarde et par une ischémie.

Dépendance/tolérance

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

Fonction endocrinienne et métabolisme

Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique :

Chez les patients présentant une hypokaliémie, l'intoxication par la digoxine peut se produire même si la concentration sérique de digoxine se situe 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 aussi être 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. En général, on doit éviter les fluctuations rapides de la concentration sérique de potassium ou d'autres électrolytes, et il convient de réserver l'administration i.v. avec du potassium aux circonstances particulières indiquées ci-après (voir SURDOSAGE).

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 artérioveineux), 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 d'éviter l'intoxication.

Fonction rénale

Patients ayant une maladie rénale :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'entretien de digoxine requise est inférieure à la dose d'entretien usuelle (voir 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 deux 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 patients atteints d'insuffisance rénale, 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 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 à l'état d'équilibre 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 estimée à laquelle le nourrisson serait 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'empoisonnement accidentel chez les enfants. La tolérance aux glucosides digitaliques des nouveau-nés est très variable, du fait de la clairance rénale réduite du médicament. Les prématurés et les nouveau-nés immatures sont particulièrement sensibles au médicament. 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) :

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. Les personnes âgées sont plus susceptibles de faire de l'insuffisance rénale liée 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 diminuer

chez les patients âgés du fait de la réduction de la masse musculaire. Ces facteurs peuvent favoriser une intoxication digitalique chez ces patients.

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 APO-DIGOXIN (comprimés de digoxine). La fréquence des évaluations dépend des circonstances cliniques. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir des renseignements détaillés concernant la concentration sérique de digoxine.

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 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 lorsque l'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 toujours être choisie avec soin et ajustée à l'état clinique du patient. Autrefois, lorsque de fortes doses de digoxine étaient utilisées et que peu d'attention était portée 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 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 de récentes études cliniques contrôlées 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 de la digoxine 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 système nerveux central étaient moins fréquentes.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Adultes :**Troubles cardiaques :**

Chez les adultes atteints de cardiopathie, les arythmies le 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, était 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'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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 associées 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 floue, xanthopsie), des céphalées, de la fatigue, de l'apathie, une psychose et des troubles mentaux (p. ex., anxiété, dépression, délire et hallucinations) peuvent se produire.

Autres :

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

Le tableau 1 résume les fréquences des effets indésirables mentionnés ci-dessus chez des patients traités par des comprimés de digoxine ou par un placebo dans le cadre de deux études de retrait, à répartition aléatoire, 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 l'ajustement de la posologie en fonction de la concentration sérique de digoxine et 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'inclusion dans l'étude.

Tableau 1 : Effets indésirables des comprimés de digoxine lors de deux études de retrait à double insu, contrôlées par placebo, à groupes parallèles (nombre de patients signalant les effets)		
Effet indésirable	Patients sous digoxine (n = 123) (%)	Patients sous placebo (n = 125) (%)
Cardiaque		
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-intestinal		
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		
Céphalée	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 peu fréquents du médicament observés au cours des essais 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 thrombocytopenie, 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 les plus fréquentes sont les troubles de la conduction ou les tachyarythmies supra-ventriculaires, p. ex., la tachycardie auriculaire avec ou sans bloc et la tachycardie jonctionnelle (nodale). Les arythmies ventriculaires sont plus rares. La bradycardie sinusale peut aussi être un signe avertisseur d'intoxication par la digoxine, surtout chez les nourrissons, et ce, même en l'absence d'un bloc cardiaque de 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 d'une intoxication par la digoxine, jusqu'à ce qu'une évaluation plus approfondie démontre le contraire.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Il faut être prudent lorsqu'on administre la digoxine et le saquinavir en concomitance (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 ne pas être nécessairement prévisible, il est important d'évaluer soigneusement l'ajout ou le retrait d'un médicament à un schéma thérapeutique contenant de la digoxine dans le contexte du patient et de sa situation clinique.

Les corticostéroïdes et les diurétiques épuisant 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 [érythromycine, clarithromycine (ou d'autres antibiotiques macrolides) et tétracycline] peuvent accroître l'absorption de la digoxine dans la partie inférieure de l'intestin par métabolisme bactérien chez les patients qui neutralisent la digoxine, et augmenter le risque d'intoxication digitalique. Des études récentes ont démontré que des bactéries coliques spécifiques présentes dans les voies gastro-intestinales inférieures transformaient 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 proportionnellement 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

La liste de médicaments du tableau suivant est établie à partir de signalements de cas, d'études cliniques ou du risque potentiel d'interaction grave (médicaments contre-indiqués).

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

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	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.	Il convient de surveiller la concentration sérique de digoxine parce que des diminutions moyennes de 16 à 22 % de la concentration sérique de digoxine ont été observées après l'administration d'une dose unique d'albutérol (par voie i.v. ou orale) à des volontaires sains qui avaient reçu de la digoxine pendant 10 jours.
Alprazolam	C, EC	L'utilisation concomitante peut entraîner une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, diarrhées, arythmies, céphalées persistantes, confusion, évanouissement, troubles visuels), peut-être par réduction de la clairance rénale de la digoxine.	Surveiller les signes d'intoxication par la digoxine, et en présence de symptômes, établir la concentration de digoxine et diminuer la dose en conséquence.
Amiodarone	C, EC	L'utilisation concomitante peut entraîner une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Des augmentations de la concentration sérique 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 l'intoxication par la digoxine peut ne 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 qui prennent de la digoxine, envisager d'arrêter la digoxine, ou de diminuer la dose de digoxine d'environ 50 %. Si le traitement par la digoxine se poursuit, surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine et les signes cliniques d'une intoxication par la digoxine.
Antiacides ou absorbants antidiarrhéiques (p. ex., kaolin et pectine) ou sulfasalazine	EC	L'utilisation concomitante peut réduire la concentration et l'efficacité de la digoxine en diminuant sa biodisponibilité.	La concentration sérique de digoxine devrait être surveillée. Les intervalles posologiques entre les antiacides/absorbants antidiarrhéiques et la digoxine peuvent être séparés d'environ deux heures pour éviter les séquences des interactions médicamenteuses possibles.
Antibiotiques	C, EC	L'utilisation concomitante de certains	Une surveillance étroite de la

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
oraux, surtout les macrolides, tels que la clarithromycine ou l'érythromycine ou la tétracycline		antibiotiques oraux peut augmenter l'absorption de la digoxine chez les patients qui inactivent la digoxine par métabolisme bactérien dans l'intestin inférieur, et l'augmentation de la concentration sérique de digoxine peut entraîner une intoxication digitale (nausées, vomissements, arythmies).	concentration sérique de digoxine et de l'intoxication par la digoxine est recommandée lorsqu'une antibiothérapie est ajoutée ou retirée. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.
Anticancéreux (comme la bléomycine, la cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine, le vandétanib et la vincristine) ou radiothérapie	C, EC	L'utilisation concomitante peut réduire l'absorption et la biodisponibilité de la digoxine en raison de lésions momentanées de la muqueuse gastro-intestinale, ce qui peut persister pendant plusieurs jours après le traitement.	Surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine lorsque le médicament est administré en concomitance avec des traitements chimiothérapeutiques d'association. Surveiller aussi la réponse des patients à la digoxine. 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 les concentrations plasmatiques de digoxine; on a signalé des augmentations de la concentration sérique à l'état d'équilibre d'environ 20 %.	Surveiller étroitement les concentrations de digoxine et les effets cardiaques. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de digoxine.
Bêtabloquants dont : aténolol, carvedilol, métoprolol et propranolol	EC	La digoxine et les bêtabloquants ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire et diminuent la fréquence cardiaque, et leur utilisation concomitante peut augmenter le risque de bradycardie et d'intoxication par la digoxine. L'utilisation concomitante avec le carvedilol en présence d'une hypertension a augmenté de 14 % et de 16 %, respectivement, l'aire sous la courbe (ASC) concentration plasmatique/temps à l'état d'équilibre et les concentrations minimales de digoxine.	Surveiller la fréquence cardiaque et l'intervalle PR, et utiliser avec prudence. La concentration plasmatique de digoxine devrait être surveillée.
Fibres alimentaires de son	EC	L'utilisation concomitante de digoxine par voie orale et d'aliments diminue la biodisponibilité absolue de la digoxine, mais le degré d'absorption ne change pas. La quantité de digoxine absorbée dans une dose orale de digoxine peut diminuer lorsqu'elle est prise avec des repas riches en fibres de son.	On devrait envisager d'administrer la digoxine orale en tenant compte des repas et d'éviter la prise concomitante d'aliments à haute teneur en fibres.
Bupropion	EC	Bupropion (libération prolongée, 150 mg) administré environ 24 heures avant la digoxine diminue de 40 % l'ASC _{0-24h} de la digoxine et augmente la clairance rénale de la digoxine de 80 % chez des volontaires en bonne santé.	Il convient de surveiller la concentration sérique de digoxine et d'ajuster les doses en conséquence.
Inhibiteurs calciques, en particulier : bépridil, diltiazem, nifédipine ou vérapamil	C, EC	L'utilisation concomitante augmente la concentration sérique de digoxine et le risque d'intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Le vérapamil peut entraîner des augmentations de la concentration sérique de digoxine comprises entre 50 et 75 %; le bépridil peut augmenter la concentration sérique de digoxine d'environ	Surveiller la concentration sérique de digoxine et les signes ou symptômes d'une intoxication par la digoxine. Ajuster la dose au besoin, particulièrement lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec le vérapamil chez des

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		34 %. Certaines études ont signalé l'absence d'interaction avec le diltiazem, alors que d'autres ont noté une augmentation de la concentration plasmatique 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 AV, ce qui pourrait amener un bloc cardiaque complet.	patients atteints de cirrhose puisque cet effet peut être amplifié. Chez les patients atteints d'un léger dysfonctionnement ventriculaire, les doses optimales de digitaliques ou de diurétiques devraient être établies avant d'instaurer un diurétique. Si le diurétique est arrêté après un traitement concomitant, les concentrations de digoxine devraient être surveillées et les doses ajustées en conséquence pour éviter la sous-digitalisation.
Cholestyramine ou colestipol	C, EC	L'utilisation concomitante peut retarder et réduire l'absorption de la digoxine.	Administer la digoxine deux heures avant ou quatre à six heures après la cholestyramine ou le colestipol, ou augmenter le plus possible les intervalles entre l'administration des médicaments. Surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine et observer le patient pour des changements dans sa réponse à la digoxine. Des ajustements des doses de digoxine peuvent être nécessaires.
Cyclosporine	C	L'utilisation concomitante s'est traduite par une augmentation de la concentration de digoxine, pouvant entraîner une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies).	Surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine trois à cinq jours après avoir instauré ou arrêté la cyclosporine si une intoxication est observée.
Diphénoxylate ou propanthéline	EC	L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration sérique de digoxine à cause de l'absorption accrue de la digoxine.	Surveiller la concentration sérique de digoxine. Ajuster la dose de digoxine au besoin.
Diurétiques, agents épuisant le potassium (p. ex., bumétanide, acide éthacrynique, furosémide, indapamide, mannitol ou thiazides) ou hypokaliémifiants	C, EC	L'utilisation concomitante peut entraîner une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) en raison de la diminution de la concentration sérique de potassium que peuvent produire ces médicaments.	Une mesure fréquente des électrolytes (c.-à-d. potassium et magnésium) avec un remplacement approprié est recommandée.
Dronédarone	C	L'utilisation concomitante de digoxine et de dronédarone n'est généralement pas recommandée. Les patients devraient être traités par la digoxine et la dronédarone seulement en cas de besoin thérapeutique particulier, et si aucun autre traitement n'est disponible.	La concentration sérique de digoxine devrait être surveillée étroitement chez ces patients, surtout pendant la première semaine d'administration concomitante. La surveillance clinique et électrocardiographique est également recommandée, et la

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			dose de digoxine devrait être ajustée s'il y a lieu.
Flécaïnide	EC	L'utilisation concomitante peut entraîner une intoxication par 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.	Il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de digoxine ou d'arrêter le traitement. Surveiller l'ECG et la concentration sérique de digoxine.
Inducteurs des enzymes hépatiques tels que : barbituriques, phénytoïne ou rifampine	C, EC	L'utilisation concomitante peut diminuer de 50 % la concentration de digoxine.	Surveiller la concentration de digoxine et ajuster les doses en conséquence.
Indométhacine	C, EC	L'utilisation concomitante peut entraîner une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies), peut-être en inhibant l'élimination rénale de la digoxine. Dans une petite étude portant sur des 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 % de la concentration sérique de digoxine.	Surveiller la concentration sérique de digoxine et les signes d'intoxication tels que nausées, vomissements ou changements dans l'état mental. Lorsque ce traitement d'association est utilisé chez les prématurés, surveiller fréquemment la concentration sérique de digoxine et les ECG pour déceler précocement une intoxication par la digoxine et ajuster les doses en conséquence, ou arrêter le traitement.
Itraconazole	C, EC	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies cardiaques), peut-être en diminuant l'élimination rénale de la digoxine. Des augmentations de la concentration sérique de digoxine avoisinant 50 % ont été signalées.	Il convient de surveiller la concentration sérique de digitalique et d'ajuster les doses en conséquence.
Métoclopramide	C, EC	L'utilisation concomitante peut diminuer la concentration de digoxine. Une diminution avoisinant 24 % de la concentration sérique de digoxine telle que mesurée par l'ASC a été signalée.	Il convient de surveiller la concentration sérique de digitalique.
Néomycine	EC	L'utilisation concomitante diminue la concentration de digoxine. Lors d'une étude chez des volontaires sains, l'absorption de la digoxine avait diminué jusqu'à 51 % après des doses uniques de digoxine et de néomycine.	Surveiller la concentration de digoxine lorsque la néomycine est administrée régulièrement. Un abaissement imprévu de la concentration sérique de digoxine peut en résulter. Il est recommandé que l'intervalle entre l'administration de la digoxine et de la néomycine soit d'au moins 8 heures.
Oméprazole	C, EC	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). En moyenne, il a été signalé que les valeurs de la C_{max} et de	Surveiller la concentration de digoxine et les signes et symptômes d'intoxication par la digoxine.

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		l'ASC avaient augmenté d'environ 10 % avec l'utilisation concomitante.	
Propafénone	EC	L'utilisation concomitante entraîne une intoxication par la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Des augmentations de la concentration sérique de digoxine comprises entre 35 et 85 % ont été observées.	Surveiller la concentration de digoxine au début du traitement, ou lorsque la dose est modifiée ou la propafénone est arrêtée pendant un traitement concomitant par la digoxine.
Inhibiteurs de la protéase tels que : cobicistat, saquinavir/ritonavir et siméprévir	EC	L'utilisation concomitante peut augmenter l'exposition à la digoxine (ASC ↑40 %, C _{max} ↑30-40 %). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la digoxine.	Surveiller étroitement la concentration de digoxine et les signes d'une intoxication par la digoxine; ajuster la dose de digoxine pour obtenir les effets cliniques désirés. Il peut être nécessaire de diminuer la dose de digoxine. La dose la plus faible de digoxine devrait être prescrite initialement.
Quinidine ou quinine	C, EC	L'utilisation concomitante augmente la concentration plasmatique de la digoxine. Le degré d'interaction est proportionnel à la concentration plasmatique de quinidine et l'utilisation concomitante se traduit, en moyenne, par une augmentation de 100 % de la concentration sérique de digoxine, bien qu'on ait signalé aussi des augmentations supérieures à 300 %.	Surveiller étroitement la concentration sérique de digoxine, les signes d'intoxication par la digoxine, et ajuster la dose au besoin.
Spirolactone	EC	L'utilisation concomitante peut augmenter l'exposition à la digoxine (d'un tiers) et le risque d'intoxication.	Lorsque la spironolactone est instaurée chez des patients qui reçoivent un traitement par la digoxine, on recommande de diminuer la dose de digoxine de 15 à 30 % ou de modifier la fréquence d'administration. La spironolactone peut être incorrectement décelée sous forme de digoxine à des concentrations allant jusqu'à 0,5 ng/mL, donnant lieu à une concentration faussement élevée de digoxine. Surveiller les patients pour des signes d'intoxication.
Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Succinylcholine	C, EC	L'utilisation concomitante peut causer une libération soudaine de potassium par les cellules musculaires, augmentant le risque d'arythmie.	Il convient de surveiller la concentration sérique de digitalique et d'ajuster les doses en conséquence.
Sucralfate	C	L'utilisation concomitante peut diminuer l'efficacité de la digoxine. Il a été signalé que le sucralfate diminuait la concentration plasmatique de digoxine d'environ 19 % en réduisant sa biodisponibilité.	Le sucralfate devrait être pris au moins deux heures après la digoxine si l'utilisation concomitante ne peut être évitée.
Sympathomimétiq	T	L'utilisation concomitante peut accroître le	Surveiller étroitement les signes

Médicaments faisant l'objet d'une interaction	Réf.	Effet	Commentaire clinique
ues		risque d'arythmie cardiaque (cardiotoxicité).	d'une cardiotoxicité. Il convient de surveiller la concentration sérique de digitalique et d'ajuster les doses en conséquence.
Hormones thyroïdiennes	C, EC	Les patients ayant une maladie thyroïdienne peuvent présenter une sensibilité altérée aux digitaliques : les sujets en hyperthyroïdie peuvent avoir une réponse réduite aux digitaliques, tandis que ceux en hypothyroïdie peuvent présenter un risque accru d'intoxication digitalique.	Il convient de surveiller la concentration plasmatique de la digoxine chez tous les patients atteints d'une maladie thyroïdienne qui ont besoin d'un traitement par la digoxine. La concentration sérique des glucosides digitaliques peut être réduite chez les sujets en hyperthyroïdie ou lorsque ceux en hypothyroïdie recouvrent l'eurothyroïdie. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de digitalique chez des sujets en hyperthyroïdie prenant des hormones thyroïdiennes, ou de diminuer la dose chez ceux en hypothyroïdie.

Légende : C : 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. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin avant de prendre des médicaments à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-épreuve 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.

Interactions médicament-mode de vie

La concentration sérique de digoxine peut diminuer fortement durant des périodes d'effort sans changement d'efficacité clinique du fait de la fixation accrue de la digoxine aux muscles squelettiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités : Il peut être nécessaire de changer considérablement les recommandations posologiques relatives à la digoxine 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 (idéal) du patient.
2. La fonction rénale du patient, préférablement évaluée d'après la clairance estimée 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 MISES EN GARDE ET 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 un traitement par la digoxine est adéquat et à juger les risques d'intoxication par la digoxine. Chez environ les deux tiers 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 environ les deux tiers des patients adultes présentant une intoxication clinique, la concentration sérique de digoxine est supérieure à 2,0 ng/mL. Toutefois, comme un tiers des patients présentent une intoxication clinique à une concentration sérique de digoxine inférieure à 2,0 ng/mL, les valeurs inférieures à 2,0 ng/mL n'excluent pas la possibilité que tel ou tel signe ou symptôme soit lié 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 reposer la décision d'augmenter ou de diminuer la dose du médicament sur une mesure isolée.

Pour 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 la prochaine dose prévue du médicament. Si cela n'est pas possible, procédez 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, selon 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 à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) causant une diminution de la sensibilité du patient à la digoxine.

5. La concentration sérique de digoxine peut diminuer fortement durant des périodes d'effort sans changement d'efficacité clinique du fait de la fixation accrue de la digoxine aux muscles squelettiques.

Insuffisance cardiaque :

Adultes : La digitalisation peut être effectuée de deux manières, en faisant varier les posologies ou les fréquences d'administration, mais en maintenant la quantité totale de digoxine accumulée dans l'organisme.

- 1- Pour une digitalisation rapide, on administre d'abord une dose d'attaque, reposant 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 digoxine dans l'organisme. On obtient la concentration sérique de digoxine à l'état d'équilibre au bout d'une période égale à environ cinq fois la demi-vie du médicament chez ce patient. Selon la fonction rénale du patient, cette période peut être comprise entre une et trois semaines.

Digitalisation rapide avec dose d'attaque : Une accumulation maximale de 8 à 12 µg/kg de digoxine dans l'organisme devrait procurer l'effet thérapeutique recherché, avec un risque minimal d'intoxication, chez la plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque dont le rythme sinusal est normal. En cas d'insuffisance rénale, alors que la distribution et l'élimination de la digoxine sont altérées, il faut déterminer l'accumulation maximale de digoxine dans l'organisme de manière conservatrice (6 à 10 µg/kg) (voir MISES EN GARDE 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 additionnelle.**

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 0,5 à 0,75 mg (500 à 750 µg) de comprimés d'APO-DIGOXIN produit habituellement un effet décelable après 0,5 à 2 heures et un effet maximal après 2 à 6 heures. Des doses additionnelles de 0,125 à 0,375 mg (125 à 375 µg) peuvent être administrées avec prudence toutes les 6 à 8 heures, jusqu'à ce qu'une manifestation clinique d'effet adéquat soit observée. Chez un patient de 70 kg, la quantité usuelle de comprimés d'APO-DIGOXIN permettant une accumulation maximale de 8 à 12 µg/kg de digoxine dans l'organisme est de 0,75 à 1,25 mg (750 à 1 250 µg).

La digitalisation rapide est souvent obtenue par injection de la digoxine, pour ensuite passer aux comprimés d'APO-DIGOXIN pour le traitement d'entretien. Lorsqu'un patient est passé 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 5, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 3 : Doses quotidiennes d'entretien habituelles d'APO-DIGOXIN (μg) pour maintenir l'accumulation estimative maximale à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Ccr corrigée (mL/min/ 70 kg)*	Poids maigre							Nombre de jours jusqu'à l'état d'équilibre**
	kg	50	60	70	80	90	100	
0	lb	110	132	154	176	198	220	
0		0,0625	125	125	125	187,5	187,5	22
10		0,125	125	125	187,5	187,5	187,5	19
20		0,125	125	187,5	187,5	187,5	25	16
30		0,125	187,5	187,5	187,5	25	25	14
40		0,125	187,5	187,5	25	25	25	13
50		0,1875	187,5	25	25	25	25	12
60		187,5	187,5	25	25	25	375	11
70		187,5	25	25	25	25	375	10
80		187,5	25	25	25	375	375	9
90		187,5	25	25	25	375	5	8
100		25	25	25	375	375	5	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 - âge)/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 nourrissons ou les enfants.

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

Exemple : D'après le tableau 3, un patient atteint d'insuffisance cardiaque, dont le poids maigre est de 70 kg et la Ccr de 60 mL/min, devrait recevoir une dose quotidienne de 0,25 mg (250 μg) de comprimés d'APO-DIGOXIN, 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 d'équilibre serait atteinte chez ce patient dans environ 11 jours.

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 les changements appropriés à la posologie doivent être apportés. 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 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 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 d'APO-DIGOXIN chez les enfants dont la fonction rénale est normale

Âge	Dose d'entretien quotidienne, mg/kg (µg/kg)
2 à 5 ans	0,01 à 0,015 (10 à 15)
5 à 10 ans	0,007 à 0,01 (7 à 10)
Plus de 10 ans	0,003 à 0,005 (3 à 5)

Chez les enfants souffrant d'une maladie rénale, les doses de digoxine doivent être ajustées très soigneusement en fonction de la réponse clinique.

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 soignée 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 additionnel 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^{MD} [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^{MD} 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 voie orale, mais lorsque la correction d'une arythmie est urgente et que la concentration sérique de potassium est basse, il peut être administré par voie intraveineuse avec précaution. 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 d'équilibre dépassant 10 ng/mL entraînent souvent un arrêt cardiaque.

Il convient d'utiliser DIGIBIND^{MD} pour inverser les effets toxiques d'un surdosage massif. La décision d'administrer DIGIBIND^{MD} à un patient qui a ingéré une dose massive de digoxine et qui n'a pas encore démontré 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, il faut administrer au patient de fortes doses de charbon activé afin de prévenir l'absorption de la digoxine et lier celle-ci 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. Toutefois, on ne doit pas provoquer de vomissements chez un sujet obnubilé. Si plus de deux 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^{MD}. 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 la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

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 auriculo-ventriculaires (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) et 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.

Pharmacodynamie

La digoxine améliore l'état hémodynamique des 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 APO-DIGOXIN.

Tableau 5 : Délai d'apparition de l'effet et temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal avec APO-DIGOXIN

Produit	Délai d'apparition de l'effet*	Temps pour atteindre l'effet maximal*
Comprimés de digoxine, D.N.C.	0,5 à 2 heures	2 à 6 heures

* Consigné 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 de 12 semaines et contrôlées par placebo 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 (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 liés 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 multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, sur la mortalité, portant sur 6 801 patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était $\leq 0,45$. Lors de la répartition aléatoire, 67 % étaient de classe I ou II de la NYHA, 71 % avaient une insuffisance cardiaque d'origine ischémique, 44 % recevaient de la digoxine et la plupart recevaient un IECA (94 %) et un diurétique (82 %) concomitants. 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 maigre et de la créatinine sérique du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et ont été suivis pendant un maximum de 58 mois (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 d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, d'une réduction de risque de 28 % pour le patient d'être hospitalisé pour insuffisance cardiaque au moins une fois et d'une réduction de 6,5 % du nombre total d'hospitalisations (quelle qu'en soit la cause).

L'utilisation de digoxine s'accompagnait d'une tendance à prolonger le temps menant au décès ou 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 attribuées à l'insuffisance cardiaque. Dans des situations de traitement sans avantage statistiquement significatif apparent d'après le critère d'évaluation principal de l'étude, les résultats correspondant au critère d'évaluation secondaire doivent être interprétés avec prudence.

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

	n	Risque de mortalité ou d'hospitalisation toutes causes réunies*			Risque de mortalité et d'hospitalisation reliée à l'insuffisance cardiaque*		
		Placebo	Digoxine	Risque relatif†	Placebo	Digoxine	Risque relatif†
Tous les patients (FE $\leq 0,45$)	6 801	604	593	0,94 (0,88-1,00)	294	217	0,69 (0,63-0,76)
NYHA I/II	4 571	549	541	0,96 (0,89-1,04)	242	178	0,70 (0,62-0,80)
FE 0,25-0,45	4 543	568	571	0,99 (0,91-1,07)	244	190	0,74 (0,66-0,84)
ICT $\leq 0,55$	4 455	561	563	0,98 (0,91-1,06)	239	180	0,71 (0,63-0,81)
NYHA III/IV	2 224	719	696	0,88 (0,80-0,97)	402	295	0,65 (0,57-0,75)
FE $< 0,25$	2 258	677	637	0,84 (0,76-0,93)	394	270	0,61 (0,53-0,71)
ICT $> 0,55$	2 346	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)

* Nombre de patients ayant subi un incident durant les 2 premières années par 1 000 patients répartis aléatoirement.

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

‡ Étude 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. La digoxine ne devrait pas être utilisée 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 est ingérée 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, un 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 l'administration, la phase de distribution du médicament dure de six à huit heures. Par la suite, une diminution beaucoup plus graduelle de la concentration sérique de digoxine est observée, laquelle dépend de l'élimination du médicament de l'organisme. Le pic et la pente de la première partie de la courbe de concentration sérique en fonction du temps (phases d'absorption et de distribution) dépendent de la voie d'administration et des caractéristiques d'absorption de la préparation. Les observations cliniques montrent que la concentration sérique élevée de digoxine observée au début du traitement ne correspond pas à sa concentration au site d'action, alors que pendant son utilisation à long terme, la concentration sérique atteint un équilibre avec la concentration tissulaire du fait de la distribution du médicament dans l'organisme, et est corrélée avec les effets pharmacologiques. Chez chaque patient, la concentration sérique après distribution est liée de manière linéaire à la posologie d'entretien et peut être utile dans l'évaluation des effets thérapeutiques et toxiques.

La digoxine étant concentrée dans les tissus, son volume de distribution apparent est important. Elle traverse les barrières hématoencéphalique et placentaire. Au moment de l'accouchement, la concentration sérique de digoxine chez le nouveau-né est similaire à celle de la mère. Environ 20 à 25 % de la digoxine plasmatique est liée aux protéines. Les variations notables de la masse de tissu adipeux n'influencent pas de façon appréciable la concentration sérique de digoxine. Par conséquent, le volume de distribution est surtout corrélé avec le poids 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 soient métabolisés, plusieurs métabolites et voies métaboliques de la digoxine ont été identifiés. Les métabolites bis-digitoxoside et monodigitoxoside sont considérés comme cardioactifs. D'autres métabolites, telle la digoxigénine, sont considérés comme moins cardioactifs que la digoxine. Chez certains patients (environ 10 % 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 peuvent être transformés 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 de 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 en bonne santé, 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**Enfants :**

La tolérance aux glucosides digitaliques des nouveau-nés est très variable, du fait de la clairance rénale réduite du médicament. 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 d'un mois ont généralement besoin de doses proportionnellement plus fortes que les adultes, calculées en fonction du poids ou de la surface corporelle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées :

Les personnes âgées sont plus susceptibles de faire de l'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 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 de 10 à 15 % moins élevée chez les femmes que chez les hommes, l'effet du sexe du patient sur la pharmacocinétique de la digoxine ne devrait pas être cliniquement significatif lorsqu'un traitement par la digoxine est instauré ou surveillé.

Race :

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

Insuffisance hépatique :

Les profils de concentration plasmatique de la digoxine chez les patients présentant une hépatite aiguë se situent habituellement dans les limites des profils d'un groupe de sujets en bonne santé.

Insuffisance rénale :

La clairance de la digoxine peut être corrélée principalement 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 basant sur la réponse clinique.

Chez les patients anuriques, la demi-vie de la digoxine est prolongée jusqu'à 4 à 6 jours. Le rendement d'élimination de la digoxine par la dialyse, l'exsanguinotransfusion ou la circulation extracorporelle est faible, 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 la digoxine n'a pas été étudié.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante entre 15-30 °C dans des contenants étanches, à l'abri de la lumière.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition**

APO-DIGOXIN (digoxine) en comprimés D.N.C. contient 0,0625 mg, 0,125 mg ou 0,25 mg de digoxine. Les comprimés d'APO-DIGOXIN contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, stéarate de magnésium, amidon (maïs); et les colorants suivants : laque d'aluminium jaune soleil à 40 % (0,0625 mg), jaune D&C n° 10, laque d'aluminium 14-18 % (0,125 mg), oxyde de fer jaune (0,125 mg).

Présentation des formes posologiques**APO-DIGOXIN (digoxine) en comprimés D.N.C. de 0,0625 mg**

Chaque comprimé de couleur pêche, rond, plat, biseauté, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DIG » de l'autre contient 0,0625 mg de digoxine. Sans tartrazine. Offert en flacons de 100 et 250 comprimés.

APO-DIGOXIN (digoxine) en comprimés D.N.C. de 0,125 mg

Chaque comprimé jaune, rond, plat, biseauté, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DIG | .125 » de l'autre contient 0,125 mg de digoxine. Sans tartrazine. Offert en flacons de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

APO-DIGOXIN (digoxine) en comprimés D.N.C. de 0,25 mg

Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, portant l'inscription « APO » d'un côté et « DIG | .25 » de l'autre contient 0,25 mg de digoxine. Sans colorant ni tartrazine. Offert en flacons de 100, 250, 500 et 1 000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

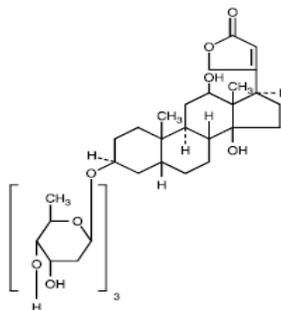
Substance pharmaceutique

Nom propre : Digoxine

Dénomination 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-ribohexopyranosyl)oxy]-12 β ,14-dihydroxy-5 β -card-20(22)-énolide

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La digoxine se présente sous forme de cristaux blancs inodores qui fondent en se décomposant à plus de 230 °C. Le médicament est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther, il est légèrement soluble dans l'alcool dilué (50 %) et dans le chloroforme et complètement soluble dans la pyridine.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Standard, randomized, two-way crossover bioavailability studies were conducted in 26 healthy, adult, male volunteers to evaluate the relative bioavailability of single oral doses of APO-DIGOXIN 0.25 mg Tablets and Lanoxin® 0.25 mg Digoxin Tablets, C.S.D. administered as a 0.5 mg dose under fasted and fed conditions. The mean pharmacokinetic parameters of these studies are summarized in the following tables.

FASTED STUDY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA DIGOXIN (2 x 0.25 mg) From Measured Data Geometric Mean Arithmetic Mean (CV%)				
Parameter	Test APO-DIGOXIN Digoxin Tablets, C.S.D.	Reference LANOXIN® Digoxin Tablets, C.S.D. †	% Ratio of Geometric Means**	95% Confidence Interval
AUC 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)
AUC 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 _½ * (h)	42.94 (25.3)	42.75 (20.4)	--	--

† LANOXIN® Digoxin Tablets, C.S.D. are manufactured by Glaxo Wellcome Inc. for Virco Pharmaceuticals (Canada) Inc. and was purchased in Canada.

* Expressed as arithmetic mean (CV%) only.

**Based on least squares estimate.

FED STUDY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA DIGOXIN (2 x 0.25 mg) From Measured Data Geometric Mean Arithmetic Mean (CV%)				
Parameter	Test APO-DIGOXIN Digoxin Tablets, C.S.D.	Reference LANOXIN® Digoxin Tablets, C.S.D. †	% Ratio of Geometric Means**	95% Confidence Interval
AUC 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%)
AUC _i (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 _½ * (h)	39.74‡ (24.5)	44.90§ (43.1)	--	--

† LANOXIN® Digoxin Tablets, C.S.D. are manufactured by Glaxo Wellcome Inc. for Virco Pharmaceuticals (Canada) Inc. and was purchased in Canada.

* Expressed as arithmetic mean (CV%) only.

**Based on the least squares estimate.

‡ n = 23

§ n = 25

Données démographiques et méthodologie des études

Tableau 7 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques contrôlés sur la digoxine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
<i>Digitalis Investigati on Group</i> (Étude DIG)	Répartition aléatoire, 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 : 7 788 patients Lors de la répartition aléatoire, 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 %) 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 Intervalle : 63,4 ± 11,0 Placebo Âge moyen : 63,5 Intervalle : 63,5 ± 10,8	Digoxine Hommes et femmes (22,2 %) Placebo Hommes et femmes (22,5 %)
GHBA 43 6 (Étude PROVED)	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, en 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 Intervalle : 25,0 – 89,0 Placebo Âge moyen : 63,7 Intervalle : 40,0 – 82,0	Digoxine Hommes : 38 Femmes : 4 Placebo Hommes : 37 Femmes : 9
GHBA 43 7 (Étude RADIANCE)	Multicentrique, à répartition aléatoire, 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'enzyme de conversion de l'angiotensine 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 Intervalle : 34,0 – 84,0 Placebo Âge moyen : 59,2 Intervalle : 24,0 – 82,0	Digoxine Hommes : 60 Femmes : 25 Placebo Hommes : 76 Femmes : 17

Résultats des études

Tableau 8 – Résultats des essais cliniques contrôlés sur la digoxine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive

Principaux critères d'évaluation	Valeur et importance sur le plan statistique du médicament et du placebo administrés à une dose spécifique
Étude DIG	
<p>Principal critère d'évaluation : mortalité</p> <p>Les critères d'évaluation secondaires incluaient : mortalité due à des causes cardiovasculaires, mortalité due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, hospitalisation due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et hospitalisation pour d'autres causes, en particulier l'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.</p> <p>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; $p = 0,06$).</p> <p>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 (essai 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 dû à une aggravation de l'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 concomitant par des diurétiques.</p>	<p>Chez les patients retirés du traitement par la digoxine, une aggravation de la capacité maximale d'effort (changement médian du temps d'effort : -96 s) par rapport aux patients continuant la digoxine (changement du temps d'effort : +4,5 s) ($p = 0,003$) a été remarquée. 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 ($p = 0,037$) ont aussi été remarquées. En outre, les patients continuant la digoxine avaient un poids corporel inférieur ($p = 0,044$), une fréquence cardiaque moins élevée ($p = 0,003$) 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 dû à une aggravation de l'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 concomitant par des diurétiques et un inhibiteur de l'ECA.</p> <p>Le critère d'évaluation principal 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 qui sont 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 au 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 maximale 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 ^{New} York Heart Association). En outre, chez les patients passés de la digoxine au placebo, 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 ($P < 0,001$) ont été notés.</p>

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition de l'ATPase sodium-potassium :

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

Effet inotrope positif :

Les ions sodium et 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, lesquelles résultent des effets directs de ces médicaments sur les cellules cardiaques et des effets indirects à médiation nerveuse. À la concentration sérique ou plasmatique thérapeutique et non toxique (1 à 2 ng/mL), la digoxine diminue l'automatisme et augmente le potentiel maximal de la membrane diastolique au repos, surtout dans le tissu nodal auriculo-ventriculaire (AV), à cause 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. Une concentration plus élevée peut provoquer une bradycardie ou un arrêt sinusal et/ou un allongement du temps de conduction AV ou un bloc cardiaque.

MICROBIOLOGIE

Aucune étude de microbiologie n'a été menée avec la digoxine.

TOXICOLOGIE

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de la digoxine; aucune étude n'a été effectuée non plus pour évaluer le potentiel mutagène de la digoxine ou son potentiel de réduction de la fertilité.

RÉFÉRENCES

1. USP DI 2004. Medical Economics Staff. Digitalis Glycosides (Systemic). Thomson MICROMEDEX.; 1087-1098.
2. Reynolds JE. Ed Martindale The Extra Pharmacopeia. 31^e éd. Londres. 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 Digoxin 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: Thomson Micromedex. Consulté 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.
10. Kirby, B. J., Collier, A. C., Kharasch, E. D., Whittington, D., Thummel, K. E., & Unadkat, J. D. (2012). Complex Drug Interactions of the HIV Protease Inhibitors 3: Effect of Simultaneous or Staggered Dosing of Digoxin and Ritonavir, Nelfinavir, Rifampin, or Bupropion. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(3), 610–616.
<http://doi.org/10.1124/dmd.111.042705>
11. Monographie de produit : LANOXIN^{MD} (comprimés de digoxine, D.N.C.) 0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg, Pharmascience Inc., date de révision : 6 janvier 2016;(numéro de contrôle de la présentation : 188181.
12. Monographie de produit : TOLOXIN^{MD} (comprimés de digoxine, D.N.C.) 0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg, PENDOPHARM, une division de Pharmascience Inc., date de révision : 31 octobre 2016;(numéro de contrôle de la présentation : 196770.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **APO-DIGOXIN**
Comprimés de digoxine USP, D.N.C

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-DIGOXIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-DIGOXIN. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament est utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque résulte de l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. Ceci a pour conséquence une mauvaise circulation, l'accumulation possible de liquide dans les poumons et dans les jambes. Ce médicament peut aussi être utilisé chez les patients dont la fréquence cardiaque est élevée ou dont le rythme cardiaque est irrégulier. Si votre cœur bat rapidement ou irrégulièrement (p. ex., une fibrillation auriculaire), la digoxine peut ralentir le cœur et contrôler sa fréquence de battement.

Les effets de ce médicament :

Si vous avez une insuffisance cardiaque, la digoxine peut améliorer la capacité de pompage de votre cœur. Une meilleure capacité de pompage du cœur améliore dans la plupart des cas les symptômes comme l'essoufflement. Ainsi, vos activités quotidiennes deviennent plus faciles à accomplir.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous avez eu une réaction inhabituelle ou allergique aux médicaments contenant de la digoxine ou à tout ingrédient non médicinal de ce produit (voir Les ingrédients non médicinaux).

L'ingrédient médicinal est :

Digoxine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose, stéarate de magnésium, amidon (maïs) et les colorants suivants : jaune D&C n° 10, laque d'aluminium 14-18 % (0,125 mg), laque d'aluminium jaune soleil à 40 % (0,0625 mg), oxyde de fer jaune (0,125 mg)

Formes posologiques :

Comprimés de 0,0625 mg, 0,125 mg et 0,25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Ne prenez aucun autre médicament d'ordonnance, en vente libre ou à base d'herbes médicinales sans consulter votre médecin.**

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

AVANT de prendre APO-DIGOXIN parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir pendant 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 sur ordonnance, en vente libre ou à base d'herbes médicinales;
- vous avez plus de 65 ans, vous pouvez être plus susceptible de ressentir des effets secondaires de la digoxine; il peut vous falloir un ajustement posologique ou une surveillance particulière;
- vous avez 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)
- Une maladie du cœur
- Une maladie pulmonaire (grave)
- Des problèmes de rythme cardiaque
- Une maladie rénale
- Une maladie du foie
- Une maladie de la thyroïde

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-DIGOXIN incluent :

- les autres médicaments utilisés pour régulariser les battements irréguliers du cœur comme la quinidine, l'amiodarone ou la propafénone;
- les antiacides ou les laxatifs contenant de l'aluminium, du magnésium ou du kaolin-pectine comme Maalox, Roloids, Mylanta, lait de magnésie et autres;
- un antidépresseur nommé bupropion;
- les bêtabloquants, comme l'aténolol, le propranolol, l'acébutolol, le métoprolol, le labétalol ou le nadolol;

- les inhibiteurs calciques, comme le diltiazem, l'amlodipine, la félodipine, le nifédipine, le vérapamil et d'autres;
- les médicaments de chimiothérapie contre le cancer;
- les diurétiques (médicaments qui stimulent l'excrétion d'urine) comme l'hydrochlorothiazide, le chlorothiazide, la chlorthalidone, le furosémide, le triamtèrene, l'amiloride, la spironolactone, etc.;
- les stéroïdes comme la prednisone, la méthylprednisolone, la prednisolone, la dexaméthasone, etc.;
- les médicaments pour la thyroïde;
- l'amphotéricine B;
- la cholestyramine ou le colestipol;
- l'érythromycine ou la clarithromycine;
- l'indométhacine;
- l'itraconazole;
- le métoprolole (Reglan);
- la rifampine;
- les inhibiteurs de la protéase comme le saquinavir/ritonavir, le cobicistat, le siméprévir;
- la sulfasalazine;
- la tétracycline.

Les produits à base d'herbes médicinales pouvant interagir avec APO-DIGOXIN (p. ex. le millepertuis).

Il peut être nécessaire d'ajuster votre posologie ou d'établir une surveillance particulière si vous prenez un des médicaments susmentionnés.

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 habituelle :

- Prenez la digoxine exactement comme 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 grand 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, il se peut que vous deviez continuer de prendre ce médicament 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.
- Plusieurs semaines à plusieurs mois peuvent être nécessaires 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 de la manière 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.
- Une réduction de la posologie peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Surdosage :

- Demandez des soins médicaux d'urgence.
- Les symptômes du surdosage par la digoxine incluent : 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.

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-DIGOXIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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 du médicament. Avertissez votre médecin si, pendant deux jours ou plus, vous oubliez de prendre une dose d'APO-DIGOXIN.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
· réaction allergique (difficulté à respirer, obstruction de la gorge, gonflement des lèvres, de la langue, du visage ou urticaire);			√
· maux de tête intenses, évanouissements ou somnolence extrême ou étourdissements;		√	
· pouls irrégulier;		√	
· pouls lent (moins de 60 battements par minute);		√	
· pouls anormalement rapide;		√	
· troubles de la vision (p. ex. vision jaunâtre ou brouillée);		√	
· hallucinations;		√	
· comportement anormal ou psychotique;		√	
· baisse de l'appétit et diarrhée;		√	
· fatigue ou faiblesse inhabituelle;		√	
· nausée ou vomissements.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APODIGOXIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le produit entre 15 et 30 °C), dans un contenant hermétique, dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. Évitez de l'exposer à une chaleur

excessive. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-DIGOXIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés aux consommateurs. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 14 août 2020