

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr pms-DIGOXIN

Comprimés de digoxine

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

D.N.C.

Solution orale de digoxine

Solution de 0,05 mg/mL, Orale

D.N.C.

Glucoside cardiotonique

Pharmascience inc.
6111 av. Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date d'approbation initiale:
30 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 252985

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	23
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	24

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	34
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	39
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		40
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	41
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	41
14.2	Résultats de l'étude	43
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	45
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	48
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		49
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		56

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-DIGOXIN (comprimés de digoxine et solution orale de digoxine) est indiqué pour :

- **Insuffisance cardiaque congestive** : pms-DIGOXIN est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque légère ou modérée. pms-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, pms-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 été corrigée. Des études ont démontré que l'arrêt de la digoxine chez des insuffisants cardiaques 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** : pms-DIGOXIN est indiqué pour le contrôle de la rapidité de réponse ventriculaire chez les patients présentant une fibrillation auriculaire chronique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Enfants (tranche d'âge) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de [Marque nominative] dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Modifications posologiques pour les populations spéciales; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 70 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées.

2 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 pms-DIGOXIN (comprimés de digoxine, D.N.C. et solution orale de digoxine, D.N.C.). L'hypersensibilité à pms-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.

pms-DIGOXIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Ne prenez aucun autre médicament d'ordonnance, en vente libre ou à base de plantes sans consulter votre médecin.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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 :

- Le poids corporel du patient. Les doses doivent être calculées en fonction du poids (idéal)

du patient.

- La fonction rénale du patient, préférablement évaluée d'après la clairance estimée de la créatinine.
- 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).
- Les maladies coexistantes, les médicaments administrés en concomitance et tout autre facteur susceptible de modifier le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique de la digoxine (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- La dose efficace la plus faible devrait être utilisée comme dose d'entretien, pour minimiser les effets secondaires toxiques.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Concentration sérique de digoxine

En général, la dose de digoxine utilisée devrait être déterminée en fonction des données cliniques. Toutefois, une mesure de la concentration sérique de digoxine peut aider le clinicien à déterminer quand la digitalisation est adéquate et à juger les risques d'intoxication par la digoxine. Chez 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. Par conséquent, un tiers des patients présentant une intoxication clinique a une concentration sérique de digoxine inférieure à 2,0 ng/mL, indiquant que les valeurs inférieures à 2,0 ng/mL n'excluent pas la possibilité que tel ou tel signe ou symptôme soit relié au traitement par la digoxine. Il y a aussi de rares cas de patients incapables de tolérer la digoxine à une concentration sérique inférieure à 0,8 ng/mL. Par conséquent, la concentration sérique de digoxine devrait toujours être interprétée dans le contexte clinique global et il ne faut pas 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 une 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 :

- Une difficulté d'ordre analytique lors du dosage.
- Un prélèvement de sérum à un moment inopportun.
- L'administration d'un glucoside digitalique autre que la digoxine.
- Des affections (décrites à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) causant une diminution de la sensibilité du patient à la digoxine.
- Une baisse aiguë de la concentration sérique de digoxine durant une période d'efforts sans changement d'efficacité clinique, du fait d'une fixation accrue de la digoxine aux muscles squelettiques.

Insuffisance cardiaque

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

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

Digitalisation rapide avec dose d'attaque

Une accumulation maximale de 8 à 12 mcg/kg de digoxine dans l'organisme devrait procurer l'effet thérapeutique recherché, avec un risque minimal d'intoxication, chez la plupart des patients insuffisants cardiaques dont le rythme sinusal est normal. En cas d'insuffisance rénale, alors que la distribution et l'élimination de la digoxine sont altérées,

il faut déterminer l'accumulation maximale de digoxine dans l'organisme de manière conservatrice (6 à 10 mcg/kg) (voir la section 7 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 ensuite être 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 500 à 750 mcg (0,5 à 0,75 mg) de comprimés pms-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 125 à 375 mcg (0,125 à 0,375 mg) 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 pms-DIGOXIN permettant une accumulation maximale de 8 à 12 mcg/kg de digoxine dans l'organisme est de 750 à 1250 mcg (0,75 à 1,25 mg).

La digitalisation rapide est souvent obtenue par injection de la digoxine, pour ensuite passer aux comprimés de digoxine pour le traitement de maintien. 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 7, section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 1 Doses quotidiennes usuelles de pms-DIGOXIN (mcg) pour maintenir une accumulation estimative maximale de 10 mcg/kg dans l'organisme

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

*Ccr = clairance de la créatinine, corrigée à 70 kg de poids corporel ou à 1,73 m² de surface corporelle. Pour les adultes, si on ne dispose que de la concentration sérique de créatinine (Scr), on peut évaluer la Ccr (corrigée à 70 kg de poids corporel) chez les hommes par la formule : (140 - 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 enfants.

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

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

Exemple : D'après le tableau 3, un patient insuffisant cardiaque, dont le poids maigre est de 70 kg et la Ccr de 60 mL/min, devrait recevoir une dose quotidienne de 250 mcg (0,25 mg) de pms-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 stationnaire serait atteinte chez ce patient dans environ 11 jours.

Modifications posologiques pour les populations spéciales

Personnes âgées

Compte tenu de l'incidence plus élevée de maladies concomitantes (rénales, hépatiques et

cardiovasculaires) et de médicaments concomitants chez les personnes âgées, pms-DIGOXIN doit être utilisé avec prudence dans cette population. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.

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 2 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 2 Doses quotidiennes d'entretien de comprimés pms-DIGOXIN chez les enfants dont la fonction rénale est normale

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

Renseignements supplémentaires sur la solution orale de digoxine

Digitalisation rapide avec une dose d'attaque : Une injection de digoxine pédiatrique peut être utilisée pour obtenir une digitalisation rapide, en passant à une formulation orale de pms-DIGOXIN pour le traitement d'entretien. Lorsqu'on fait passer un patient d'une formulation intraveineuse de digoxine à une formulation orale, il faut tenir compte des différences de biodisponibilité en calculant les doses d'entretien (voir le tableau 3 ci-dessous et le tableau 7 dans la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie).

Une accumulation maximale de 8 à 12 mcg/kg de digoxine dans l'organisme devrait procurer l'effet thérapeutique recherché, avec le minimum de risque d'intoxication, chez la plupart des insuffisants cardiaques dont le rythme sinusal est normal. Chez les insuffisants rénaux, la distribution et l'élimination de la digoxine sont altérées et il faut déterminer l'accumulation maximale de digoxine dans l'organisme de manière conservatrice (c.-à-d., 6 à 10 mcg/kg [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]).

Le tableau 3 montre les doses digitalisantes et 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.

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.

Tableau 3 Doses usuelles de digitalisation et d'entretien pour une solution orale de digoxine chez les enfants dont la fonction rénale est normale, fondées sur le poids maigre

Âge	Dose de digitalisation orale (mcg/kg)	Dose de digitalisation i.v. (mcg/kg)*	Dose quotidienne d'entretien (mcg/kg)**
Enfant prématuré	20 à 30	15 à 25	20% à 30% de la dose de digitalisation orale (ou i.v.)***
Enfant né à terme	25 à 35	20 à 30	25% à 35 % de la dose de digitalisation orale (ou i.v.)***
1 à 24 mois	35 à 60	30 à 50	
2 à 5 ans	30 à 40	25 à 35	
2 à 10 ans	20 à 35	15 à 30	
Plus de 10 ans	10 à 15	8 à 12	
* Les doses de digitalisation i.v. sont égales à 80 % des doses de digitalisation orale.			
**L'administration de doses quotidiennes fractionnées est recommandée pour les enfants de moins de 10 ans.			
***Dose projetée ou dose de digitalisation réelle assurant une réponse clinique.			

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

Digitalisation graduelle avec une dose d'entretien : Pour une digitalisation plus graduelle, une dose d'entretien appropriée peut aussi être administrée dès le début. Les pourcentages du tableau 3 peuvent être utilisés pour calculer cette dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.

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

4.4 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.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

Adultes

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

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

Le retrait de la digoxine peut suffire à traiter l'effet indésirable. Toutefois, lorsque le surdosage par la digoxine se manifeste d'abord par une arythmie cardiaque, un traitement 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® (fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab (ovins))) (voir la sous-section Surdosage digitalique massif), de l'atropine, ou en insérant un stimulateur cardiaque temporaire. Toutefois, en cas de bradycardie asymptomatique ou de bloc cardiaque relié à la digoxine, le retrait temporaire du médicament et la surveillance cardiaque peuvent suffire.

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

Administration de potassium

On doit s'efforcer de maintenir la concentration sérique de potassium entre 4,0 et 5,5 mmol/L. Le potassium est habituellement administré par 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 stationnaire dépassant 10 ng/mL entraînent souvent un arrêt cardiaque.

Il convient d'utiliser DIGIBIND® pour inverser les effets toxiques d'un surdosage massif. La décision d'administrer DIGIBIND® à un patient qui a ingéré une dose massive de digoxine 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®. Un traitement initial par le glucose et l'insuline peut être aussi nécessaire si l'hyperkaliémie elle-même met la vie du patient en danger.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 0,0625 mg, 0,125 mg, 0,25 mg	0,0625 mg : AD&C jaune no 6, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium. 0,125 mg : Amidon de maïs, D&C jaune no 10, lactose, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune. 0,25 mg : Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium
Orale	Solution orale : 0,05 mg par mL	Acide citrique, alcool*, D&C jaune no 10, D&C vert no5, eau, parahydroxybenzoate de méthyle, phosphate de sodium, propylène glycol, saveur de limette, sucrose, terre de diatomées calcinées

* alcool à 10,0 mL/100 mL de solution orale de pms-DIGOXIN

pms-DIGOXIN (solution orale):

Chaque mL de liquide limpide vert pâle, clair, à saveur de limette, contient 0,05 mg (50 µg) de digoxine. Sans tartrazine. Bouteilles de 115 mL avec compte-gouttes calibré.

pms-DIGOXIN (comprimés) :

0,0625 mg : chaque comprimé rond, pêche, face plate et à bords biseautés, gravé « TOLOXIN » sur la bissecter « 06 » sur un côté et rien de l'autre, contient 0,0625 mg (62,5 mcg) de digoxine. Sans tartrazine. Bouteilles de 100 et 250 comprimés.

0,125 mg : chaque comprimé rond, jaune, face plate et, à bords biseautés portant gravé « TOLOXIN » sur la bissecter « 12 » sur un côté et rien de l'autre, contient 0,125 mg (125 mcg) de digoxine. Sans tartrazine. Bouteilles de 100, 250, 500 et 1000 comprimés.

0,25 mg : Un comprimé rond, blanc, biconvexe, gravé « TOLOXIN » sur la bissecter « 25 » sur un côté et rien de l'autre, contient 0,25 mg (250 mcg) de digoxine. Sans colorant ni tartrazine. Bouteilles de 100, 250, 500 et 1000 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

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.

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 pms-DIGOXIN (comprimés de digoxine,

D.N.C. et solution orale de digoxine, D.N.C.) dès que possible, surtout si un essai thérapeutique ne se traduit pas par une amélioration. Les patients atteints de cardite grave, telle la cardite liée au rhumatisme articulaire aigu ou la myocardite virale, sont particulièrement sensibles aux troubles du rythme provoqués par la digoxine.

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

La posologie de la digoxine doit être ajustée avec soin et 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.

Cancérogénèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

Utilisation durant une défibrillation électrique : Il peut être souhaitable de réduire la posologie de digoxine avant une défibrillation électrique pour éviter de déclencher des arythmies ventriculaires. Toutefois, le médecin doit tenir compte des conséquences d'une augmentation rapide de la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire s'il arrête la digoxine 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.

Tachycardie auriculaire multifocale : La digoxine ne devrait pas être utilisée dans le traitement d'une tachycardie auriculaire multifocale.

Dépendance/tolérance

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

Endocrinien/métabolisme

Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique : Chez les patients présentant une hypokaliémie, l'intoxication par la digoxine peut se produire 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 le potassium aux circonstances particulières indiquées plus loin (voir la section 5 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 artériovoineux), la meilleure intervention est le traitement de l'affection sous-jacente. Les arythmies auriculaires associées aux états hypermétaboliques sont particulièrement résistantes au traitement par la digoxine. Si on utilise la digoxine, il faut faire attention à éviter l'intoxication.

Rénal

Patients ayant une maladie rénale : Chez les patients insuffisants rénaux, la dose d'entretien de digoxine requise est inférieure à la dose d'entretien usuelle (voir la section 4 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 insuffisants rénaux, car l'excrétion du médicament est ralentie. On peut donc s'attendre à ce que la dose de digoxine requise soit moins forte en cas d'affection rénale modérée ou grave (voir la section 4 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 insuffisants rénaux, il faut plus de temps pour obtenir initialement ou de nouveau la concentration de l'état stationnaire que chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Surveillance et tests 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 pms-DIGOXIN. La fréquence des évaluations dépend des circonstances cliniques. Voir la section 4 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 une dépression du segment ST à l'électrocardiogramme. La digoxine peut produire des changements ST-T faussement positifs à l'électrocardiogramme durant les tests d'effort. Ces réactions électrophysiologiques représentent un effet attendu du médicament et ne constituent pas une indication de toxicité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 10 ans) : Les glucosides digitaliques constituent une cause importante d'empoisonnement accidentel chez les enfants. La tolérance à la digoxine des nouveau-nés est très variable, du fait de la clairance rénale réduite du médicament. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles à l'effet de la digoxine. De ce fait, la posologie du médicament doit être non seulement réduite, mais individualisée en fonction du degré de maturité de l'enfant, dont la clairance rénale augmente avec l'âge. Les enfants de plus d'un mois ont généralement besoin de doses proportionnellement plus fortes que les adultes, calculées en fonction de leur poids ou de leur surface corporelle.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 70 ans) : Bien qu'aucune étude appropriée sur la relation entre l'âge et les effets des glucosides digitaliques n'ait été menée chez des personnes âgées, l'expérience acquise de la digoxine concerne essentiellement cette population. Les personnes âgées sont plus susceptibles 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 être réduit chez les personnes âgées du fait de la diminution de la masse musculaire. Ces facteurs peuvent contribuer à la toxicité des digitaliques chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

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 (SNC) et autres troubles, environ un quart. Les données disponibles suggèrent maintenant que l'incidence et l'intensité de l'intoxication par la digoxine ont diminué notablement au cours des dernières années. Lors 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 pms-DIGOXIN contre 0,9 % chez les patients prenant un placebo. Au cours de cette étude, les manifestations d'intoxication par la digoxine les plus fréquentes étaient les troubles intestinaux et les troubles cardiaques, les manifestations du SNC étaient moins fréquentes.

Cardiovasculaire

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

La digoxine peut entraîner d'autres changements à l'ECG (p. ex., allongement de l'intervalle PR, abaissement du segment ST). Ces changements reflètent un effet de la digoxine mais ne sont pas nécessairement associés à une intoxication digitalique. Une toxicité cardiaque peut aussi se manifester à des doses thérapeutiques chez des patients lorsque des affections altèrent leur sensibilité à la digoxine (voir la section 7 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.

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 fonctionnelle (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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau 5 résume les incidences des effets indésirables mentionnés ci-dessus chez des patients traités par des comprimés de pms-DIGOXIN ou par un placebo dans le cadre de deux études de retrait, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo. Les patients de ces études recevaient aussi des diurétiques, avec ou sans inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'état de ces patients était stabilisé par la digoxine. Les patients ont été répartis au hasard entre un groupe digoxine et un groupe placebo. Les résultats présentés dans le tableau 5 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 5 Effets indésirables des comprimés digoxin lors de deux études de retrait à double insu, contrôlées par placebo, à groupes parallèles (nombre de patients signalant les effets)

	digoxin n = 123 (%)	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-intestinaux		
Anorexie	1 (0,8)	4 (3,2)
Nausées	4 (3,3)	2 (1,6)
Vomissements	2 (1,6)	1 (0,8)
Diarrhée	4 (3,3)	1 (0,8)
Douleur abdominale	0	6 (4,8)
SNC		
Maux de tête	4 (3,3)	4 (3,2)
Étourdissements	6 (4,9)	5 (4,0)
Troubles mentaux	5 (4,1)	1 (0,8)
Autres		
Éruption cutanée	2 (1,6)	1 (0,8)
Décès	4 (3,3)	3 (2,4)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Gastro-intestinal : douleur abdominale, ischémie intestinale, nécrose hémorragique des intestins.

Autre : thrombocytopénie, éruptions maculo-papuleuses et autres réactions cutanées.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La prudence est de mise lorsque la digoxine et le saquinavir sont administrés de façon concomitante (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 6, Inhibiteurs des protéases).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 (l'érythromycine, la clarithromycine (et peut-être d'autres antibiotiques macrolides) et la 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 6– Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Albutérol	EC	L'utilisation concomitante peut diminuer la concentration sérique de digoxine, peut-être par redistribution de la digoxine dans d'autres tissus. L'albutérol peut aussi réduire la concentration sérique de potassium, ce qui peut augmenter le risque d'intoxication par la digoxine.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées parce que les diminutions moyennes de 16-22% dans la digoxine sérique ont été observées après une dose unique d'albutérol (IV ou per os) chez des volontaires sains ayant reçu la digoxine pendant 10 jours.
Alprazolam	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, diarrhée, arythmies, maux de tête persistants, confusion, évanouissement, troubles visuels), possiblement en diminuant la clairance rénale de la digoxine.	Monitorer les signes d'une toxicité de la digoxine, si des symptômes sont présents, déterminez le taux de digoxine et réduisez la dose en conséquence.
Amiodarone	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Une augmentation des concentrations sériques de digoxine atteignant 100 % lors de l'utilisation concomitante ont été signalées. L'amiodarone a une longue demi-vie d'élimination (15 à 65 jours ou plus) et une toxicité de la digoxine peut se manifester que plusieurs semaines après l'ajout de l'amiodarone ou peut persister longtemps après l'arrêt de l'amiodarone.	Lorsque l'amiodarone est administré à des patients prenant de la digoxine, considérer arrêter la digoxine ou réduire la dose d'environ 50%. Si le traitement à la digoxine est poursuivi, monitorer les taux sériques de la digoxine et les signes cliniques de toxicité.
Antiacides ou adsorbants anti-diarrhéiques (p. ex., kaolin et pectine) ou sulfasalazine	EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine et de son efficacité en diminuant la biodisponibilité.	Les taux sériques de digoxine doivent être monitorés. Les intervalles entre les doses d'antiacides/adsorbants anti-diarrhéiques et la digoxine peuvent être séparés par une période d'environ 2 heures pour éviter toute interaction médicamenteuse possible.

Antibiotiques oraux, surtout les macrolides, tels que : la clarithromycine, l'érythromycine ou la tétracycline	É, EC	L'utilisation concomitante de certains antibiotiques oraux peut augmenter l'absorption de la digoxine chez les patients qui inactivent la digoxine par métabolisme bactérien dans l'intestin inférieur, ainsi, une toxicité de la digoxine peut en résulter dû à l'augmentation des concentrations sériques (nausées, vomissements, diarrhée).	Une surveillance rapprochée des concentrations sériques de digoxine et de la toxicité de la digoxine est recommandée lorsque le traitement antibiotique est ajouté ou retiré. Un ajustement de la dose peut être requis.
Anticancéreux (comme la bléomycine, la cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine, vandetanib et la vincristine) ou radiothérapie	É, EC	L'utilisation concomitante peut diminuer l'absorption de la digoxine et la biodisponibilité en raison de dommages temporaire de la muqueuse gastro-intestinale et qui peut continuer pendant plusieurs jours après le traitement.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être soigneusement monitorées lorsqu'administré de façon concomitante avec des thérapies combinées de chimiothérapies. Monitorer la réponse des patients. Une forme posologique ayant une biodisponibilité accrue (p. ex., capsule ou solution) peut aider à minimiser une réduction de la biodisponibilité.
Atorvastatine	EC	L'utilisation concomitante peut augmenter la concentration sérique de digoxine; on a signalé des augmentations de la concentration sérique à l'état stationnaire d'environ 20%.	Les concentrations sériques de digoxine et les effets cardiaques doivent être soigneusement monitorés. Un ajustement de la dose de digoxine peut être requis.
Agents bêtabloquants incluant l'aténolol, le carvedilol, le métoprolol et le propranolol	EC	La digoxine et les bêtabloquants ralentissent de la conduction nodale auriculo-ventriculaire (AV) et diminuent la fréquence cardiaque et l'utilisation concomitante peut augmenter le risque de bradycardie et la possibilité d'une toxicité de la digoxine. L'utilisation concomitante avec le carvedilol chez les patients avec hypertension augmente de 14 % et de 16 %, respectivement, l'aire sous la courbe (ASC) concentration plasmatique/temps à l'état stationnaire et le minimum de concentration de digoxine.	Utiliser avec prudence. La fréquence cardiaque et l'intervalle PR doivent être monitorées. Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées.

Fibres de son, alimentaires	EC	Lorsque de la digoxine par voie orale est prise avec de la nourriture, la biodisponibilité absolue de la digoxine est réduite, mais l'étendue de l'absorption est inchangée. La quantité de digoxine absorbée peut être réduite lorsque la dose orale de digoxine est prise avec des repas riches en fibres de son.	L'administration de la digoxine orale conjointement avec des repas et éviter l'administration concomitante avec de la nourriture riche en fibres doivent être considérées.
Bupropion	EC	Le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) administré ~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 sains.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et les doses ajustées en conséquence.
Inhibiteurs calciques, en particulier : bépridil, diltiazem, nifédipine ou vérapamil	É, EC	L'utilisation concomitante résulte en une augmentation des concentrations sériques de digoxine et en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Le vérapamil peut augmenter les concentrations sériques de digoxine de 50 à 75%. Le bépridil peut augmenter la concentration sérique de digoxine d'environ 34 %. Certaines études ont signalé l'absence d'interaction avec le diltiazem, alors que d'autres ont noté une augmentation de la concentration sérique de digoxine de 20 à 60 %. Il existe aussi des preuves contradictoires d'interaction pour la nifédipine, bien que des augmentations de la concentration sérique de digoxine comprises entre 15 et 50 % aient été signalées. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs calciques a des effets additifs sur la conduction nodale auriculo-ventriculaire, laquelle peut résulter en un bloc cardiaque complet.	Les concentrations sériques de digoxine et les signes ou symptômes d'une toxicité de la digoxine doivent être monitorés chez les patients. Ajuster la dose tel que requis particulièrement lorsqu'administré en conjonction avec le vérapamil chez des patients atteints de cirrhose hépatique car l'effet pourrait être amplifié. Chez les patients avec un dysfonctionnement ventriculaire moyen, les doses optimales de digitale et/ou de diurétiques devraient être établies avant d'initier les diurétiques. Si le diurétique est arrêté après thérapie concomitante, les taux de digoxine doivent être monitorés et les doses ajustées afin d'éviter une sous-digitalisation.

Cholestyramine ou colestipol	É, EC	L'utilisation concomitante peut retarder et réduire l'absorption de la digoxine.	Administrer la digoxine 2 heures avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine ou le colestipol, ou administrer le plus possible à des temps d'administration séparés. Les taux sériques de digoxine doivent être étroitement surveillés et les changements chez le patient dans la réponse à la digoxine suivis. Des ajustements de la dose de digoxine peuvent être nécessaires.
Cyclosporine	É	L'utilisation concomitante résulte par une concentration accrue de digoxine, ce qui peut conduire à la toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies).	Les concentrations sériques de digoxine doivent être étroitement monitorées dans les 3 à 5 jours du début ou de l'arrêt d'un traitement avec la cyclosporine si la toxicité est observée.
Diphénoxylate ou propanthéline	EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation des taux de digoxine sérique en raison de l'absorption accrue de la digoxine.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées. Ajuster la dose de digoxine si nécessaire.
Diurétiques, agents épuisant le potassium (p. ex., bumétanide, acide éthacrynique, furosémide, indapamide, mannitol ou thiazides) ou hypokaliémiants	E, EC	L'utilisation concomitante peut résulter par une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) attribuables à une diminution des concentrations sériques de potassium.	Une mesure fréquente des électrolytes (c.-à-d. potassium, magnésium) avec un remplacement approprié sont recommandés.
Dronédarone	É	L'utilisation concomitante de digoxin et de dronédarone n'est généralement pas recommandée. Les patients devraient être traités avec de la digoxine et de la dronédarone seulement s'il y a un besoin thérapeutique spécifique et qu'aucun autre traitement alternatif n'est disponible.	Ces patients doivent être suivis de façon rapprochée concernant les concentrations sériques de digoxine, spécialement durant la première semaine d'administration concomitante. Une surveillance clinique et de l'ECG sont aussi recommandés et la dose de digoxine doit être ajustée tel qu'approprié.

Flécaïnide	EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). L'utilisation concomitante a augmenté la concentration sérique de digoxine de 24 % en moyenne. L'hypothèse que l'utilisation concomitante pouvait provoquer un léger allongement additif de l'intervalle PRa aussi été émise.	Une diminution de la dose de digoxine ou de l'arrêt du traitement peut être nécessaire. Surveiller l'ECG et les concentrations sériques de digoxine.
Inducteurs des enzymes hépatiques: barbituriques ou phénytoïne ou rifampine	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine par 50%.	Les taux de digoxine doivent être monitorés et la dose ajustée en conséquence.
Indométhacine	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une toxicité de la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) possiblement dû par l'inhibition de l'élimination rénale de la digoxine. Lors d'une petite étude chez des nourrissons prématurés dont le canal artériel était ouvert et qui étaient traités de la manière classique par l'indométhacine, l'utilisation concomitante s'accompagnait d'une augmentation d'environ 50 % des concentrations sériques de digoxine.	Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité à la digoxine tels que les nausées, vomissements, ou les changements au niveau de l'état mental doivent être monitorés. Lorsqu'utilisé en combinaison chez les enfants prématurés, les taux sériques de digoxine et l'ECG doivent être monitorés fréquemment afin de détecter le plus tôt possible toute toxicité de la digoxine et ajuster la posologie en conséquence ou interrompre le traitement
Itraconazole	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque de toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, arythmies) possiblement en réduisant l'élimination rénale. Des augmentations des concentrations sériques de digoxine d'environ 50 % ont été signalées.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et la dose ajustée si nécessaire.
Métoclopramide	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution des taux de digoxine. Une diminution avoisinante 24 % de la concentration sérique de digoxine telle que mesurée par l'ASC a été signalée.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées.

Néomycine	EC	L'utilisation concomitante résulte en une diminution des taux de digoxine. Lors d'une étude chez des volontaires sains, l'absorption de la digoxine avait diminué de 51 % après des doses uniques de digoxine et de néomycine.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées lorsqu'administré avec de la néomycine sur une base chronique. Des concentrations sériques basses de digoxine peuvent en résulter. Il est recommandé que l'administration de la digoxine et la néomycine soit séparées d'au moins 8 heures.
Oméprazole	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque de toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Il a été signalé que les valeurs de la C _{max} et de l'ASC avaient augmentées de 10 % en moyenne avec l'utilisation concomitante.	Les taux de digoxine et les signes et symptômes de toxicité à la digoxine doivent être monitorés.
Propafénone	EC	L'utilisation concomitante résulte en une toxicité à la digoxine (nausées, vomissements, arythmies). Une augmentation des concentrations sériques de digoxine comprise entre 35 et 85 % a été documentée.	Lors d'une administration concomitante, les taux de digoxine doivent être monitorés lors de l'initiation du traitement, d'un changement de la dose ou de l'arrêt de propafénone.
Inhibiteurs des protéases tel que : cobicistat, saquinavir/ ritonavir et simeprevir	EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation de l'exposition à la digoxine (ASC ↑40%, C _{max} ↑30-40%). La prudence est de mise lorsque ces médicaments et la digoxine sont co-administrés.	Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité à la digoxine doivent être monitorés et utilisée pour le titrage de la dose de digoxine pour obtenir les effets cliniques souhaités. La dose de digoxine peut avoir besoin d'être réduite. La plus faible dose de digoxine doit initialement être prescrit.
Quinidine ou quinine	É, EC	L'utilisation concomitante résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Le degré d'interaction est proportionnel aux concentrations plasmatiques de quinidine et l'utilisation concomitante se traduit, en moyenne, par une augmentation de 100 % des concentrations sériques de digoxine, bien qu'on ait signalé aussi des augmentations supérieures à 300 %.	Les concentrations sériques de digoxine et les signes de toxicité doivent être monitorés et la dose ajustée si nécessaire.

Spironolactone	ÉC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation de l'exposition à la digoxine (par un tiers) et une toxicité.	Lors de l'initiation d'un traitement à la spironolactone chez des patients recevant un traitement à la digoxine, une diminution de 15% à 30% ou une modification de la fréquence du dosage est recommandée. La spironolactone peut être incorrectement détectée à des taux de digoxine au-delà de 0,5 ng/mL, résultant en des taux de digoxine élevés qui sont faux. Monitorer les patients pour les signes de toxicité.
Succinylcholine	É, EC	L'utilisation concomitante peut résulter en une augmentation du risque d'arythmies en raison d'une soudaine libération de potassium à partir de cellules musculaires.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et les doses ajustées en conséquence.
Sucralfate	É	L'utilisation concomitante peut résulter en une diminution de l'efficacité de la digoxine. Il a été signalé que le sucralfate diminuait les concentrations plasmatiques de digoxine d'environ 19 % en réduisant sa biodisponibilité.	Le sucralfate ne devrait pas être pris au moins de 2 heures après la digoxine si l'administration concomitante ne peut être évitée.
Sympathomimétiques	T	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques (cardiotoxicité).	Surveiller étroitement les signes de cardiotoxicité. Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées et les doses ajustées en conséquence.

Hormones thyroïdiennes	É, EC	<p>Les patients ayant une maladie thyroïdienne peuvent présenter une sensibilité altérée aux digitaliques : les patients atteints d'hyperthyroïdie peuvent avoir une réponse réduite à la digitaline et les patients d'hypothyroïdie peuvent avoir un risque accru la toxicité des digitaliques.</p> <p>Les hyperthyroïdiens peuvent avoir une réponse réduite aux digitaliques, tandis que les hypothyroïdiens peuvent présenter un risque accru d'une toxicité à la digoxine.</p>	<p>Les concentrations sériques de digoxine doivent être monitorées chez tous les patients avec un dysfonctionnement de la thyroïde qui requièrent une thérapie par la digoxine. Les taux sériques de glucosides digitaliques peuvent être réduits dans l'hyperthyroïdisme ou lorsque le patient atteint hypothyroïdie est converti à l'état d'euthyroïdie. Une augmentation de la dose de digitale peut être requise chez les patients atteints d'hyperthyroïdie prenant des hormones thyroïdiennes ou une réduction de dosage pour les patients hypothyroïdien.</p>
------------------------	-------	---	--

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

La quantité de digoxine absorbée peut être réduite lorsque la dose orale de digoxine est prise avec des repas riches en fibres de son. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 6, Fibres de son, alimentaires.

9.6 Interactions médicament-plante 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.

9.7 Interactions médicament-tests 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Les conséquences pharmacologiques de ces effets directs et indirects sont un accroissement de la force et de la vitesse de contraction systolique du myocarde (action inotrope positive), un ralentissement de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) 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.

10.2 Pharmacodynamie

La digoxine améliore l'état hémodynamique chez les insuffisants cardiaques. 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 7 montre le délai d'apparition d'un effet pharmacologique et le temps nécessaire pour atteindre l'effet maximum avec les préparations de pms-DIGOXIN.

Tableau 7 Délai d'apparition de l'effet et temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal avec les produits pms-DIGOXIN

Produit	Délai d'apparition de l'effet*	Temps pour atteindre l'effet maximal*
pms-DIGOXIN (comprimés)	0,5 à 2 heures	2 à 6 heures
pms-DIGOXIN (solution orale)	0,5 à 2 heures	2 à 6 heures

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

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 par une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium (du fait de la stimulation de l'échange sodium-calcium).

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

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

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.

10.3 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 %. Il a été démontré que l'absorption d'une solution orale de digoxine se situait entre 70 à 85 % par rapport à une même dose intraveineuse (biodisponibilité absolue). Lorsque la solution orale ou les comprimés de digoxine sont administrés après des repas, la vitesse d'absorption de la digoxine diminue, mais la quantité totale de digoxine absorbée demeure habituellement la même. Toutefois, si la solution orale ou les comprimés sont ingérés avec un repas riche en fibres de son, la quantité absorbée peut diminuer.

Chez certains patients, la digoxine administrée par voie orale est transformée en produits de réduction cardio-inactifs (p. ex., la dihydrodigoxine) sous l'action de bactéries coliques. Selon certaines données, 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 6 à 8 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. La hauteur du maximum et la pente de la première partie de la courbe de concentration sérique/temps (phases d'absorption et de distribution) dépendent de la voie d'administration et des caractéristiques d'absorption de la formulation. Les observations cliniques montrent que la concentration sérique élevée de digoxine observée au début du traitement ne correspond pas à la concentration au point d'action, alors qu'à l'utilisation chronique, la concentration sérique atteint un équilibre avec la concentration tissulaire, du fait de la distribution du médicament dans l'organisme, et est corrélée aux effets pharmacologiques. Chez chaque patient, la concentration sérique après distribution est reliée de manière linéaire à la posologie d'entretien et peut être utile dans l'évaluation des effets thérapeutiques et toxiques.

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

distribution est corrélé surtout avec le poids maigre (idéal) du patient et non avec son poids total.

Métabolisme

Le métabolisme a lieu partiellement dans l'estomac, mais peut se produire aussi dans le foie. Bien que 16 % seulement d'une dose de digoxine soit métabolisée, un certain nombre de métabolites de la digoxine ont été identifiés, ainsi que les voies métaboliques. Les métabolites bis-digoxoside et mono-digoxoside sont considérés comme cardioactifs. D'autres métabolites, telle la digoxigénine, sont considérés comme moins cardioactifs que la digoxine. Chez certains patients (représentant 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 peut être transformée en ces produits de réduction inactifs. Le métabolisme de la digoxine ne passe pas par le système enzymatique du cytochrome P-450.

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les nouveau-nés tolèrent la digoxine de façon variable, car leur clairance rénale du médicament est réduite. Les prématurés et les nouveau-nés immatures sont particulièrement sensibles au médicament. De ce fait, la posologie doit être réduite et adaptée au degré de maturité de l'enfant, dont la clairance rénale augmente avec l'âge. Les enfants de plus 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 la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Personnes âgées** : Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale reliée à l'âge, ce qui peut augmenter notablement la demi-vie d'élimination de la digoxine. En outre, le volume de distribution des digitaliques peut diminuer chez les patients âgés du fait de la réduction de la masse

musculaire. Ces facteurs peuvent favoriser une intoxication digitalique chez ces patients.

- **Sexe** : La digoxine est éliminée de l'organisme surtout par les reins. Bien que la clairance de la digoxine soit de 10 à 15 % moins élevé chez les femmes que chez les hommes, il n'est pas escompté que l'effet du sexe du patient sur la pharmacocinétique de la digoxine soit cliniquement significatif lorsqu'un traitement par la digoxine est initié ou surveillé.
- **Polymorphisme génétique** : L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de pms-DIGOXIN n'a pas été étudié.
- **Origine ethnique** : Les différences pharmacocinétiques de la digoxine selon les races n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle. Le médicament étant éliminé surtout sous forme inchangée par les reins et étant donné qu'il n'existe pas de différence 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'exsanguino-transfusion ou la circulation extracorporelle est faible, parce que la plus grande partie du médicament réside dans les tissus plutôt que dans la circulation sanguine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

pms-DIGOXIN (solution orale) : Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un endroit sec, protégé de la lumière. Éviter d'exposer le médicament à une chaleur excessive.

pms-DIGOXIN (comprimés) : Conserver entre 15 °C et 30 °C dans des contenants étanches, à l'abri de la lumière.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

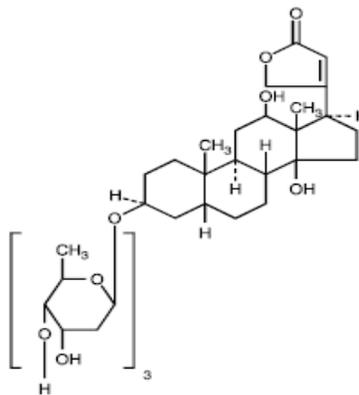
Substance pharmaceutique

Nom propre : Digoxine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₁H₆₄O₁₄ / 780.95 g/mol

Formule de structure :



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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour l'insuffisance cardiaque congestive

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Digitalis Investigation Group (Étude DIG)	Randomisé à double insu, contrôlée par placebo	Dose quotidienne: 0,125 - 0,500 mg en comprimés (dose médiane : 0,25 mg) Durée de l'étude : Entre 28 et 58 mois (durée moyenne : 37 mois)	Total : 7788 patients À la randomisation, 67 % classe I ou II de la NYHA, 71 % avec insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 44 % avaient reçu de la digoxine et la plupart recevaient un inhibiteur de l'ECA (94 %) et un diurétique (82 %) concomitants. Étude principale : (fraction d'éjection ventriculaire gauche de 0,45 ou moins) : Digoxine – 3 397 patients Placebo – 3 403 patients Étude auxiliaire : (fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 0,45) : Digoxine – 492 patients Placebo – 496 patients	Digoxine 63,4 ans (63,41 ± 11,0) Placebo 63,5 ans (63,5 ± 10,8)	Digoxine Hommes et femmes (22,2 %) Placebo Hommes et femmes (22,5 %)
GHI3A 436 (Étude PROVED)	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Dose quotidienne 0,125, 0,25, 0,375, ou 0,5 mg en comprimés avec un diurétique Durée de l'étude : Minimum de 12 semaines	Total : 88 patients Digoxine - 42 patients Placebo - 46 patients	Digoxine 63,7 ans (25,0-89,0) Placebo 63,7 ans (40,0-82,0)	Digoxine H : 38 F : 4 Placebo H : 37 F : 9

GHBA 437 (Étude RADI- ANCE)	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles	Dose quotidienne: 0,125, 0,25, 0,375, ou 0,5 mg en comprimés avec un inhibiteur de l'ECA et un diurétique	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 61,4 ans (34,0-84,0)	Digoxine H : 60 F : 25
		Durée de l'étude: 12 semaines	Digoxine - 85 patients Placebo - 93 patients	Placebo 59,2 ans (24,0-82,0)	Placebo H : 76 F : 17

L'étude principale du groupe **DIG** (*Digitalis Investigation Group*) était une étude de mortalité multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, portant sur 6 801 insuffisants cardiaques dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était $\leq 0,45$. Lors de la randomisation, 67 % étaient de classe I ou II de la NYHA, 71 % avaient une insuffisance cardiaque d'étiologie ischémique, 44 % recevaient de la digoxine et la plupart recevaient un inhibiteur de l'ECA (94 %) et un diurétique (82 %) 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 et ont été suivis pendant un maximum de 58 mois (médiane : 37 mois). La dose quotidienne médiane prescrite était de 0,25 mg.

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.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 9 Résultats des études cliniques contrôlées de la digoxine dans l'insuffisance cardiaque congestive

Critères d'évaluation primaires	Valeur et importance sur le plan statistique du médicament et du placebo administrés à une dose spécifique
Étude DIG	
<p>Issue primaire : mortalité.</p> <p>Issue secondaire : mortalité due à des causes cardio- vasculaires, décès dû à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, hospitalisation dû à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et hospitalisation dû à d'autres causes, en particulier pour l'intoxication soupçonnée par la digoxine.</p>	<p>Il y a eu 1 181 décès (34,8 %) dans le groupe digoxine et 1194 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 de 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 de 95 % : 0,66 à 0,79 ; p < 0,001).</p>
GHBA 436 (Étude PROVED)	
<p>Les objectifs primaires étaient l'évaluation des effets du retrait de la digoxine sur : 1) la tolérance à l'effort et 2) le taux de retraits de l'étude 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 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)

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 par des diurétiques et un inhibiteur de l'ECA.

Le point final était la dernière mesure obtenue durant la période de retrait de la digoxine (à double insu) pour chaque patient.

Une aggravation de l'insuffisance cardiaque nécessitant le retrait de l'étude chez 23 patients passés de la digoxine au placebo, contre 4 patients seulement continuant de recevoir la digoxine ($p < 0,001$) a été notée. 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 de 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.

Études RADIANCE & PROVED

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 (RADIANCE) a aussi montré des avantages liés au traitement en termes de classe de la NYHA et d'évaluation globale des patients. Dans la petite étude (PROVED), on a noté une tendance en faveur du traitement.

Études DIG

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 10. 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 point final primaire de l'étude, les résultats correspondant au point final secondaire doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 10 Analyses de la mortalité et des hospitalisations dans des sous-groupes de l'étude DIG avec pms-DIGOXIN durant les deux premières années suivant la randomisation

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

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

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

‡ Étude DIG auxiliaire.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité standard, randomisée, croisée, a été conduite chez 26 volontaires sains mâles adultes, sur une seule dose orale de comprimé pms-DIGOXIN de 0,25 mg (formulation additionnelle B) contre les comprimés pms-DIGOXIN (formulation originale A) de 0,25 mg de digoxine, et administrée en une dose de 0,5 mg en conditions de jeûne ou non. Les données pharmacocinétiques calculées sont présentées dans les tableaux suivants.

Tableau 11 Résultats pharmacocinétiques de l'étude comparative de biodisponibilité de deux formulations de digoxine chez des volontaires à jeun

ÉTUDE EN PÉRIODE DE JEÛNE				
Digoxine (2 x 0,25 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance (95 %)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	27,646 28,31 (22,0)	27,695 28,30 (22,4)	99,8	99,8 % (92,9 – 107,3)
ASC _i (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} ³ (h)	1,192 (51,5)	1,317 (41,4)	Sans objet	Sans objet
T _½ ⁴ (h)	42,94 (25,3)	42,75 (20,4)	Sans objet	Sans objet

¹ pms-DIGOXIN (digoxin) Formulation B.

² pms-DIGOXIN (digoxin) Formulation A (précédemment commercialisé sous le nom LANOXIN^{MC})

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Tableau 12 Résultats pharmacocinétiques de l'étude comparative de biodisponibilité de deux formulations de digoxine chez des volontaires nourris

ÉTUDE EN ÉTAT NOURRI				
Digoxine (2 x 0,25 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ⁵	Référence ⁶	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance (95 %)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	21,000 21,58 (24,3)	20,595 21,06 (20,6)	102,0	102,0 % (95,7 – 108,7)
ASC _i (ng•h/mL)	28,913 \diamond 30,12 (29,7)	28,851 \S 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} ⁷ (h)	1,416 (57,9)	1,490 (43,9)	Sans objet	Sans objet
T _½ ⁸ (h)	39,74* (24,5)	44,90** (43,1)	Sans objet	Sans objet

*n=23; **n=25

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

⁵ pms-DIGOXIN (digoxin) Formulation B.

⁶ pms-DIGOXIN (digoxin) Formulation A (précédemment commercialisé sous le nom LANOXIN^{MC})

⁷ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

⁸ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène ou de déterminer si pms-DIGOXIN a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **pms-DIGOXIN**

Comprimés de digoxine, D.N.C.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-DIGOXIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-DIGOXIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- Pendant votre traitement par pms-DIGOXIN, ne prenez aucun autre médicament d'ordonnance, en vente libre ou à base de plantes sans consulter votre professionnel de la santé.

Pourquoi pms-DIGOXIN est-il utilisé?

- 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 le cœur bat rapidement ou irrégulièrement (dans les cas de fibrillation auriculaire, par exemple).

Comment pms-DIGOXIN agit-il?

pms-DIGOXIN contient de la digoxine comme ingrédient médicinal. 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.

Si votre fréquence cardiaque est élevée ou que votre rythme cardiaque est irrégulier, la digoxine peut ralentir votre cœur et contrôler sa fréquence de battement.

Quels sont les ingrédients dans pms-DIGOXIN?

Ingrédients médicinaux : digoxine

Ingrédients non médicinaux : AD&C jaune n° 6 (comprimés de 0,0625 mg), amidon de maïs, D&C jaune n° 10 (comprimés de 0,125 mg), lactose, oxyde de fer jaune (comprimés de 0,125 mg), stéarate de magnésium.

pms-DIGOXIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 0,0625 mg, 0,125 mg, 0,25 mg

Ne prenez pas pms-DIGOXIN si :

- vous avez un rythme cardiaque irrégulier, aussi appelé « fibrillation ventriculaire »;
- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique aux médicaments à base de digoxine, y compris pms-DIGOXIN, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de pms-DIGOXIN (voir **Quels sont les ingrédients dans pms-DIGOXIN?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-DIGOXIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes déshydraté ou si vous souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée grave ou de transpiration abondante (troubles d'équilibre des électrolytes).
- si vous avez des problèmes avec votre cœur.
- si vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire grave.
- si vous avez des problèmes avec votre foie ou vos reins.
- si vous avez des problèmes avec votre thyroïde.
- si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir. pms-DIGOXIN ne devrait pas être utilisé par les femmes enceintes, à moins que ce ne soit absolument nécessaire.
- si vous allaitez. pms-DIGOXIN passe dans le lait maternel.
- si vous avez plus de 65 ans. Vous pouvez être plus susceptible de ressentir des effets secondaires de pms-DIGOXIN. Votre professionnel de la santé devra peut-être modifier votre dose ou vous surveiller de plus près.
- si vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferme pms-DIGOXIN.

Autres mises en garde à connaître :

Bien que la digoxine, l'ingrédient médicinal que renferme pms-DIGOXIN, ait été utilisée pour aider certains patients à perdre du poids, il ne faudrait jamais l'utiliser de cette manière. La digoxine utilisée incorrectement peut causer des effets secondaires graves ou même la mort, dans certains cas.

Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous faire subir des analyses de sang qui lui permettront de s'assurer que la dose appropriée vous est prescrite. Il pourrait également demander

des analyses de sang pour évaluer votre état de santé général étant donné que pms-DIGOXIN peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. C'est aussi lui qui déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses sanguines et qui en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- Votre professionnel de la santé vous suivra de près si vous prenez pms-DIGOXIN en association avec des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), tels que le cobicistat, le saquinavir/ritonavir et le siméprévir.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-DIGOXIN :

- les autres médicaments utilisés pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque (comme la dronédarone, la quinidine, l'amiodarone, la propafénone);
- les antiacides ou les laxatifs contenant de l'aluminium, du magnésium ou du kaolin-pectine (comme Maalox, Roloids, Mylanta, le lait de magnésie). Ces produits doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après votre dose de pms-DIGOXIN;
- le sucralfate, utilisé pour traiter et prévenir les ulcères. pms-DIGOXIN doit être pris au moins 2 heures avant le sucralfate;
- le bupropion, un antidépresseur;
- les bêtabloquants (comme l'aténolol, le propranolol, l'acébutolol, le métoprolol, le labétalol, le nadolol) et les inhibiteurs calciques (comme le diltiazem, l'amlodipine, la félodipine, la nifédipine, le vérapamil), utilisés contre la « haute pression »;
- les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse (comme la bléomycine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine, le vandétanib, la vincristine) et de radiothérapie;
- la cyclosporine, utilisée pour supprimer la réponse immunitaire;
- les diurétiques, des médicaments qui « éliminent l'eau » (comme l'hydrochlorothiazide, le chlorothiazide, la chlorthalidone, le furosémide, le triamtérène, l'amiloride, la spironolactone);
- les stéroïdes (comme la prednisone, la méthylprednisolone, la prednisolone, la dexaméthasone);
- les hormones thyroïdiennes, utilisées pour traiter les troubles de la glande thyroïde;
- la cholestyramine et le colestipol, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang. pms-DIGOXIN doit être pris 2 heures avant ou de 4 à 6 heures après ces médicaments;
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (comme l'érythromycine, la tétracycline, la clarithromycine, la néomycine);

- l'indométhacine, utilisée pour traiter la goutte;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme l'itraconazole, l'amphotéricine B);
- la métoclopramide, utilisée pour prévenir les nausées;
- la rifampine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose;
- la sulfasalazine, utilisée pour traiter l'arthrite;
- l'atorvastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol dans le sang;
- l'albutérol, utilisé dans la prise en charge des difficultés respiratoires;
- l'alprazolam, utilisé dans le traitement des troubles de santé mentale;
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac (comme le diphénoxylate, la propanthéline, l'oméprazole);
- les barbituriques et la phénytoïne, utilisés pour prévenir les convulsions;
- la succinylcholine, utilisée pour obtenir la relaxation des muscles pendant une intervention chirurgicale;
- le millepertuis, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Votre professionnel de la santé devra peut-être changer votre dose de pms-DIGOXIN ou vous surveiller de plus près si vous le prenez avec l'un des médicaments énumérés ci-dessus.

Comment prendre pms-DIGOXIN :

- Prenez pms-DIGOXIN exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé. Si vous ne comprenez pas les instructions, demandez-lui des explications.
- Prenez les comprimés pms-DIGOXIN avec un grand verre d'eau.
- Essayez de prendre pms-DIGOXIN à la même heure tous les jours.
- Demandez à votre professionnel de la santé 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.
- Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre pms-DIGOXIN sans en parler à votre professionnel de la santé. Un arrêt soudain du médicament pourrait empirer votre état.
- Veillez à toujours emporter suffisamment de pms-DIGOXIN durant les vacances ou en voyage.
- Plusieurs semaines à plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que pms-DIGOXIN améliore le fonctionnement de votre cœur. Ne vous étonnez pas si vos symptômes ne disparaissent pas immédiatement. Continuez de prendre pms-DIGOXIN tel que prescrit. pms-DIGOXIN est utilisé pour traiter les affections cardiaques de longue durée; il se peut donc que vous ayez à prendre ce médicament pour le restant de vos jours.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient, en fonction de votre poids, de votre âge, de l'état de vos reins, des autres maladies que vous pourriez avoir, des autres médicaments que vous pourriez prendre, ainsi que de la façon dont vous répondrez au traitement par pms-DIGOXIN.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-DIGOXIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes du surdosage 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.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée s'il s'est écoulé 12 heures tout au plus depuis votre prise habituelle. Si plus de 12 heures se sont écoulées, sautez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. **Ne doublez pas** la dose du médicament. Avertissez votre professionnel de la santé si vous avez oublié de prendre pms-DIGOXIN pendant 2 jours ou plus.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-DIGOXIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-DIGOXIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- diminution de l'appétit
- nausées, vomissements, diarrhée
- maux d'estomac
- fatigue ou faiblesse inhabituelle
- maux de tête
- étourdissement
- diminution de la libido
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
gorge, des lèvres, de la langue ou du visage			
Troubles mentaux et nerveux : maux de tête intenses, évanouissement ou somnolence extrême ou étourdissement		✓	
Troubles cardiaques : battements cardiaques irréguliers, pouls lent (moins de 60 battements par minute), pouls anormalement rapide		✓	
Modifications de la vision : vision jaune-vert ou brouillée		✓	
Troubles de santé mentale : hallucinations, dépression, anxiété, comportement, discours ou pensées étranges		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver le médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans des contenants étanches, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-DIGOXIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 30 juillet 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **pms-DIGOXIN**

Solution orale de digoxine, D.N.C.

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-DIGOXIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-DIGOXIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- Pendant votre traitement par pms-DIGOXIN, ne prenez aucun autre médicament d'ordonnance, en vente libre ou à base de plantes sans consulter votre professionnel de la santé.

Pourquoi pms-DIGOXIN est-il utilisé?

- 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 le cœur bat rapidement ou irrégulièrement (dans les cas de fibrillation auriculaire, par exemple).

Comment pms-DIGOXIN agit-il?

pms-DIGOXIN contient de la digoxine comme ingrédient médicamenteux. 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.

Si votre fréquence cardiaque est élevée ou que votre rythme cardiaque est irrégulier, la digoxine peut ralentir votre cœur et contrôler sa fréquence de battement.

Quels sont les ingrédients dans pms-DIGOXIN?

Ingrédients médicamenteux : digoxine

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, alcool (pms-DIGOXIN sous forme de solution orale à 10 mL/100 mL), D&C jaune n° 10, D&C vert n° 5, eau, parahydroxybenzoate de méthyle, phosphate de sodium, propylène glycol, saveur de limette, sucrose et terre de diatomées calcinées.

pms-DIGOXIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution orale : 0,05 mg/mL

Ne prenez pas pms-DIGOXIN si :

- vous avez un rythme cardiaque irrégulier, aussi appelé « fibrillation ventriculaire »;
- vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique aux médicaments à base de digoxine, y compris pms-DIGOXIN, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de pms-DIGOXIN (voir **Quels sont les ingrédients dans pms-DIGOXIN?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-DIGOXIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes déshydraté ou si vous souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée grave ou de transpiration abondante (troubles d'équilibre des électrolytes).
- si vous avez des problèmes avec votre cœur.
- si vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire grave.
- si vous avez des problèmes avec votre foie ou vos reins.
- si vous avez des problèmes avec votre thyroïde.
- si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir. pms-DIGOXIN ne devrait pas être utilisé par les femmes enceintes, à moins que ce ne soit absolument nécessaire.
- si vous allaitez. pms-DIGOXIN passe dans le lait maternel.
- si vous avez plus de 65 ans. Vous pouvez être plus susceptible de ressentir des effets secondaires de pms-DIGOXIN. Votre professionnel de la santé devra peut-être modifier votre dose ou vous surveiller de plus près.

Autres mises en garde à connaître :

Bien que la digoxine, l'ingrédient médicinal que renferme pms-DIGOXIN, ait été utilisée pour aider certains patients à perdre du poids, il ne faudrait jamais l'utiliser de cette manière. La digoxine utilisée incorrectement peut causer des effets secondaires graves ou même la mort, dans certains cas.

Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous faire subir des analyses de sang qui lui permettront de s'assurer que la dose appropriée vous est prescrite. Il pourrait également demander des analyses de sang pour évaluer votre état de santé général étant donné que pms-DIGOXIN peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. C'est aussi lui qui déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses sanguines et qui en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- Votre professionnel de la santé vous suivra de près si vous prenez pms-DIGOXIN en association avec des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), tels que le cobicistat, le saquinavir/ritonavir et le siméprévir.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-DIGOXIN :

- les autres médicaments utilisés pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque (comme la dronédarone, la quinidine, l'amiodarone, la propafénone);
- les antiacides ou les laxatifs contenant de l'aluminium, du magnésium ou du kaolin-pectine (comme Maalox, Roloids, Mylanta, le lait de magnésie). Ces produits doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après votre dose de pms-DIGOXIN;
- le sucralfate, utilisé pour traiter et prévenir les ulcères. pms-DIGOXIN doit être pris au moins 2 heures avant le sucralfate;
- le bupropion, un antidépresseur;
- les bêtabloquants (comme l'aténolol, le propranolol, l'acébutolol, le métoprolol, le labétalol, le nadolol) et les inhibiteurs calciques (comme le diltiazem, l'amlodipine, la félodipine, la nifédipine, le vérapamil), utilisés contre la « haute pression »;
- les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse (comme la bléomycine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine, le vandétanib, la vincristine) et de radiothérapie;
- la cyclosporine, utilisée pour supprimer la réponse immunitaire;
- les diurétiques, des médicaments qui « éliminent l'eau » (comme l'hydrochlorothiazide, le chlorothiazide, la chlorthalidone, le furosémide, le triamtèrene, l'amiloride, la spironolactone);
- les stéroïdes (comme la prednisone, la méthylprednisolone, la prednisolone, la dexaméthasone);
- les hormones thyroïdiennes, utilisées pour traiter les troubles de la glande thyroïde;
- la cholestyramine et le colestipol, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang. pms-DIGOXIN doit être pris 2 heures avant ou de 4 à 6 heures après ces médicaments;
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (comme l'érythromycine, la tétracycline, la clarithromycine et la néomycine);
- l'indométhacine, utilisée pour traiter la goutte;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme l'itraconazole, l'amphotéricine B);
- la métoclopramide, utilisée pour prévenir les nausées;
- la rifampine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose;
- la sulfasalazine, utilisée pour traiter l'arthrite;
- l'atorvastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol dans le sang;
- l'albutérol, utilisé dans la prise en charge des difficultés respiratoires;

- l'alprazolam, utilisé dans le traitement des troubles de santé mentale;
- les médicaments utilisés pour traiter les problèmes d'estomac (comme le diphénoxylate, la propanthéline, l'oméprazole);
- les barbituriques et la phénytoïne, utilisés pour prévenir les convulsions;
- la succinylcholine, utilisée pour obtenir la relaxation des muscles pendant une intervention chirurgicale;
- le millepertuis, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

Votre professionnel de la santé devra peut-être changer votre dose de pms-DIGOXIN ou vous surveiller de plus près si vous le prenez avec l'un des médicaments énumérés ci-dessus.

Comment prendre pms-DIGOXIN :

- Prenez pms-DIGOXIN exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé. Si vous ne comprenez pas les instructions, demandez-lui des explications.
- Essayez de prendre pms-DIGOXIN à la même heure tous les jours.
- Demandez à votre professionnel de la santé 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.
- Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre pms-DIGOXIN sans en parler à votre professionnel de la santé. Un arrêt soudain du médicament pourrait empirer votre état.
- Veillez à toujours emporter suffisamment de pms-DIGOXIN durant les vacances ou en voyage.
- Plusieurs semaines à plusieurs mois peuvent être nécessaires pour que pms-DIGOXIN améliore le fonctionnement de votre cœur. Ne vous étonnez pas si vos symptômes ne disparaissent pas immédiatement. Continuez de prendre pms-DIGOXIN tel que prescrit. pms-DIGOXIN est utilisé pour traiter les affections cardiaques de longue durée; il se peut donc que vous ayez à prendre ce médicament pour le restant de vos jours.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient, en fonction de votre poids, de votre âge, de l'état de vos reins, des autres maladies que vous pourriez avoir, des autres médicaments que vous pourriez prendre, ainsi que de la façon dont vous répondrez au traitement par pms-DIGOXIN.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-DIGOXIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes du surdosage 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.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée s'il s'est écoulé 12 heures tout au plus depuis votre prise habituelle. Si plus de 12 heures se sont écoulées, sautez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. **Ne doublez pas** la dose du médicament. Avertissez votre professionnel de la santé si vous avez oublié de prendre pms-DIGOXIN pendant 2 jours ou plus.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-DIGOXIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-DIGOXIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires possibles :

- diminution de l'appétit
- nausées, vomissements, diarrhée
- maux d'estomac
- fatigue ou faiblesse inhabituelle
- maux de tête
- étourdissement
- diminution de la libido
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, enflure de la gorge, des lèvres, de la langue ou du visage			✓
Troubles mentaux et nerveux : maux de tête intenses, évanouissement ou somnolence extrême ou étourdissement		✓	
Troubles cardiaques : battements cardiaques irréguliers, pouls lent (moins de 60 battements par		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
minute), pouls anormalement rapide			
Modifications de la vision : vision jaune-vert ou brouillée		✓	
Troubles de santé mentale : hallucinations, dépression, anxiété, comportement, discours ou pensées étranges		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conserver le médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un endroit sec et protégé de la lumière.

Éviter d'exposer le médicament à une chaleur excessive.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-DIGOXIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision: 30 juillet 2021.