

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

^{Pr} **DIGOXIN INJECTION, D.N.C.**

Digoxine injection

Liquide, 0,5 mg / 2 mL, Intramusculaire, Intraveineux

Glycoside cardiotonique

Sandoz Canada Inc.
110, rue de Lauzon
Boucherville, Québec, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
31 DEC 1994

Date de révision :
14 SEP 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262879

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 10 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 70 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations spéciales.....	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants (< 10 ans).....	17
7.1.4 Personnes âgées (> 70 ans).....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	20
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	20
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3 Interactions médicament-comportement	22
9.4 Interactions médicament-médicament	22
9.5 Interactions médicament-aliment	30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7 Interactions médicament tests de laboratoire.....	30
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1 Mode d'action	30
10.2 Pharmacodynamie.....	31

10.3	Pharmacocinétique.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	35
12	INTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	37
14.2	Résultats de l'étude.....	38
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DIGOXIN INJECTION, D.N.C. (Digoxine Injection) est indiqué pour :

- **Insuffisance cardiaque congestive**, pour le traitement d'une insuffisance cardiaque légère à modérée. Digoxine injection augmente la fraction d'éjection ventriculaire gauche et améliore les symptômes de l'insuffisance cardiaque, comme le montre la capacité de faire de l'exercice et les hospitalisations et soins d'urgence liés à une insuffisance cardiaque; elle n'a aucun effet sur la mortalité. Dans la mesure du possible, Digoxin injection doit être utilisée avec un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais on ne peut pas spécifier une séquence optimale où il faut commencer à administrer ces trois médicaments.

On poursuit habituellement le traitement à la digoxine même après le contrôle de l'insuffisance, à moins qu'un facteur précipitant connu soit corrigé. Des études ont montré que le retrait de la digoxine peut empirer l'état fonctionnel, la capacité de faire de l'exercice et la fraction d'éjection du ventriculaire gauche chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Pour les patients chez qui la digoxine peut être difficile à gérer ou chez qui le risque de toxicité peut être élevé (p. ex. des patients dont la fonction rénale est instable ou dont les taux de potassium ont tendance à fluctuer), un retrait prudent de la digoxine peut être envisagé. En cas de retrait de la digoxine, le patient doit être surveillé régulièrement pour déceler des signes d'insuffisance cardiaque récurrente.

- **Fibrillation auriculaire**, pour le contrôle du taux de réponse ventriculaire chez des patients atteints de fibrillation auriculaire chronique.

1.1 Enfants (< 10 ans)

Les nouveau-nés affichent une variabilité considérable dans la tolérance de la digoxine. Les bébés prématurés et au stade immature sont particulièrement sensibles aux effets de la digoxine, et la posologie du médicament doit non seulement être réduite, mais aussi personnalisée selon leur degré de maturité. La digitalisation chez les bébés et les enfants doit être personnalisée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées (> 70 ans)

Bien que des études appropriées sur la relation entre l'âge et les effets des glycosides de digitale n'ont pas été effectuées chez les personnes âgées, la majorité des expériences menées avec la digoxine ont été faites dans cette population. On sait que ce médicament est substantiellement excrété par les reins, et que le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être supérieur chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une atteinte rénale liée à l'âge, qui peut considérablement augmenter la demi-vie d'élimination de la digoxine, il faut choisir la dose avec soin, selon la fonction rénale, et il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Les glycosides de digitale sont contre-indiqués en présence de fibrillation ventriculaire.

Chez un patient donné, un effet indésirable qui requiert un arrêt permanent d'autres préparations de digitale constitue habituellement une contre-indication à la digoxine. Une hypersensibilité à la digoxine elle-même est une contre-indication à son utilisation. Une allergie à la digoxine, bien que rare, est possible. Elle pourrait ne pas s'étendre à toutes les préparations de ce médicament, et un autre glycoside de digitale pourrait être tenté, avec prudence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

Les doses recommandées de digoxine peuvent nécessiter d'importantes modifications en raison de la sensibilité individuelle du patient au médicament, de la présence d'affections connexes ou de l'utilisation concurrente de médicaments.

Pour établir la dose de digoxine, plusieurs facteurs doivent entrer en ligne de compte :

1. Le poids du patient. Les doses doivent être calculées selon le poids corporel (c.-à-d. poids idéal).
2. La fonction rénale du patient, de préférence évaluée selon la clairance de la créatinine estimative.
3. L'âge du patient. Les bébés et les enfants ont besoin de doses de digoxine différentes des adultes. Aussi, l'âge avancé peut indiquer une fonction rénale diminuée, même chez les patients dont la concentration de créatinine sérique est normale (c.-à-d. en deçà de 1,5 mg/dL).
4. Maladies concomitantes, médicaments concurrents ou autres facteurs susceptibles de modifier le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique de la digoxine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
5. Pour réduire au minimum les effets secondaires toxiques, la dose efficace la plus faible doit servir de dose d'entretien.

Les concentrations de digoxine sérique

En général, la dose de digoxine utilisée doit être déterminée par une évaluation clinique. Cependant, une mesure des concentrations de digoxine sérique peut être utile au clinicien dans la détermination du caractère adéquat du traitement à la digoxine et pour évaluer certaines probabilités d'intoxication à la digoxine. Environ deux tiers des adultes considérés adéquatement digitalisés (sans signe de toxicité) ont des concentrations sériques de digoxine qui varient de 0,8 à 2,0 ng/mL. Cependant, la digoxine peut induire des bienfaits cliniques même à des concentrations sériques en deçà de cet intervalle. Environ deux tiers des patients adultes qui affichent une toxicité clinique ont des concentrations sériques de digoxine supérieures à 2,0 ng/mL. Cependant, étant donné qu'un tiers des patients qui présentent une toxicité clinique ont des concentrations de

moins de 2,0 ng/mL, les valeurs sous 2,0 ng/mL n'écartent pas pour autant la possibilité qu'un certain signe ou symptôme soit lié au traitement à la digoxine. Rarement, certains patients ne peuvent tolérer la digoxine à des concentrations sériques en deçà de 0,8 ng/mL. Par conséquent, la concentration sérique de digoxine doit toujours être interprétée dans le contexte clinique global, et une mesure isolée ne doit pas être le seul fondement d'une augmentation ou d'une diminution de la dose.

Pour prévoir assez de temps pour l'établissement de l'équilibre de la digoxine entre le sang et les tissus, l'échantillonnage des concentrations sériques devrait se faire juste avant la prochaine dose prévue du médicament. Si cela n'est pas possible, l'échantillonnage doit se faire au moins 6 à 8 heures après la dernière dose, sans égard à la voie d'administration ou à la formulation utilisée. Si elle est administrée une fois par jour, la digoxine aura une concentration de 10 % à 25 % inférieure si l'échantillon est pris après 24 heures versus 8 heures, selon la fonction rénale du patient. Si la digoxine est administrée deux fois par jour, il y aura seulement des différences mineures dans les concentrations de digoxine sérique, que l'échantillon soit prélevé 8 ou 12 heures après une dose.

Si la concentration sérique rapportée et la réponse clinique observée ne concordent pas, le clinicien doit envisager les possibilités suivantes :

1. Problèmes analytiques dans la procédure d'évaluation.
2. Prise de l'échantillon sérique au mauvais moment.
3. Administration d'un glycoside digitalique autre que la digoxine.
4. Certaines affections (décrites dans MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS) causent une altération dans la sensibilité du patient à la digoxine.
5. Les concentrations sériques de digoxine peuvent diminuer soudainement pendant les périodes d'exercice et sans présenter de changement associé à l'efficacité clinique en raison d'une hausse de liaison de la digoxine aux muscles squelettiques.

Insuffisance cardiaque

Adultes : la digitalisation peut s'accomplir au moyen de l'une des deux méthodes générales, dont la posologie et la fréquence d'administration varient; les deux méthodes permettent d'obtenir le même résultat quant à la quantité totale de digoxine accumulée dans le corps.

1. Une digitalisation rapide peut être obtenue par l'administration d'une dose de départ qui repose sur les réserves maximales de digoxine dans le corps prévues, puis en calculant la dose d'entretien en tant que pourcentage de la dose de départ.
2. Une digitalisation plus graduelle peut être obtenue en commençant à administrer une dose d'entretien appropriée, ce qui permet l'accumulation lente de réserves de digoxine dans l'organisme. Les concentrations sériques de digoxine à l'état d'équilibre seront atteintes dans environ 5 demi-vies du médicament pour un patient donné. Selon la fonction rénale du patient, cela prendra de 1 à 3 semaines.

Dose d'entretien : Les doses de digoxine utilisées dans des essais contrôlés avec des patients qui présentent une insuffisance cardiaque varient de 125 à 500 mcg (0,125 à 0,5 mg) dans ces études. La dose de digoxine est habituellement titrée selon l'âge

du patient, sa masse maigre et sa fonction rénale. On entreprend habituellement le traitement à une dose de 250 mcg (0,25 mg) une fois par jour chez les patients de moins de 70 ans dont la fonction rénale est bonne, et à une dose de 125 mcg (0,125 mg) une fois par jour chez les patients de plus de 70 ans ou dont la fonction rénale est atteinte, et à une dose de 62,5 mcg (0,0625 mg) chez les patients dont l'atteinte rénale est marquée. La dose peut être augmentée toutes les 2 semaines selon la réponse clinique.

Dans un sous-ensemble d'environ 1 800 patients inscrits à l'essai DIG (où la posologie reposait sur un algorithme semblable à celui du tableau 3), les concentrations moyennes de digoxine sérique (\pm ET) à 1 mois et 12 mois étaient de $1,01 \pm 0,47$ ng/mL et de $0,97 \pm 0,43$ ng/mL, respectivement.

La dose d'entretien doit reposer sur le pourcentage des concentrations maximales que le corps perd chaque jour par l'élimination. La formule clinique suivante est largement utilisée en contexte clinique :

Dose d'entretien = réserves maximales (c.-à-d. dose de départ) \times $\frac{\% \text{ de perte quotidienne}}{100}$

Où le % de perte quotidienne = $14 \text{ Ccr}/5$

(Ccr est la clairance de la créatinine, corrigée en fonction d'un poids corporel de 70 kg ou d'une aire de surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$.)

Digitalisation rapide avec une dose de départ : les réserves maximales corporelles de digoxine de 8 à 12 mcg/kg devraient procurer un effet thérapeutique avec un risque minime de toxicité chez la plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque et qui présentent un rythme sinusal normal. En raison d'une altération à la distribution et à l'élimination de la digoxine, les réserves corporelles maximales prévues chez les patients atteints d'insuffisance rénale devraient être modérées (c.-à-d. de 6 à 10 mcg/kg) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La dose de départ doit être administrée en plusieurs portions; la première dose doit représenter environ la moitié de la dose totale. Des fractions additionnelles de cette dose totale prévue peuvent être administrées en intervalles de 6 à 8 heures, **et une évaluation attentive de la réponse clinique doit être faite avant chaque dose additionnelle.**

Si la réponse clinique du patient nécessite d'apporter un changement à la dose calculée de digoxine, le calcul de la dose d'entretien doit reposer sur la quantité réellement administrée.

Une dose unique de 500 à 750 mcg (0,5 à 0,75 mg) de comprimés de digoxine induit habituellement un effet détectable en 0,5 à 2 heures, qui devient optimal en 2 à 6 heures. Des doses additionnelles de 125 à 375 mcg (0,125 à 0,375 mg) peuvent être administrées avec prudence à des intervalles de 6 à 8 heures, jusqu'à ce que des signes cliniques d'un effet adéquat soient observés. La quantité habituelle de comprimés de digoxine dont un patient de 70 kg a besoin pour avoir des réserves maximales de 8 à 12 mcg/kg est de 750 à 1 250 mcg (0,75 à 1,25 mg).

Les injections de digoxine sont souvent utilisées pour une digitalisation rapide; on passe ensuite à un comprimé de digoxine pour le traitement d'entretien. Si le patient passe de la digoxine intraveineuse à orale, il faut tenir compte, dans le calcul des doses d'entretien, des différences de biodisponibilité (voir le tableau 3, dans [8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques](#)).

Tableau 1 : Besoins généraux quotidiens pour la dose d'entretien de digoxine (mcg) pour des réserves corporelles maximales de 10 mcg/kg

Ccr corrigée (mL/min par 70 kg)*	Masse maigre							Nombre de jours avant l'atteinte de l'état d'équilibre**
	kg	50	60	70	80	90	100	
	lb	110	132	154	176	198	220	
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 est la clairance de la créatinine, corrigée en fonction d'un poids corporel de 70 kg ou d'une aire de surface corporelle de 1,73 m². Pour les adultes, si seules les concentrations sériques de créatinine (Scr) sont disponibles, une Ccr (corrigée en fonction d'un poids corporel de 70 kg) peut être estimée chez les hommes en tant que (140 – âge)/Scr. Pour les femmes, ce résultat doit être multiplié par 0,85. **Remarque** : cette équation ne peut servir à estimer la clairance de la créatinine chez les bébés ou les enfants.

** Si aucune dose de départ n'est administrée.

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

Exemple : selon le tableau 1, un patient atteint d'insuffisance cardiaque, dont la masse maigre estimative est de 70 kg et la Ccr de 60 mL/min, doit recevoir 250 mcg (0,25 mg) par jour de digoxine, habituellement après le repas du matin. Si aucune dose de départ n'est administrée, il faut s'attendre à ce que la concentration sérique à l'état stable soit établie à environ 11 jours.

Bébés et enfants : en général, on recommande de diviser la dose quotidienne pour les bébés et les jeunes enfants (de moins de 10 ans). Chez le nouveau-né, la clairance rénale de la digoxine baisse, et il faut apporter des ajustements convenables pour la dose. C'est particulièrement important chez le bébé prématuré. Mis à part la période après la

naissance, les enfants ont en général besoin de doses plus importantes que les adultes en proportion, selon le poids corporel ou la surface corporelle. Les enfants de plus de 10 ans ont besoin de doses adultes proportionnelles à leur poids corporel. Certains chercheurs ont suggéré que les bébés et les jeunes enfants tolèrent des concentrations sériques légèrement plus élevées que les adultes.

Renseignements additionnels sur Digoxin Injection

Digitalisation rapide avec une dose de départ : une injection de digoxine peut servir à obtenir une digitalisation rapide, suivi d'un transfert à une formulation orale de digoxine pour un traitement d'entretien. Si le patient passe de la digoxine intraveineuse à orale, il faut tenir compte, dans le calcul des doses d'entretien, des différences de biodisponibilité (voir le tableau 2).

Les réserves maximales corporelles de digoxine de 8 à 12 mcg/kg devraient procurer un effet thérapeutique avec un risque minime de toxicité chez la plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque et qui présentent un rythme sinusal normal. En raison d'une altération à la distribution et à l'élimination de la digoxine, les réserves corporelles maximales prévues chez les patients atteints d'insuffisance rénale devraient être modérées (c.-à-d. de 6 à 10 mcg/kg) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La digitalisation et les doses d'entretien quotidiennes pour chaque groupe d'âge figurent au tableau 2 et devraient procurer un effet thérapeutique assorti d'un risque minimal de toxicité chez la plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque et qui présentent un rythme sinusal normal. Ces recommandations supposent une fonction rénale normale.

La dose de départ doit être administrée en plusieurs parties; la première dose doit représenter environ la moitié de la dose totale. Des fractions additionnelles de cette dose totale prévue peuvent être administrées en intervalles de 6 à 8 heures, **et une évaluation attentive de la réponse clinique doit être faite avant chaque dose additionnelle**. Si la réponse clinique du patient nécessite d'apporter un changement à la dose de départ calculée de digoxine, le calcul de la dose d'entretien doit reposer sur la quantité réellement administrée.

Tableau 2 : Doses de digitalisation et d'entretien habituelles d'une solution orale de digoxine chez les enfants dont la fonction rénale est normale selon la masse maigre			
Âge	Dose orale de digitalisation* (mcg/kg)	Dose IV de digitalisation (mcg/kg)	Dose d'entretien quotidienne[†] (mcg/kg)
Prématuré	20 à 30	15 à 25	20 % à 30 % de la dose de digitalisation orale [ou IV] ‡
Temps plein	25 à 35	20 à 30	
1 à 24 mois	35 à 60	30 à 50	25 % à 35 % de la dose de digitalisation orale [ou IV] ‡
2 à 5 ans	30 à 40	25 à 35	
5 à 10 ans	20 à 35	15 à 30	
Sur 10 ans	10 à 15	8 à 12	

* Les doses de digitalisation IV représentent 80 % des doses de digitalisation orales.
† La dose quotidienne divisée est recommandée pour les enfants de moins de 10 ans.
‡ Dose de digitalisation prévue ou réelle qui procure une réponse clinique.

Chez les enfants atteints d'une maladie rénale, la digoxine doit être titrée avec prudence selon la réponse clinique.

Digitalisation graduelle avec dose d'entretien

Une digitalisation plus graduelle peut aussi se faire en commençant à administrer une dose d'entretien appropriée. Les intervalles de pourcentages présentés au tableau 2 peuvent servir au calcul de cette dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.

On ne saurait trop insister sur le fait que les directives de posologie adulte et pédiatrique fournies reposent sur la réponse moyenne d'un patient et qu'il faut s'attendre à une importante variation d'un individu à l'autre. En conséquence, le choix ultime de la dose doit reposer sur une évaluation clinique du patient.

Fibrillation auriculaire

Adultes et enfants : des réserves maximales de digoxine dans le corps qui dépassent 8 à 12 mcg/kg, requises pour la plupart des patients atteints d'une insuffisance cardiaque et qui présentent un rythme sinusal normal ont été utilisées pour contrôler le rythme ventriculaire chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire. Les doses de digoxine utilisées pour le traitement de la fibrillation auriculaire chronique doivent être titrées en fonction de la dose minimale qui permet d'obtenir l'effet désiré sans causer des effets secondaires indésirables. Les données nécessaires pour établir le rythme cardiaque cible au repos ou à l'exercice n'existent pas.

Ajustement de la posologie au changement de préparations : la différence dans la biodisponibilité entre la digoxine intraveineuse et la solution orale ou la formulation en comprimé doit entrer en ligne de compte au moment de passer d'une posologie à une autre.

Il a été montré que différentes formulations de digoxine, malgré leur contenu identique d'ingrédients actifs, peuvent être associées à des différences dans l'absorption gastro-intestinale fractionnelle. Par conséquent, des différences de biodisponibilité entre différentes formulations de comprimés de digoxine doivent entrer en ligne de compte au moment de passer d'une marque à l'autre. Quand on passe d'un produit de digoxine à un autre, il faut mettre l'accent sur la surveillance clinique des patients et la surveillance des niveaux sériques de digoxine et de potassium. De petits changements aux niveaux sériques de digoxine peuvent en effet mener à une digitalisation inadéquate ou à une toxicité. Une digitalisation inadéquate peut susciter l'apparence de symptômes de fibrillation auriculaire comme la tachycardie, les palpitations et la dyspnée. Des niveaux toxiques de digoxine peuvent induire une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, une somnolence, la bradycardie et des perturbations visuelles. Ces effets sont particulièrement importants chez les personnes âgées et les patients pédiatriques, et chez ceux qui présentent des maladies coexistantes ou qui reçoivent des médicaments concurrents.

4.4 Administration

Digoxin injection est administré par voie intraveineuse par un médecin ou une infirmière. La digoxine est habituellement administrée sous forme injectable pour stabiliser l'état. Il peut s'écouler plusieurs semaines à plusieurs mois avant que la digoxine n'améliore la fonction cardiaque.

Une dose plus faible pourrait être nécessaire chez les personnes âgées, les enfants, ou les patients ayant des problèmes rénaux.

4.5 Dose oubliée

On conseille aux patients qui oublient une dose de la prendre aussi tôt qu'ils s'en souviennent si l'oubli est constaté dans les 12 heures d'une dose prévue, et de ne pas la prendre si l'oubli est constaté plus tard. On conseille aux patients de ne pas doubler la dose et de consulter leur médecin s'ils oublient une dose pendant 2 jours ou plus.

5 SURDOSAGE

Adultes

La digoxine doit être temporairement interrompue jusqu'à ce que la réaction indésirable se résorbe.

Tous les efforts nécessaires doivent également être faits pour corriger des facteurs qui peuvent contribuer à la réaction indésirable (comme des déséquilibres électrolytiques ou des médicaments concurrents). Une fois la réaction indésirable réglée, on peut reprendre le traitement à la digoxine, après avoir attentivement réévalué la dose.

Le retrait de la digoxine pourrait bien être tout ce qui serait nécessaire pour traiter la réaction indésirable. Cependant, si la surdose de digoxine se manifeste principalement par une arythmie cardiaque, des traitements additionnels pourraient être requis.

Si la perturbation du rythme est une bradycardie symptomatique ou un blocage cardiaque, il faudrait envisager de renverser les effets de la toxicité avec Digoxin Immune Fab (Ovine) (voir la sous-section Surdose massive de digitale), l'utilisation de l'atropine ou l'insertion d'un stimulateur cardiaque temporaire. Cependant, une bradycardie asymptomatique ou un blocage cardiaque lié à la digoxine peuvent nécessiter seulement un retrait temporaire du médicament et une surveillance cardiaque du patient.

Si la perturbation du rythme prend la forme d'une arythmie ventriculaire, il faut envisager de corriger le déséquilibre électrolytique, surtout si une hypokaliémie (voir la sous-section Administration De Potassium) ou une hypomagnésémie sont présentes. Digoxin Immune Fab (Ovine) est un antidote spécifique à la digoxine et peut servir à inverser des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles liées à une surdose de digoxine.

Administration de potassium

Tous les efforts possibles doivent être faits pour maintenir la concentration sérique de

potassium entre 4,0 et 5,5 mmol/L. Le potassium est habituellement administré par voie orale, mais s'il est urgent de corriger l'arythmie et si la concentration sérique de potassium est faible, le potassium peut être administré avec prudence par la voie intraveineuse. Il faut surveiller l'électrocardiogramme pour relever tout signe de toxicité du potassium (p. ex., pic des ondes T) et pour observer l'effet sur l'arythmie. Les sels de potassium peuvent être dangereux chez des patients qui présentent une bradycardie ou un blocage cardiaque en raison de la digoxine (à moins qu'il soit principalement lié à une tachycardie supraventriculaire) et dans un contexte de surdose massive de digitale (voir la sous-section Surdose massive de digitale).

Surdose massive de digitale : les manifestations de toxicité potentiellement mortelles incluent une grave tachycardie ou fibrillation ventriculaire, ou une bradyarythmie progressive ou un blocage cardiaque. L'administration de plus de 10 mg de digoxine chez un adulte auparavant en santé ou de plus de 4 mg chez un enfant auparavant en santé, ou encore de concentrations sériques à l'état d'équilibre de plus de 10 ng/mL, entraîne souvent un arrêt cardiaque.

Il faut utiliser Digoxin Immune Fab (Ovine) pour inverser l'effet toxique d'une surdose massive. La décision d'administrer Digoxin Immune Fab (Ovine) à un patient qui a ingéré une dose massive de digoxine mais qui n'a pas encore manifesté de signes de toxicité potentiellement mortelle doit reposer sur la probabilité que la toxicité potentiellement mortelle survienne (voir ci-dessus).

Les patients qui ont pris une dose massive de digitale doivent recevoir une importante dose de charbon activé pour prévenir l'absorption et pour qu'il se lie à la digoxine dans l'intestin pendant la recirculation entéro-entérique. Le vomissement ou un lavage gastrique pourraient être indiqués, surtout si l'ingestion remonte à tout au plus 30 minutes de l'arrivée du patient à l'hôpital. Il ne faut pas induire le vomissement chez les patients dont l'état de conscience est altéré. Si un patient arrive à l'hôpital plus de 2 heures après l'ingestion ou a déjà des manifestations de toxicité, il pourrait être dangereux d'induire le vomissement ou de tenter d'insérer un tube gastrique, parce que ces manœuvres peuvent induire un épisode vagal qui peut empirer les arythmies induites par la digitale.

Une grave intoxication à la digitale peut causer un déplacement massif du potassium de l'intérieur à l'extérieur de la cellule, ce qui mène à une hyperkaliémie potentiellement mortelle. L'administration de suppléments de potassium dans le contexte d'une intoxication massive peut être dangereuse et doit être évitée. Le traitement de l'hyperkaliémie causée par une toxicité massive à la digitale le plus efficace est Digoxin Immune Fab (Ovine); un traitement initial au glucose et à l'insuline pourrait également être nécessaire si l'hyperkaliémie elle-même est potentiellement mortelle.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse ou intramusculaire	0,5 mg / 2 mL	alcool éthylique 10 %, propylène glycol 40 %, acide citrique 0,08 %, phosphate de sodium 0,3 %, et eau pour l'injection.

Adulte

Digoxin Injection, D.N.C. 0.5 mg / 2 mL

Chaque mL contient : digoxine 0,25 mg, alcool éthylique 10 %, propylène glycol 40 %, acide citrique 0,08 %, phosphate de sodium 0,3 % et de l'eau pour l'injection.

Digoxin Injection, D.N.C. 0.5 mg / mL est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La digitale seule ou avec d'autres médicaments a été utilisée dans le traitement de l'obésité. Cette utilisation de la digoxine ou d'autres glycosides de digitale est injustifiée. De plus, puisqu'elle peut causer des arythmies ou autres effets indésirables potentiellement mortels, l'utilisation de ce médicament uniquement pour le traitement de l'obésité est dangereuse.

L'anorexie, les nausées, le vomissement et les arythmies peuvent accompagner une insuffisance cardiaque ou indiquer une intoxication à la digitale. Il faut tenter de faire une évaluation clinique de la cause des symptômes avant d'administrer davantage de digitale. Dans de telles circonstances, la détermination de la concentration sérique de digoxine pourrait aider à déterminer si une toxicité de la digitale est susceptible ou non de se présenter. Si la possibilité d'intoxication à la digitale ne peut être exclue, les glycosides cardiaques doivent être interrompus temporairement, si la situation clinique le permet.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ont besoin de doses d'entretien de Digoxin injection plus petites que la normale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une insuffisance cardiaque qui accompagne une glomérulonéphrite requiert une grande prudence si l'on administre la digitale. Des doses de départ et d'entretien relativement faibles et l'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs peuvent être nécessaires, et une surveillance intensive est essentielle. Digoxin injection doit être interrompue aussitôt que possible, surtout si un essai thérapeutique n'améliore pas la situation. Les patients atteints de cardite sévère, comme la cardite associée avec une fièvre rhumatismale ou une myocardite virale, sont particulièrement sensibles à des perturbations du rythme cardiaque induites par la digoxine.

Les nouveau-nés affichent une variabilité considérable dans la tolérance de la digoxine. Les bébés prématurés et au stade immature sont particulièrement sensibles, et la posologie du médicament doit non seulement être réduite, mais aussi personnalisée selon leur degré de maturité. Il faut aussi tenir dûment compte d'une atteinte à la fonction rénale.

Les doses de digoxine doivent être titrées attentivement, et les différences dans la biodisponibilité de préparations parentérales, de solutions orales et des comprimés doivent entrer en ligne de compte quand on transfère les patients d'une préparation à une autre.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogénique, pas plus que des études visant à évaluer le potentiel mutagène de la digoxine ou sa capacité éventuelle d'agir sur la fertilité.

Cardiovasculaires

Utilisation pendant la cardioversion électrique

Il pourrait être souhaitable de réduire la posologie de digoxine avant la cardioversion électrique pour éviter d'induire des arythmies ventriculaires; le médecin doit cependant songer aux conséquences d'une augmentation rapide de la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire si l'on cesse d'administrer la digoxine 1 à 2 jours avant la cardioversion. Si une toxicité de la digitale est soupçonnée, la cardioversion élective doit être reportée. S'il est imprudent de reporter la cardioversion, le niveau d'énergie choisi doit être minime au début et augmenté avec prudence par la suite pour tenter d'éviter de précipiter des arythmies ventriculaires.

Maladie du nœud sinusal et blocage AV

Un blocage AV incomplet, surtout chez les patients qui ont des crises de Stokes-Adams, peut progresser vers un blocage cardiaque avancé ou complet si l'on administre la digoxine. On peut habituellement contrôler une insuffisance cardiaque chez ces patients par d'autres moyens et en augmentant le rythme cardiaque. Si l'administration de digitale est essentielle, il pourrait être indiqué d'installer un stimulateur électrique aux ventricules. Chez certains patients atteints d'une maladie du nœud sinusal (c.-à-d. maladie du sinus), la digoxine peut empirer la bradycardie sinusale ou le blocage sino-atrial. La digoxine n'est pas indiquée pour le traitement de la tachycardie sinusale, à moins qu'elle soit associée d'une insuffisance cardiaque.

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

Chez les patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White et de fibrillation atriale, la digoxine peut augmenter la transmission d'impulsions dans la voie accessoire. Cet effet peut entraîner des rythmes ventriculaires extrêmement rapides et même la fibrillation ventriculaire.

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

La digoxine peut empirer l'obstruction de la sortie chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique. À moins d'insuffisance cardiaque grave, la digoxine ne

devrait probablement pas être utilisée. Les patients atteints de péricardite constrictive chronique pourraient ne pas répondre à la digoxine. De plus, le ralentissement du rythme cardiaque par la digoxine chez certains patients pourrait d'autant plus diminuer le débit cardiaque. Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque attribuable à une maladie cardiaque amyloïde ou à des cardiomyopathies constrictives répondent mal à un traitement à la digoxine. Les patients atteints de cardite sévère, comme la cardite associée avec une fièvre rhumatismale ou une myocardite virale, sont particulièrement sensibles à des perturbations du rythme cardiaque induites par la digoxine.

Utilisation chez des patients atteints d'infarctus myocardique aigu

Il faut utiliser la digoxine avec prudence chez les patients atteints d'infarctus myocardique aigu. L'utilisation de médicaments inotropiques chez certains patients dans ce contexte peut entraîner des augmentations indésirables de la demande en oxygène du myocarde et des ischémies.

Dépendance/tolérance

Aucune dépendance n'a été signalée avec l'utilisation de digoxine.

Endocrinien/métabolisme

Chez les patients atteints de déséquilibres électrolytiques

Chez les patients atteints d'hypokaliémie, une toxicité peut survenir malgré des concentrations sériques de digoxine dans les normales, parce que la déplétion du potassium sensibilise le myocarde à la digoxine. Il est donc souhaitable de maintenir les niveaux sériques de potassium dans les valeurs normales chez les patients traités à la digoxine. Une hypokaliémie peut suivre un traitement aux diurétiques, à l'amphotéricine B ou aux corticostéroïdes, un retrait des sécrétions gastro-intestinales péritonéales ou par succion mécanique, et l'hémodialyse. Elle peut aussi accompagner la malnutrition, la diarrhée, les vomissements prolongés, la vieillesse, une insuffisance cardiaque à long terme, des maladies qui causent une atrophie à long terme et un traitement au moyen de résines d'échanges d'ions ou de carbénoxolone. En général, il faut éviter tout changement rapide au potassium sérique ou à d'autres électrolytes, et il faut réserver le traitement IV au potassium pour des circonstances spéciales décrites ci-dessous (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Le calcium, surtout s'il est administré rapidement par voie intraveineuse, peut induire de graves arythmies chez les patients à qui l'on administre la digitale. L'hypercalcémie, toutes causes confondues, peut prédisposer le patient à la toxicité de la digitale. D'autre part, l'hypocalcémie peut annuler les effets de la digoxine chez l'homme; par conséquent, la digoxine peut être inefficace jusqu'à ce que le calcium sérique soit revenu à la normale. Ces interactions s'expliquent par le fait que le calcium module la contractilité et l'excitabilité du cœur de façon semblable à celle de la digoxine.

L'hypomagnésémie peut prédisposer à la toxicité de la digitale. Si de faibles niveaux de magnésium sont détectés chez un patient qui prend de la digoxine, il faut entamer un traitement de substitution.

Utilisation pour des maladies thyroïdiennes et des états hypermétaboliques

En présence d'hypothyroïdisme, les besoins de digoxine sont réduits. Les réponses à la digoxine chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes compensées sont normales. Une insuffisance hépatique et/ou des arythmies atriales issues d'un état hypermétabolique ou hyperdynamique (p. ex., hyperthyroïdisme, hypoxie ou shunt artérioveineux) doivent être traitées en s'attaquant à l'affection sous-jacente. Les arythmies atriales associées à des états hypermétaboliques sont particulièrement résistantes au traitement à la digoxine. Il faut prendre les mesures requises pour éviter la toxicité si l'on utilise la digoxine.

Rénal

Patients atteints de maladies rénales

Les patients atteints d'insuffisance rénale ont besoin de doses d'entretien de digoxine plus petites que la normale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Si le patient a reçu de la digoxine pendant les semaines précédentes ou tout autre médicament excrété moins rapidement du groupe de la digitale pendant les 2 semaines qui précèdent, la dose de digoxine doit être réduite en conséquence. Une toxicité de la digoxine se développe plus souvent et dure plus longtemps chez des patients atteints d'insuffisance rénale en raison de l'excrétion diminuée de la digoxine. Par conséquent, il faut anticiper que les besoins de médicament diminueront chez les patients atteints d'une maladie rénale modérée à grave (4 voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Puisque les patients âgés ont une fonction rénale et une excrétion diminuées, ils ont souvent besoin de doses plus faibles que celles recommandées. En raison de la demi-vie prolongée, une période de temps plus longue est nécessaire pour obtenir une concentration à l'état d'équilibre initiale ou nouvelle chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients qui reçoivent Digoxine injection doivent faire évaluer périodiquement leurs électrolytes sériques et leur fonction rénale (BUN et/ou créatinine sérique); la fréquence des évaluations dépendra du contexte clinique. Pour en savoir davantage sur les concentrations sériques de digoxine, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

L'utilisation de doses thérapeutiques de digoxine peut causer une prolongation de l'intervalle PR et une dépression du segment ST de l'électrocardiogramme. La digoxine peut induire de faux changements positifs ST-T dans l'électrocardiogramme pendant un test d'exercice. Ces effets électrophysiologiques témoignent d'un effet prévu du médicament, et n'indiquent pas une toxicité.

7.1 Populations spéciales

7.1.1 Femmes enceintes

Effets tératogènes : aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec la digoxine. On ne sait pas non plus si la digoxine peut causer des torts au fœtus si elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut modifier la capacité de reproduction, bien qu'on n'ait enregistré aucun effet tératogène à la suite de l'utilisation de la digoxine chez les femmes enceintes depuis sa disponibilité en 1929. La digoxine doit être

administrée aux femmes enceintes seulement si elle est manifestement nécessaire.

7.1.2 Allaitement

Des études ont montré que les concentrations de digoxine dans le sérum et dans le lait maternel sont semblables. Cependant, la dose quotidienne estimative administrée à un bébé allaité sera bien inférieure à la dose d'entretien habituellement administrée aux bébés. Par conséquent, cette quantité ne devrait pas avoir d'effets pharmacologiques sur le bébé. Malgré tout, il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer la digoxine à une femme enceinte.

7.1.3 Enfants (< 10 ans)

Les glycosides de digitale sont une cause importante d'empoisonnement chez les enfants. La tolérance de nouveau-nés aux glycosides de digitale est variable, puisque leur clairance rénale du médicament est réduite. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles. La posologie de digoxine doit être réduite et personnalisée selon le degré de maturité du bébé, étant donné que la clairance rénale augmente à mesure que l'enfant vieillit. Les enfants de plus d'un mois ont en général besoin de doses plus importantes que les adultes en proportion, selon le poids corporel ou la surface corporelle.

7.1.4 Personnes âgées (> 70 ans)

Bien que des études appropriées sur la relation entre l'âge et les effets des glycosides de digitale n'ont pas été effectuées chez les personnes âgées, la majorité des expériences menées avec la digoxine ont été faites dans cette population. Les patients âgés pourraient être plus susceptibles de présenter une atteinte rénale liée à l'âge, qui peut augmenter considérablement la demi-vie d'élimination de la digoxine. De plus, le volume de distribution de la digitale pourrait être inférieur chez les patients âgés, en raison d'une baisse de masse corporelle. Ces facteurs peuvent contribuer à la toxicité de la digitale chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En général, les effets indésirables de la digoxine sont dose-dépendants et surviennent à des doses plus élevées que celles nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique. Par conséquent, les effets indésirables sont moins fréquents si la digoxine est utilisée dans l'intervalle posologique recommandé ou dans les intervalles de concentration sérique thérapeutique, et lorsque l'on porte une attention particulière aux affections et aux médicaments concurrents.

Étant donné que certains patients peuvent être particulièrement sensibles aux effets secondaires de la digoxine, la posologie du médicament doit toujours être établie minutieusement et ajustée selon l'état clinique du patient. Dans le passé, si des doses élevées de digoxine étaient administrées et si l'on portait très peu d'attention à l'état clinique ou aux médicaments concurrents, les réactions indésirables à la digoxine étaient

plus fréquentes et graves. Les réactions indésirables cardiaques comptaient pour environ un tiers d'entre elles, les perturbations gastro-intestinales, pour environ un quart, et la toxicité pour le SNC et d'autres types de toxicité, pour environ un quart de ces réactions indésirables. Cependant, les données existantes donnent à penser que l'incidence et la gravité de la toxicité de la digoxine ont diminué considérablement au cours des dernières années. Dans des essais cliniques contrôlés récents, menés auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque pour la plupart légère à modérée, l'incidence d'effets indésirables était comparable chez les patients qui prenaient la digoxine et chez ceux qui prenaient un placebo. Dans une grande étude sur la mortalité, l'incidence de l'hospitalisation pour une toxicité soupçonnée de la digoxine était de 2 % chez les patients qui prenaient la digoxine, en comparaison à 0,9 % chez les patients qui prenaient un placebo. Dans cet essai, les manifestations les plus courantes de toxicité de la digoxine comprenaient les perturbations gastro-intestinales et cardiaques; les manifestations sur le SNC étaient moins fréquentes.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Adultes

Cardiaques :

Les contractions ventriculaires prématurées unifocales ou multiformes, surtout chez les patients bigéminés ou trigéminés, sont les arythmies les plus souvent associées à la toxicité de la digoxine chez les adultes atteints d'une maladie cardiaque. La bigéminie persistante au repos, mais non à l'exercice quand le rythme sinusal augmente, est habituellement acceptable dans la prise en charge de certaines arythmies. La tachycardie et la fibrillation ventriculaires peuvent suivre une toxicité à la digitale. La dissociation auriculo-ventriculaire (AV), un rythme de jonction (nodale) accéléré et une tachycardie atriale avec blocage sont aussi des arythmies couramment causées par une surdose de digoxine. Le ralentissement excessif du pouls est un signe clinique d'une surdose à la digoxine. Un blocage AV (Wenckebach) de degré croissant peut dégénérer en blocage cardiaque complet (dont l'asystole).

Remarque : l'électrocardiogramme est un outil fondamental pour déterminer la présence et la nature de ces perturbations cardiaques.

La digoxine peut aussi induire d'autres changements à l'ECG (p. ex. la prolongation de PR et la dépression de ST), qui représentent l'effet de la digoxine et peuvent ou non être associés à une toxicité de la digoxine. La toxicité cardiaque peut aussi survenir à des doses thérapeutiques chez des patients qui ont des affections pouvant altérer leur sensibilité à la digoxine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Gastro-intestinaux :

L'anorexie, la nausée, les vomissements et, plus rarement la diarrhée, sont des symptômes précoces communs d'une surdose. Cependant, une insuffisance cardiaque non contrôlée peut aussi induire ces symptômes. Rarement, l'utilisation de la digoxine a été associée à des douleurs abdominales.

Il n'est pas conseillé de se fier aux nausées en tant que signe avant-coureur d'une

quantité excessive de digoxine, puisque les arythmies peuvent survenir d'abord.

Systeme nerveux central :

Des perturbations visuelles (vision trouble ou jaune), des maux de tête, des faiblesses, de l'apathie, de la psychose et des perturbations mentales (comme l'anxiété, la dépression, le délire et les hallucinations) sont possibles.

Autres :

La gynécomastie est parfois observée à la suite d'un usage prolongé de digoxine. Une thrombocytopenie, des éruptions maculopapulaires et d'autres réactions cutanées ont été observées rarement.

Le tableau 3 résume l'incidence de ces effets indésirables ci-dessus pour les patients traités à l'aide de comprimés de digoxine ou d'un placebo dans deux essais randomisés, à double insu et contrôlés par placebo. Les patients dans ces essais recevaient aussi des diurétiques avec ou sans inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ces patients prenaient de la digoxine de façon stable et ont été randomisés pour recevoir de la digoxine ou un placebo. Les résultats affichés au tableau 4 représentent l'effet chez les patients à la suite du titrage des doses au moyen de concentrations de digoxine sérique et d'un suivi attentif. Ces effets indésirables cadrent avec les résultats d'un important essai contrôlé par placebo sur la mortalité (essai de la digoxine), où plus de la moitié des patients n'ont pas reçu de digoxine avant l'inscription.

Tableau 3 : Effets indésirables dans deux essais de retrait parallèles, à double insu, contrôlés par placebo avec des comprimés de digoxine (nombre de patients qui les rapportent)		
Effet indésirable	Patients qui prennent de la digoxine (n=123) (%)	Patients qui prennent un placebo (n=125) (%)
Cardiaques :		
Palpitations	1 (0,8)	4 (3,2)
Extrasystole ventriculaire	1 (0,8)	1 (0,8)
Tachycardie	2 (1,6)	1 (0,8)
Arrêt cardiaque	1 (0,8)	1 (0,8)
Gastro-intestinales		
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)
Perturbations mentales	5 (4,1)	1 (0,8)
Autres		
Éruption cutanée	2 (1,6)	1 (0,8)
Décès	4 (3,3)	3 (2,4)

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

La toxicité diffère de celle de l'adulte à de nombreux égards. L'anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée et les perturbations du SNC peuvent se présenter en tant que rares symptômes initiaux chez les bébés. Les arythmies cardiaques sont des signes plus fiables de toxicité. La digoxine chez les enfants peut induire tout type d'arythmie. Le type le plus souvent observé est des perturbations de conduction ou des tachyarythmies supraventriculaires, comme une tachycardie auriculaire avec ou sans blocage et une tachycardie de jonction (nodale). Les arythmies ventriculaires sont moins fréquentes. Les bradycardies sinusales peuvent aussi être un signe d'intoxication imminente à la digoxine, surtout chez les bébés, même en l'absence d'un blocage cardiaque de premier degré. Au début, il faut supposer que toute arythmie ou altération à la conduction cardiaque qui se développe chez un enfant qui prend de la digoxine est une conséquence d'une intoxication à la digoxine, jusqu'à ce qu'une évaluation poussée prouve le contraire.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Gastro-intestinaux : rarement, l'utilisation de la digoxine a été associée à des douleurs abdominales, à des ischémies intestinales et à une nécrose hémorragique des intestins.

Autres : une thrombocytopénie, des éruptions maculopapulaires et d'autres réactions cutanées ont été observées rarement.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En général, les réactions indésirables de la digoxine sont dose-dépendantes et surviennent à des doses plus élevées que celles nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les glycosides de digitale ont un intervalle thérapeutique étroit et des changements à la pharmacocinétique et/ou à la pharmacodynamique causés par une interaction entre la digoxine et un médicament peuvent se solder par une toxicité ou une sous-digitalisation. La présence d'une maladie sous-jacente ou un changement à cette dernière peuvent aussi causer un changement à la pharmacocinétique et/ou à la pharmacodynamique et peuvent compliquer une interaction entre la digoxine et un médicament ou y contribuer. Étant donné qu'il y a un risque de toxicité à la digoxine et que la signification clinique d'une interaction peut être variable et pas nécessairement prévisible, il importe que l'ajout d'un médicament à un régime thérapeutique ou le retrait d'un médicament de ce régime, qui comprend la digoxine, soit évalué minutieusement dans le contexte du patient et de la situation clinique.

Les corticostéroïdes et les diurétiques qui provoquent la déplétion du potassium peuvent être des facteurs contributifs majeurs à la toxicité de la digitale. Le calcium, surtout s'il est administré rapidement par voie intraveineuse, peut induire de graves arythmies chez les patients à qui l'on administre la digitale. La quinidine, le vérapamil, l'amiodarone, le propafénone, l'indométhacine, l'itraconazole, l'alprazolam et la spironolactone élèvent la concentration sérique de digoxine en raison d'une réduction à la clairance et/ou au volume de la distribution du médicament et causent une augmentation à la concentration sérique de digoxine, dans un contexte où une intoxication à la digitale peut survenir. Cette augmentation semble être proportionnelle à la dose.

Certains antibiotiques [érythromycine et clarithromycine (et peut-être d'autres antibiotiques macrolides) et la tétracycline] peuvent augmenter l'absorption de la digoxine chez les patients qui inactivent la digoxine par le métabolisme bactérien dans le gros intestin, de manière à ce que l'intoxication à la digitale puisse s'ensuivre. Des études récentes ont montré que des bactéries coloniques précises situées dans le tractus gastro-intestinal inférieur convertissent la digoxine en produits de réduction cardio-inactifs, ce qui en réduit donc la biodisponibilité. Si l'inactivation de ces bactéries par des antibiotiques est rapide, la concentration sérique de digoxine augmentera à une vitesse qui correspond à la demi-vie d'élimination de la digoxine. L'ampleur de l'augmentation de la concentration sérique de digoxine est liée à l'étendue de l'inactivation bactérienne, et peut représenter le double dans certains cas.

La propanthéline et le diphénoxylate, en diminuant la motilité intestinale, peuvent augmenter l'absorption de la digoxine. Les antiacides, les kaolin-pectines, la sulfasalazine, la néomycine, la choléstyramine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et certains médicaments contre le cancer peuvent interférer avec l'absorption intestinale de la digoxine, ce qui entraîne une concentration sérique anormalement faible.

L'administration thyroïdienne à un patient en hypothyroïdie digitalisé peut augmenter le besoin posologique de digoxine. L'usage concomitant de digoxine et de sympathomimétiques augmente le risque d'arythmies cardiaques parce que les deux augmentent l'activité stimulatrice ectopique. La succinylcholine peut causer une extrusion soudaine du potassium des cellules musculaires et donc causer une arythmie chez les patients digitalisés. Si les bloquants β -adrénergiques ou les bloquants de canaux calciques et la digoxine peuvent être utiles en combinaison pour contrôler la fibrillation auriculaire, leur effet additif sur la conduction du nœud AV peut entraîner un blocage cardiaque complet.

En raison de la variabilité considérable de ces interactions, la posologie de la digoxine doit être personnalisée avec soin si les patients reçoivent des médicaments coadministrés. De plus, il faut faire preuve de prudence en combinant la digoxine avec tout médicament qui peut causer une importante détérioration de la fonction rénale, puisqu'une diminution de la filtration glomérulaire ou de la sécrétion tubulaire peut réduire l'excrétion de la digoxine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les concentrations sériques de digoxine peuvent diminuer soudainement pendant les périodes d'exercice et ne présenter aucun changement associé à l'efficacité clinique, en raison d'une hausse de liaison de la digoxine aux muscles squelettiques.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies ou potentielles avec la digoxine

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Albutérol	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut diminuer les concentrations de digoxine sérique, peut-être en redistribuant la digoxine à d'autres tissus. L'albutérol peut aussi diminuer les concentrations sériques de potassium, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de la digoxine.	

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Alprazolam	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter les concentrations de digoxine sérique, peut-être en diminuant la clairance rénale de la digoxine; bien qu'une petite étude menée chez des volontaires sains en est venue à la conclusion que l'alprazolam n'a eu aucun effet important sur la clairance de la digoxine, des signes contraires ont été signalés chez des patients [principalement des patients âgés] qui reçoivent un traitement à la digoxine à long terme.	
Amiodarone	USP DI 2004	Des augmentations aux concentrations sériques de digoxine de jusqu'à 100 % ont été signalées avec un usage concurrent. Si l'on croit que l'amiodarone diminue la clairance rénale et/ou non rénale et/ou le volume de distribution de la digoxine, d'autres facteurs contributifs, comme le déplacement de la digoxine des sites de liaison tissulaires par l'amiodarone, peuvent aussi entrer en ligne de compte. L'amiodarone a une longue demi-vie d'élimination [de 15 à 65 jours ou plus] et la toxicité de la digoxine peut ne pas se manifester avant plusieurs semaines après l'ajout de l'amiodarone ou peut persister longtemps après la cessation de l'amiodarone.	
Antiacides ou adsorbants antidiarrhéiques (p. ex. kaolin et pectine) ou sulfasalazine	USP DI 2004	L'usage concurrent peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine en diminuant l'absorption de la digoxine.	Dans le cas des absorbants antidiarrhéiques et de la sulfasalazine, la dose de digoxine peut être administrée 8 heures avant le médicament qui interagit.

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antibiotiques oraux, surtout les antibiotiques macrolides, comme le clarithromycine, l'érythromycine ou la tétracycline	USP DI 2004	L'utilisation concurrente de certains antibiotiques oraux peut augmenter les concentrations de digoxine sériques chez les patients qui inactivent la digoxine dans l'intestin inférieur par le métabolisme bactérien; chez ces personnes, l'altération de la flore intestinale avec certains antibiotiques peut réduire la conversion de la digoxine en métabolites inactifs, ce qui augmente les concentrations sériques de digoxine; cette augmentation peut aller jusqu'au double dans certains cas, et est liée à l'étendue de l'inactivation des bactéries. Bien que les données soient limitées, cette interaction a été signalée avec une utilisation de clarithromycine, d'érythromycine et de tétracycline.	
Médicaments contre le cancer (comme la bléomycine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, la procarbazine et la vincristine) ou la radiothérapie	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut diminuer la biodisponibilité de la digoxine en diminuant l'absorption de la digoxine; l'absorption réduite qui survient pendant l'utilisation concurrente avec des médicaments contre le cancer ou la radiothérapie peut être attribuable à des dommages temporaires à la muqueuse gastro-intestinale et peut continuer plusieurs jours après le traitement. Cependant, l'absorption de la digitoxine ne semble pas être modifiée par des agents anticancéreux.	Dans le cas de l'utilisation concurrente de médicaments contre le cancer, une forme posologique avec une biodisponibilité accrue, comme un comprimé ou une solution, peut aider à réduire au minimum la baisse de biodisponibilité.
Atorvastatine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter les concentrations sériques de digoxine; et des augmentations de la concentration sérique à l'état d'équilibre d'environ 20 % ont été signalées.	

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Agents bloquants bêta-adrénergiques dont l'aténolol, le carvedilol, le métoprolol et le propranolol	USP DI 2004	L'utilisation concurrente avec ces agents peut avoir des effets additifs sur le ralentissement de la conduction nodale auriculo-ventriculaire [AV]; l'utilisation concurrente avec le carvedilol chez les patients atteints d'hypertension a augmenté l'aire sous la courbe [ASC] de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre et les concentrations minimales de digoxine, par 14 % et 16 %, respectivement.	Les concentrations de digoxine plasmatiques doivent être surveillées si la digoxine est co-administrée avec des agents bloquants bêta-adrénergiques.
Fibres de son alimentaires	USP DI 2004	On ne sait pas avec certitude si l'administration concurrente de fibres de son alimentaires diminue la biodisponibilité de la digoxine. Dans une petite étude, on a supposé une diminution de l'absorption de la digoxine quand une administration concurrente de digoxine avec 5 grammes de fibres a entraîné une baisse de l'excrétion urinaire de la digoxine. Une autre petite étude n'a révélé aucun changement aux concentrations de digoxine sériques à l'état stable si la digoxine était administrée 15 à 30 minutes avant l'administration de 11 grammes de son [sous forme de muffin au son], et si un deuxième muffin au son était administré plusieurs heures plus tard.	
Bupropion	Essai Clinique	Le bupropion (à libération prolongée, 150 mg) administré ~ 24 heures avant la digoxine, diminue l'ASC _{0-24 h} de la digoxine de 40 % et augmente la clairance rénale de la digoxine de 80 % chez des volontaires sains.	Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et les doses ajustées en conséquence.

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Des agents bloquants de canaux calciques, surtout le bépridil ou le diltiazem ou la nifédipine ou le vérapamil	USP DI 2004	L'utilisation concurrente avec des agents bloquants de canaux calciques peut avoir des effets additifs sur la conduction nodale AV, ce qui peut entraîner un blocage cardiaque complet; l'utilisation concurrente peut aussi augmenter les concentrations de digoxine sérique en réduisant la clairance rénale de la digoxine, peut-être par suite d'une inhibition de la sécrétion tubulaire active de la digoxine; le vérapamil peut augmenter les concentrations de digoxine sériques de 30 à 200 %; le bépridil peut augmenter les concentrations de digoxine sériques par environ 34 %; certaines études n'ont signalé aucune interaction avec le diltiazem, tandis que d'autres ont signalé des augmentations des concentrations de digoxine sériques de 20 à 60 %; des preuves contradictoires sur une interaction se présentent aussi pour la nifédipine, bien que des augmentations de digoxine sérique de 15 à 50 % aient été signalées; des augmentations aux concentrations de digoxine sérique ont aussi été signalées avec l'utilisation concurrente du diltiazem et du vérapamil, bien qu'elles fussent moins prononcées que celles observées avec la digoxine, et pourraient être attribuables à une réduction de la clairance extrarénale de la digoxine.	Il faut surveiller la concentration sérique de la digitale et l'électrocardiogramme [ECG] et ajuster la posologie en conséquence.
Cholestyramine ou colestipol	USP DI 2004	Le colestipol et la cholestyramine peuvent retarder et réduire l'absorption de la digoxine.	La dose de digoxine peut être administrée 8 heures avant le médicament qui interagit pour réduire au minimum l'interférence avec l'absorption de la digoxine.
Cyclosporine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente a entraîné une hausse des concentrations de digoxine, peut-être par suite d'une diminution du volume de distribution apparent et/ou de la clairance plasmatique de la digoxine.	

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Diphénoxylate ou propanthéline	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter la biodisponibilité de la digoxine; le diphénoxylate et la propanthéline augmentent l'absorption de la digoxine en diminuant la motilité intestinale.	
Diurétiques, non épargneurs de potassium (comme le bumétanide, l'acide éthacrynique, le furosémide, l'indapamide, le mannitol ou les thiazides) ou provoquant une hypokaliémie	USP DI 2004	Les diminutions de potassium sérique pouvant survenir en présence de ces médicaments peuvent augmenter le risque de toxicité de la digitale.	Il est recommandé de déterminer fréquemment les concentrations de potassium sérique si ces médicaments sont administrés avec la digoxine.
Flécaïnide	USP DI 2004	Une utilisation concurrente a augmenté les concentrations de digoxine sérique en moyenne de 24 %; il a été également proposé que l'utilisation concurrente peut causer un léger effet additif à l'intervalle PR.	
Inducteurs d'enzymes hépatiques, comme des barbituriques, la phénytoïne ou la rifampicine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter le métabolisme de la digitoxine; il a été signalé que les concentrations sériques de digitoxine diminuent de 50 % chez les patients qui ont reçu 180 mg de phénobarbital par jour pendant 12 semaines; les diminutions de concentrations sériques de digoxine ont aussi été signalées avec l'utilisation concurrente de la rifampicine, bien que les mécanismes de cette interaction ne soient pas entièrement compris.	Les concentrations sériques de digitale doivent être surveillées et la posologie doit être ajustée en conséquence.

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Indométhacine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter les concentrations sériques de digoxine, peut-être en inhibant l'élimination rénale de la digoxine; deux petites études qui évaluaient l'interaction chez des patients adultes en santé n'ont pas révélé une interaction clinique importante. Une autre petite étude a révélé une importante augmentation [en moyenne 40 %] dans les concentrations de digoxine sérique chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque traités à la digoxine à long terme. Une petite étude menée chez des bébés prématurés recevant un traitement conventionnel à l'indométhacine pour la persistance du canal artériel [PCA] a révélé une augmentation des concentrations sériques de digoxine d'environ 50 % avec un usage concurrent.	
Itraconazole	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter les concentrations sériques de digoxine, peut-être en diminuant l'élimination rénale de la digoxine; des augmentations de la concentration sérique d'environ 50 % ont été signalées.	
Métoclopramide	USP DI 2004	L'utilisation concurrente de métoclopramide peut diminuer l'absorption de la digoxine en augmentant la motilité gastro-intestinale; on a établi que les concentrations de digoxine sérique déterminées par l'ASC diminuent d'environ 24 %.	
Néomycine, orale	USP DI 2004	L'utilisation concurrente diminue le rythme et l'étendue de l'absorption de la digoxine. Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'étendue de l'absorption de la digoxine était diminuée de jusqu'à 51 % après une dose unique de digoxine et de néomycine. L'absorption de la digoxine était également diminuée si l'antibiotique était administré 3 ou 6 heures avant la dose de digoxine. Le mécanisme de cette interaction n'a pas été établi.	Il est recommandé que la digoxine soit administrée au moins 8 heures avant la néomycine.
Oméprazole	USP DI 2004	L'utilisation concurrente avec la digoxine peut augmenter l'absorption de la digoxine, peut-être en modifiant l'acidité gastrique; en moyenne, on a constaté que le C max et l'ASC sont environ 10 % supérieures avec un usage concurrent.	

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Propafénone	USP DI 2004	L'utilisation concurrente du propafénone avec la digoxine entraîne une augmentation aux concentrations sériques de digoxine qui varient de 35 à 85 %, ce qui ne semble pas être lié à la clairance rénale de la digoxine, mais qui pourrait être lié à une baisse du volume de distribution et de la clairance non rénale de la digoxine.	Une surveillance attentive des concentrations de digoxine et une réduction de la posologie de la digoxine sont recommandées en présence de propafénone.
Quinidine ou quinine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente avec la quinidine a entraîné une hausse des concentrations plasmatiques de la digoxine, peut-être en raison d'un déplacement initial de la digoxine des sites de liaison de la quinidine et d'une réduction de la clairance rénale et non rénale et du volume de distribution de la digoxine; l'étendue de l'interaction est proportionnelle aux concentrations plasmatiques de quinidine, et en moyenne, l'utilisation concurrente entraîne une augmentation de 100 % des concentrations sériques de digoxine, bien que des augmentations de plus de 300 % aient été signalées; l'utilisation concurrente de quinidine avec la digoxine s'est soldée par des augmentations aux concentrations sériques de digitoxine de 30 à 67 %, les augmentations plus petites étant peut-être attribuables à une entrave à la clairance extra-rénale de la digitoxine par la quinidine; des hausses de la concentration de la digoxine sérique ont aussi été signalées avec l'usage concurrent de la quinine.	Les concentrations sériques de digitale doivent être surveillées et la posologie doit être ajustée en conséquence.
Spironolactone	USP DI 2004	L'utilisation concurrente avec la digoxine peut augmenter les concentrations sériques de digoxine, peut-être en diminuant la clairance rénale et non rénale de la digoxine et/ou le volume de distribution de la digoxine; on a estimé que les concentrations plasmatiques de la digoxine augmentent d'un tiers si l'usage est concurrent.	
Succinylcholine	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut causer une libération soudaine du potassium des cellules musculaires, ce qui augmente le risque d'arythmies chez les patients digitalisés.	

Médicaments qui interagissent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Sucralfate	USP DI 2004	Il a été signalé que le sucralfate réduit les concentrations plasmatiques de digoxine d'environ 19 %, probablement en réduisant la biodisponibilité de la digoxine.	Le sucralfate ne doit pas être pris dans les 2 heures de la prise de la digoxine.
Sympathomimétiques	USP DI 2004	L'utilisation concurrente peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques.	
Hormones thyroïdiennes	USP DI 2004	Les patients atteints d'une maladie thyroïdienne ont une sensibilité altérée à la digitale; les patients qui présentent une hyperthyroïdie peuvent avoir une réponse réduite à la digitale, et les patients qui présentent une hypothyroïdie, un risque accru de toxicité de la digitale.	Une hausse de la dose de digitale peut être nécessaire si un patient qui présente une hypothyroïdie prend des hormones thyroïdiennes.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut interférer avec l'absorption intestinale de la digoxine, ce qui à son tour mène à des concentrations sériques anormalement faibles. On conseille aux patients de consulter leur médecin avant de prendre des herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament tests de laboratoire

L'utilisation de doses thérapeutiques de digoxine peut causer une prolongation de l'intervalle PR et une dépression du segment ST de l'électrocardiogramme. La digoxine peut induire de faux changements positifs ST-T dans l'électrocardiogramme pendant un test d'exercice. Ces effets électrophysiologiques témoignent d'un effet prévu du médicament, et n'indiquent pas une toxicité.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'influence des glycosides digitaliques sur le myocarde est liée à la dose et a à la fois une action directe sur le muscle cardiaque et le système de conduction spécialisé, et des actions indirectes sur le système cardiovasculaire, modulées par le système nerveux autonome. Les actions indirectes modulées par le système nerveux autonome

comprennent une action vagominétique, responsable des effets de la digitale sur le nœud sino-atrial (SA) et le nœud auriculo-ventriculaire (AV); on note aussi une sensibilisation des barorécepteurs qui entraîne une activité nerveuse du sinus carotidien et un retrait sympathique accru pour toute augmentation progressive de la tension artérielle moyenne. Les conséquences pharmacologiques de ces effets directs et indirects sont : une augmentation de la force et de la vitesse de la contraction myocardique systolique (action inotropique positive); un ralentissement du rythme cardiaque (effet chronotrope négatif) et une vitesse de conduction diminuée dans le nœud AV. À des doses plus élevées, la digitale augmente les influx sympathiques du SNC aux nerfs sympathiques cardiaques et périphériques. Cette augmentation de l'activité sympathique peut être un facteur important dans la toxicité cardiaque de la digitale. La plupart des manifestations extracardiaques de la toxicité de la digitale sont aussi modulées par le SNC.

10.2 Pharmacodynamie

La digoxine est responsable d'une amélioration hémodynamique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Un traitement à court et à long terme avec le médicament augmente le débit cardiaque et diminue la tension artérielle pulmonaire, la pression capillaire bloquée pulmonaire et la résistance vasculaire systémique. Ces effets hémodynamiques s'accompagnent d'une augmentation à la fraction d'éjection ventriculaire gauche et d'une diminution des dimensions à la télésystole et à la télédiastole.

Insuffisance cardiaque congestive

Deux études de 12 semaines à double insu et contrôlées par placebo comprenaient 178 (essai RADIANCE) et 88 (essai PROVED) patients inscrits, qui présentaient une insuffisance cardiaque de la classe II ou III de la NYHA et qui étaient auparavant traités au moyen de digoxine, d'un diurétique et d'un inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine (RADIANCE seulement) et les ont randomisés pour qu'ils reçoivent un placebo ou un traitement à la digoxine. Les deux essais ont montré que les patients randomisés pour recevoir la digoxine conservaient une meilleure capacité de faire de l'exercice. Le traitement continu à la digoxine a réduit le risque que l'insuffisance cardiaque empire, qui se manifeste par une hospitalisation et à des soins d'urgence liés aux insuffisances cardiaques et le besoin de suivre un traitement concomitant pour une insuffisance cardiaque. La grande étude a aussi mis au jour des bienfaits liés au traitement quant à la classe de la NYHA et dans l'évaluation globale du patient. Dans la petite étude, les résultats avaient tendance à indiquer que le traitement était bénéfique.

L'essai principal du Digitalis Investigation Group (DIG) était une étude sur la mortalité multicentrique, randomisée, à double insu et contrôle par placebo qui rassemblait 6 801 patients présentant une insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection du ventricule gauche de $\leq 0,45$. À la randomisation, 67 % faisaient partie de la 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'enzyme de conversion de l'angiotensine concomitante (94 %) et un diurétique (82 %). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou la digoxine, dont la dose a été ajustée en fonction

de l'âge, du sexe, de la masse maigre et de la créatinine sérique du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), pendant jusqu'à 58 mois (la médiane était de 37 mois). La dose quotidienne médiane prescrite était de 0,25 mg. En tout, le taux de mortalité toutes causes confondues était de 35 %, sans différence entre les groupes (limite de confiance de 95 % pour un risque relatif de 0,91 à 1,07). La digoxine a été associée à une réduction de 25 % dans le nombre d'hospitalisations pour une insuffisance cardiaque, à une réduction de 28 % du risque que le patient soit hospitalisé au moins une fois pour une insuffisance cardiaque et à une réduction de 6,5 % du total des hospitalisations (toutes causes confondues).

L'utilisation de la digoxine a été associée à une tendance vers une augmentation du délai avant le décès ou une hospitalisation, toutes causes confondues. La tendance était manifeste dans des sous-groupes de patients atteints d'une insuffisance cardiaque légère ainsi que de maladies plus graves, comme le montre le tableau 5. Si l'effet sur le décès ou l'hospitalisation toutes causes confondues ne fut pas important sur le plan statistique, la majeure partie des bienfaits apparents proviennent des effets sur la mortalité et l'hospitalisation attribués à une insuffisance cardiaque. Dans des situations où les bienfaits du traitement n'étaient pas importants sur le plan statistique pour ce qui est du critère principal d'un essai, les résultats rattachés aux critères secondaires doivent être interprétés avec circonspection.

Tableau 5 : Analyses de sous-groupes sur la mortalité et l'hospitalisation pendant les deux premières années qui suivent la randomisation à l'essai DIG avec la digoxine

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

* Nombre de patients qui ont présenté un effet au cours des 2 premières années par 1000 patients randomisés.

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

‡ Étude secondaire DIG.

Fibrillation auriculaire chronique

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire chronique, la digoxine ralentit la vitesse de réponse vasculaire dans un rapport linéaire entre la dose et la réponse de 0,25 à 0,75 mg/jour. La digoxine ne doit pas servir au traitement de la tachycardie atriale multifocale.

10.3 Pharmacocinétique

Distribution :

Des données cliniques indiquent que les concentrations sériques élevées de départ ne représentent pas la concentration de digoxine à son site d'action, mais qu'en utilisation chronique, les taux sériques post-distribution à l'état stable sont harmonisés aux concentrations tissulaires et sont en corrélation avec les effets pharmacologiques. Chez un patient donné, ces concentrations sériques postdistribution ont une relation linéaire avec la dose d'entretien, ce qui peut être utile pour évaluer les effets thérapeutiques et toxiques.

La digoxine est concentrée dans les tissus, et a donc un volume de distribution apparent important. La digoxine traverse à la fois la barrière hémato-encéphalique et le placenta. À l'accouchement, la concentration sérique de digoxine chez le nouveau-né est semblable à la concentration sérique chez la mère. Environ 20 à 25 % de la digoxine plasmatique se lie aux protéines. Les concentrations sériques de digoxine ne sont pas modifiées de façon considérable par d'importants changements au poids des tissus adipeux; son espace de distribution correspond donc mieux à la masse maigre (poids idéal) qu'au poids total.

Métabolisme :

Le métabolisme se fait partiellement dans l'estomac, mais peut aussi se faire dans le foie et, bien qu'environ 16 % seulement d'une dose de digoxine soit métabolisée, plusieurs métabolites de la digoxine et leurs voies métaboliques ont été cernés. Les métabolites bis-digitoxoside et mono-digitoxoside sont considérés comme cardioactifs. D'autres métabolites, comme la digoxigénine, sont considérés comme moins cardioactifs que la digoxine. Chez certains patients (le nombre est estimé à environ 10 % des patients qui prennent de la digoxine), d'autres métabolites cardio-inactifs, comme la dihydrodigoxine et la dihydrodigoxigénine, peuvent être issus du métabolisme de la digoxine par les bactéries intestinales. Chez ces personnes, jusqu'à 40 % ou plus de la dose orale de digoxine peut être convertie par ces produits de réduction inactifs. Le métabolisme de la digoxine ne dépend pas du système du cytochrome P-450.

Élimination :

L'élimination de la digoxine suit la cinétique de premier ordre (c'est-à-dire que la quantité de digoxine éliminée en tout temps est proportionnelle au contenu total du corps). Après une administration IV à des sujets normaux, de 50 à 70 % d'une dose de digoxine est excrétée inchangée dans l'urine. L'excrétion rénale de la digoxine est proportionnelle au taux de filtration glomérulaire, et dépend largement de la quantité d'urine excrétée. Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, la digoxine a une demi-vie de 1,5 à 2 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La tolérance des nouveau-nés aux glycosides de digitale est variable, puisque leur clairance rénale du médicament est réduite. Les nouveau-nés prématurés et immatures sont particulièrement sensibles. La posologie de digoxine doit être réduite et personnalisée selon le degré de maturité du bébé, étant donné que la clairance rénale augmente à mesure que l'enfant vieillit. Les enfants de plus d'un mois ont en général besoin de doses plus importantes que les adultes en proportion, selon le poids corporel ou la surface corporelle (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Personnes âgées** : Les patients âgés pourraient être plus susceptibles de présenter une atteinte rénale liée à l'âge, qui peut augmenter considérablement la demi-vie d'élimination de la digoxine. De plus, le volume de distribution de la digitale pourrait être inférieur chez les patients âgés, en raison d'une baisse de masse corporelle. Ces facteurs peuvent contribuer à la toxicité de la digitale chez les patients âgés.
- **Sexe** : La digoxine est principalement évacuée du corps par élimination rénale. Si la clairance de la digoxine chez les femmes est environ 10 à 15 % inférieure que chez les hommes, l'effet du sexe de la personne sur la pharmacocinétique de la digoxine ne devrait pas être important sur le plan clinique au moment d'entreprendre et de surveiller un traitement à la digoxine chez les patients.
- **Polymorphisme génétique** : L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été étudié.
- **Origine ethnique** : Les différences de pharmacocinétique de la digoxine liées à la race n'ont pas été étudiées officiellement. Étant donné que la digoxine est principalement éliminée en tant que médicament inchangé *par* les reins et parce qu'il n'y a pas de différence importante dans la clairance de la créatinine entre les races, il ne devrait pas y avoir de différences pharmacocinétiques attribuables à la race.
- **Insuffisance hépatique** : Les profils de concentration de digoxine plasmatique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë s'inscrivaient en général dans l'intervalle de profils d'un groupe de sujets en santé.
- **Insuffisance rénale** : La clairance de la digoxine peut être principalement liée à la fonction rénale indiquée par la clairance de la créatinine. Chez les enfants atteints d'une maladie rénale, la digoxine doit être titrée avec prudence selon la réponse clinique.

La demi-vie de la digoxine chez les patients anuriques est prolongée à 4 à 6 jours. La dialyse ne peut éliminer efficacement la digoxine de l'organisme, pas plus que la transfusion d'échange ou la circulation extra-corporelle, parce que la majeure partie du médicament se trouve dans les tissus au lieu de la circulation sanguine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

12 INTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

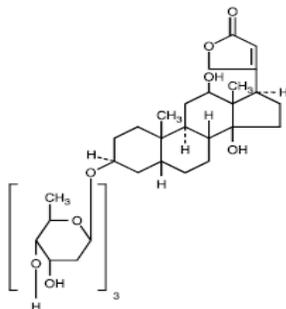
Substance pharmaceutique

Nom propre : Digoxine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La digoxine existe sous la forme de cristaux blancs sans odeur qui fondent et se décomposent à des températures au-delà de 230 °C. Le médicament est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éther, légèrement soluble dans l'alcool dilué (50 %) et dans le chloroforme, et facilement soluble dans la pyridine.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Tableau 6 Sommaire des données démographiques d'essais cliniques contrôlés sur la digoxine effectués sur des patients en présence d'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 (Essai DIG)	Essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo	Dose quotidienne : Comprimés de 0,125 à 0,500 mg (dose médiane de 0,25 mg) Durée de l'étude : Intervalle de 28 à 58 mois (durée moyenne de 37 mois)	Total : 7788 patients À la randomisation, 67 % faisaient partie de la 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'enzyme de conversion de l'angiotensine concomitante (94 %) et un diurétique (82 %). Essai principal : (fractions d'éjection du ventricule gauche de 0,45 ou moins) : Digoxine – 3397 patients Placebo – 3403 patients Essai secondaire : (fractions d'éjection du ventricule gauche supérieures à 0,45) : Digoxine – 492 patients Placebo – 496 patients	Digoxine Âge moyen : 63,4 Intervalle : 63,4 - 11,0 Placebo Âge moyen : 63,5 Intervalle : 63,5 - 10,8	Digoxine Hommes et femmes (22,2 %) Placebo Hommes et femmes (22,5 %)
GHBA 436 (Essai PROVED)	Étude à double insu, contrôlée par placebo, parallèle et multicentrique	Dose quotidienne : Comprimés de 0,125, 0,25, 0,375 ou 0,5 mg avec un diurétique Durée de l'étude : Au moins 12 semaines	Total : 88 patients Digoxine – 42 patients Placebo – 46 patients	Digoxine Âge moyen : 63,7 Intervalle : 25,0 - 89,0 Placebo Âge moyen : 63,7 Intervalle : 40,0 - 82,0	Digoxine Hommes : 38 Femmes : 4 Placebo Hommes : 37 Femmes : 9

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
GHBA 437 (Essai RADIANCE)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, parallèle et multicentrique	Dose quotidienne : Comprimés de 0,125, 0,25, 0,375 ou 0,5 mg avec inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique Durée de l'étude : 12 semaines	Total : 178 patients qui présentent une insuffisance cardiaque de la classe II ou III de la NYHA traitée auparavant avec de la digoxine, un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Digoxine – 85 patients Placebo – 93 patients	Digoxine Âge moyen : 61,4 Intervalle : 34,0 - 84,0 Placebo Âge moyen : 59,2 Intervalle : 24,0 - 82,0	Digoxine Hommes : 60 Femmes : 25 Placebo Hommes : 76 Femmes : 17

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 7 – Résultats des essais cliniques contrôlés sur la digoxine en présence d'insuffisance cardiaque congestive

Critères primaires	Valeur associée et signification statistique du médicament et du placebo à des posologies précises
Essai DIG	
Résultat principal : mortalité Les résultats secondaires ont été la mortalité de causes cardiovasculaires, un décès lié à une insuffisance cardiaque empirée, une hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque empirée et une hospitalisation pour d'autres causes, en particulier une toxicité soupçonnée à la digoxine.	Il y a eu 1181 décès (34,8 %) dans le groupe de la digoxine et 1194 décès (35,1 %) dans le groupe du placebo. Le risque de décès lié à une insuffisance cardiaque aggravée avait tendance à diminuer (ratio de risque 0,88, intervalle de confiance de 95 %, 0,77 à 1,01; P = 0,06). En tout, il y a eu 6 % moins d'hospitalisations dans le groupe de la digoxine que dans le groupe du placebo, et moins de patients ont été hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque empirée (26,8 % vs 34,7 %; ratio de risque 0,72, intervalle de confiance de 95 %, 0,66 à 0,79; P < 0,001).
GHBA 436 (essai PROVED)	
Les objectifs principaux étaient d'évaluer les effets du retrait de la digoxine sur : 1) la tolérance à l'exercice, et 2) le taux de retraits de l'essai en raison d'une ICC aggravée chez des patients qui présentaient une ICC de la classe II et III du NYHA, qui avaient un rythme sinusal normal et qui recevaient un traitement concomitant avec des diurétiques.	Les patients retirés du traitement à la digoxine ont affiché une capacité maximale d'exercice empirée (changement médian dans la durée d'exercice de - 96 s) en comparaison à celle de patients qui continuaient de recevoir la digoxine (changement dans la durée d'exercice de + 4,5 s) (p = 0,003). Les patients retirés du traitement à la digoxine avaient une incidence accrue d'échec du traitement (p = 0,039) (39 %, groupe du retrait de la digoxine) vs 19 %, groupe d'entretien de la digoxine) et affichaient une diminution du temps avant l'échec du traitement (p = 0,037). De plus, les patients qui ont continué à recevoir de la digoxine avaient un poids corporel plus faible (p = 0,044) et un rythme cardiaque plus faible (p = 0,003), ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus élevée (p = 0,016).
GHBA-437 (essai RADIANCE)	

Les objectifs principaux consistaient à évaluer les effets du retrait de la digoxine sur la tolérance à l'exercice et le taux de retraits de l'essai en raison d'une ICC aggravée chez des patients qui présentaient une ICC de la classe II et III du NYHA, qui avaient un rythme sinusal normal et qui recevaient un traitement concomitant avec des diurétiques et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le critère d'évaluation était la dernière mesure obtenue pendant la période de retrait de la digoxine à double insu pour chaque patient.

Une insuffisance cardiaque aggravée qui a nécessité un retrait de l'étude s'est développée chez 23 patients qui sont passés au placebo, mais chez seulement 4 patients qui ont continué à recevoir de la digoxine ($P < 0,001$). Le risque relatif d'une insuffisance cardiaque aggravée dans le groupe du placebo en comparaison au groupe de la digoxine était de 5,9 (intervalle de confiance de 95 pour cent, 2,1 à 17,2). Toutes les mesures de capacité fonctionnelle détériorée chez les patients qui reçoivent un placebo en comparaison à ceux qui continuent de recevoir de la digoxine ($P = 0,033$ pour la tolérance maximale à l'exercice, $P = 0,01$ pour l'endurance submaximale à l'exercice, et $P = 0,019$ pour la classe de la New York Heart Association). De plus, les patients qui sont passés de la digoxine au placebo avaient des scores inférieurs de qualité de vie ($P = 0,04$), des fractions d'éjection inférieures ($P = 0,001$) et des augmentations au rythme cardiaque ($P = 0,001$) et au poids corporel ($P < 0,001$).

15 MICROBIOLOGIE

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

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 la digoxine injection a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

Inhibition de l'ATPase sodium-potassium

La digoxine inhibe l'ATPase du sodium-potassium, une enzyme qui contrôle la quantité de sodium et de potassium dans les cellules. L'inhibition de cette enzyme mène à une augmentation de la concentration intracellulaire du sodium, et donc (en stimulant l'échange sodium-calcium) à une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium.

Effet inotropique positif

Les ions sodium et calcium entrent tous deux dans les cellules du muscle cardiaque pendant chaque cycle de dépolarisation, de contraction et de repolarisation. Plus la quantité de calcium d'activation est grande, plus la force de la contraction sera grande.

Actions électrophysiologiques

Les muscles atriaux et ventriculaires et les fibres cardiaques spécialisées de stimulation et de conduction ont des réactions et des sensibilités différentes aux glycosides cardiaques, qui représentent la somme des effets directs de ces médicaments sur les cellules cardiaques et de leurs effets indirects, dont le médiateur est neutre. À des concentrations sériques ou plasmatiques thérapeutiques et non toxiques (1 à 2 ng/mL), la digoxine diminue l'automatisme et augmente le potentiel de membrane diastolique au repos maximal principalement dans les tissus nodaux auriculo-ventriculaires (AV), en raison du tonus vagal et d'une baisse de l'activité nerveuse sympathique. La période réfractaire

réelle est aussi prolongée, et la vitesse de la conduction dans le tissu nodal AV est diminuée. À des concentrations supérieures, cela peut causer une bradycardie, un arrêt sinusal et/ou une prolongation de la conduction AV ou d'un blocage cardiaque.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **DIGOXIN INJECTION, D.N.C.**

Digoxine injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Digoxin Injection D.N.C.** 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 **Digoxin Injection D.N.C.**

Pourquoi utiliser Digoxin Injection D.N.C. est-il utilisé ?

- Ce médicament est administré aux patients qui ont une insuffisance cardiaque congestive légère à modérée. Il y a insuffisance cardiaque quand le cœur ne peut plus pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins du corps. Par conséquent, la circulation devient faible, et du liquide peut s'accumuler dans les poumons et les jambes.
- Ce médicament peut aussi être administré aux patients dont le rythme cardiaque est rapide ou irrégulier. Si vous avez un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, comme la fibrillation auriculaire, la digoxine peut ralentir votre rythme cardiaque et le contrôler.

Comment Digoxin Injection D.N.C. agit-il?

Si vous avez une insuffisance cardiaque, la digoxine peut améliorer la capacité de votre cœur à pomper le sang. Une meilleure capacité de pompage du cœur améliorera souvent des symptômes comme un essoufflement. Par conséquent, vous pourriez éprouver une plus grande facilité à faire vos activités quotidiennes.

Quels sont les ingrédients dans Digoxin Injection D.N.C.?

Ingrédients médicinaux : Digoxine

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique 0,08 %, alcool éthylique 10 %, propylène glycol 40 %, phosphate de sodium 0,3 % et de l'eau pour l'injection.

Digoxin Injection D.N.C. est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Digoxin Injection D.N.C. 0,5 mg / 2 mL est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

Ne prenez pas Digoxin Injection D.N.C. si :

- Vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique à la digoxine ou à tout ingrédient non médicinal.
- Vous souffrez de fibrillation ventriculaire (un problème cardiaque).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Digoxin Injection D.N.C., 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 :

- Vous êtes enceinte ou pourriez tomber enceinte pendant le traitement. La digoxine traverse le placenta et ne devrait pas être utilisée chez les femmes enceintes, à moins de nécessité absolue.
- Vous allaitez. La digoxine est distribuée dans le lait maternel; il faut faire preuve de prudence.
- Vous avez plus de 65 ans; vous pourriez être plus susceptible de subir des effets secondaires en prenant la digoxine. Vous pourriez avoir besoin d'un ajustement posologique ou d'une surveillance spéciale.
- Vous avez déjà eu des réactions inhabituelles ou allergiques aux médicaments à base de digitale.
- Vous avez reçu le diagnostic de taux sériques de calcium anormaux ou de taux sériques faibles de magnésium.
- Vous avez un tout autre problème médical, surtout :
 - Des déséquilibres électrolytiques (déséquilibres dans les sels du corps)
 - Une maladie cardiaque
 - Une maladie pulmonaire (grave)
 - Des problèmes de rythme cardiaque
 - Une maladie rénale
 - Une maladie hépatique
 - Une maladie thyroïdienne

Autres mises en garde à connaître :

Bien que la digoxine ait été prescrite pour aider certains patients à perdre du poids, elle ne doit *jamais* être utilisée à cette fin. Si elle est mal utilisée, la digoxine peut causer de graves problèmes de santé.

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 les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Digoxin Injection D.N.C.:

- autres médicaments pour les battements irréguliers, comme la quinidine, l'amiodarone ou le propafénone
- un antiacide ou un laxatif qui contient de l'aluminium, du magnésium ou du kaolin-pectine, comme le Maalox, le Roloids, le Mylanta, le lait de magnésie et autres
- un bêta-bloquant comme l'aténolol, le propanolol, l'acébutolol, le métoprolol, le labétalol ou le nadolol
- un inhibiteur calcique comme le diltiazem, le bépridil, l'amlodipine, la fêlodipine, la nifédipine, le vérapamil et autres
- un médicament qui sert à la chimiothérapie
- un diurétique (pilule qui fait uriner), comme l'hydrochlorothiazide, le chlorothiazide, le chlorthalidone, le furosémide, le triamtérène, l'amiloride, le spironolactone et autres

- un stéroïde comme la prednisone, la méthylprednisolone, la prednisolone, la dexaméthasone et autres
- un médicament pour la thyroïde
- un antidépresseur appelé bupropion
- albutérol
- alprazolam
- amphotéricine B
- atovarstatine
- barbituriques (p. ex. Phénobarbital)
- calcium (surtout administré par voie intraveineuse)
- choléstyramine ou colestipol
- diphénoxylate
- érythromycine ou clarithromycine
- flécaïnide
- indométhacine
- itraconazole
- métoclopramide (Reglan)
- néomycine
- oméprazole
- phénytoïne
- propanthéline
- rifampicine
- succinylcholine
- sucralfate
- sulfasalazine
- tétracycline
- Plantes médicinales qui peuvent interagir avec la digoxine (p. ex. millepertuis).

Vous pourriez avoir besoin d'un ajustement posologique ou de surveillance spéciale si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments énumérés ci-dessus.

Les médicaments autres que ceux dans la liste peuvent aussi interagir avec la digoxine ou modifier votre état.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament vendu avec ou sans ordonnance, dont les plantes médicinales.

Comment prendre Digoxin Injection D.N.C. :

Dose habituelle :

- Digoxin Injection, D.N.C. est administré par voie intraveineuse par votre médecin ou infirmière. Votre médecin vous fera part de la dose qui convient le mieux à vous ou à votre enfant.

- Le médicament doit être administré à la même heure tous les jours. Votre médecin pourrait choisir de réaliser des analyses sanguines pendant votre traitement à la digoxine pour surveiller la quantité de médicaments dans le sang.
- Demandez à votre médecin de vous enseigner à mesurer votre rythme cardiaque et de préciser le rythme cardiaque où vous devez l'appeler.
- Ne cessez pas soudainement de prendre la digoxine avant de parler à votre médecin. Un arrêt soudain, même si vous vous sentez mieux, pourrait aggraver votre état.
- Assurez-vous de toujours avoir assez de digoxine en main pour les vacances et les congés.
- Ce médicament a été testé chez les enfants. La posologie doit être établie pour chaque personne et selon les indications du médecin.
- La digoxine est habituellement administrée sous forme injectable pour stabiliser votre état. Vous pourriez devoir attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant que la digoxine n'améliore votre fonction cardiaque. Ne soyez donc pas étonné si vos symptômes ne s'améliorent pas immédiatement. La digoxine sert à traiter les troubles cardiaques qui durent longtemps; vous pourriez donc devoir prendre la digoxine pour le reste de votre vie. Appelez votre médecin si vous avez des problèmes liés au médicament.
- Une dose plus faible pourrait être nécessaire chez les personnes âgées et les enfants, ou si vous avez des problèmes rénaux.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Digoxin Injection, D.N.C., 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.

Consultez un médecin de toute urgence.

Au nombre des symptômes d'une surdose de digoxine, on compte des nausées, des vomissements, une baisse d'appétit, des diarrhées, de la confusion, des convulsions, des hallucinations, des halos de lumière autour des objets, une vision verte ou jaune, de la fatigue, un rythme cardiaque irrégulier ou des battements anormalement rapides ou lents.

Dose oubliée :

Prenez la dose oubliée si l'oubli remonte à tout au plus 12 heures. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas la dose oubliée et prenez uniquement la prochaine dose prévue. **Ne prenez pas** une double dose de ce médicament. Communiquez avec votre médecin si vous avez oublié de prendre la digoxine pendant 2 jours ou plus.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Digoxin Injection D.N.C.?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Digoxin Injection D.N.C. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas

partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- dépression;
- baisse de libido;
- élargissement des seins chez les hommes.

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	
une réaction allergique (difficulté à respirer, fermeture de la gorge, enflure des lèvres, de la langue ou du visage, ou urticaire)			√
intense mal de tête, évanouissement, somnolence ou étourdissements extrêmes		√	
battements irréguliers		√	
battements lents (moins de 60 battements par minute)		√	
battements anormalement rapides		√	
changements à la vision (p. ex. vision jaune-verte ou vision trouble)		√	
hallucinations		√	
comportement anormal ou psychotique		√	
baisse de l'appétit et diarrhée		√	
fatigue ou faiblesse inhabituelle		√	
nausées ou vomissements		√	

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 entre 15 et 30 C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Digoxin Injection D.N.C. :

- 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.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par

Sandoz Canada Inc.

Boucherville, Québec, Canada J4B 1E6

medinfo@sandoz.com

Questions ou problèmes : 1-800-361-3062

Dernière révision : 14 SEP 2022.