

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDIGIBIND®

Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] pour injection

Poudre lyophilisée et stérile

Anticorps spécifique de la digoxine

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
25 mai 2009

N° de contrôle : 128805

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®DIGIBIND est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
MICROBIOLOGIE.....	15
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	16
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

Pr DIGIBIND®

Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée stérile 38 mg de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)]	sorbitol et chlorure de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est indiqué pour :

- le traitement d'une intoxication par la digoxine pouvant mettre en danger la vie du patient. Bien que ce produit ait été conçu expressément pour traiter des cas potentiellement mortels d'intoxication par la digoxine, il s'est également révélé efficace dans les cas d'intoxication par la digitoxine menaçant le pronostic vital. Comme l'expérience avec le produit est limitée chez l'être humain et qu'on ignore les conséquences que pourraient avoir son administration répétée, DIGIBIND® n'est pas indiqué dans le traitement d'intoxication digitalique moins grave.

Les signes d'intoxication comportant un risque mortel comprennent notamment l'arythmie ventriculaire sévère (telle que la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire), la bradyarythmie évolutive (telle que la bradycardie sinusale sévère), ainsi que le bloc cardiaque de deuxième ou de troisième degré réfractaire à l'atropine.

L'ingestion par un adulte ou un enfant par ailleurs en bonne santé de doses supérieures à 10 mg ou à 4 mg de digoxine respectivement, ou encore l'ingestion d'une dose entraînant une concentration sérique à l'équilibre supérieure à 10 ng/mL se traduit souvent par un arrêt cardiaque. Une augmentation progressive des concentrations sériques de potassium provoquée par les digitaliques laisse également supposer un arrêt cardiaque imminent. Si, en présence d'une intoxication

digitalique sévère, les concentrations de potassium dépassent 5 mEq/L, un traitement par DIGIBIND[®] est tout indiqué.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a aucune contre-indication connue à l'emploi de DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez la personne suicidaire, on ne doit pas écarter la possibilité d'une intoxication par plus d'un médicament. Les signes de toxicité peuvent provenir d'autres médicaments.

On doit savoir que le traitement par DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité ou encore de la fièvre. En présence d'une réaction anaphylactoïde, on doit interrompre la perfusion de DIGIBIND[®] et instaurer un traitement approprié (aminophylline, oxygène, expansion volumique, diphénhydramine, corticostéroïdes et dégagement des voies aériennes). Dans les cas d'intoxication digitalique, on doit soupeser les avantages de l'administration d'adrénaline en regard des risques qu'elle comporte.

Comme le fragment Fab de l'anticorps est dépourvu des déterminants antigéniques du fragment Fc, il devrait constituer une moins grande menace immunogène que la molécule complète d'immunoglobuline. Les patients ayant des antécédents d'allergie sont exposés à de plus grands risques, de même que les sujets ayant déjà reçu des anticorps ou des fragments Fab de mouton.

On utilise la papaïne pour scinder la molécule d'anticorps en fragments Fab et Fc; de ce fait, DIGIBIND[®] peut contenir des traces de papaïne ou des résidus inactifs de cette dernière. Les patients allergiques à la papaïne, à la chymopapaïne ou à d'autres extraits de papaye peuvent également être exposés à de plus grands risques de réactions allergiques.

Au cours de l'évaluation clinique de DIGIBIND[®], on a effectué des tests cutanés d'hypersensibilité au médicament. Un seul patient a manifesté un érythème au point de sensibilisation, mais sans papule œdémateuse; ce sujet n'a toutefois ressenti aucun effet indésirable au traitement par DIGIBIND[®] par voie générale. Comme dans les situations urgentes, les tests allergologiques peuvent retarder la mise en marche du traitement par DIGIBIND[®], on n'a pas recours à ces tests de façon systématique dans les cas d'intoxication digitalique potentiellement mortelle.

Tests cutanés

Il peut être approprié d'effectuer des tests cutanés au moyen de DIGIBIND[®] chez les patients présentant un risque élevé, notamment ceux qui ont des antécédents d'allergie ou qui ont déjà été traités par DIGIBIND[®]. Le test cutané intradermique peut se faire comme suit :

1. Diluer 0,1 mL de DIGIBIND[®] reconstitué (9,5 mg/mL) dans 9,9 mL de solution saline isotonique (dilution 1:100, 95 µg/mL).
2. Injecter par voie intradermique 0,1 mL de la solution diluée à 1:100 (9,5 µg); en présence d'hypersensibilité, une papule œdémateuse urticarienne entourée d'une zone d'érythème fait son apparition. Le test doit être interprété 20 minutes après l'injection.

Pour le test par scarification, placer sur la peau une goutte de la solution de DIGIBIND[®] diluée à 1:100 et pratiquer au moyen d'une aiguille stérile une scarification d'un quart de pouce à travers la goutte. Examiner le point de scarification 20 minutes plus tard afin de vérifier si une papule œdémateuse urticarienne entourée d'une zone d'érythème s'est formée. Si le test cutané provoque une réaction générale, on doit appliquer un tourniquet en amont du foyer de sensibilisation et prendre les moyens nécessaires pour traiter l'anaphylaxie. L'administration de DIGIBIND[®] doit être évitée par la suite, à moins que le traitement ne soit absolument nécessaire. Le cas échéant, on doit préalablement traiter le patient par des corticostéroïdes et de la diphényhydramine. Le médecin doit être prêt à traiter une réaction anaphylactique.

Le traitement standard de l'intoxication digitalique comprend le retrait du médicament et la correction des facteurs pouvant contribuer à l'intoxication comme les déséquilibres électrolytiques, l'hypoxie, les déséquilibres acido-basiques, et les agents tels que les catécholamines. En outre, le traitement des arythmies peut comprendre l'administration judicieuse de suppléments potassiques, de lidocaïne, de phénytoïne, de procaïnamide et/ou de propranolol. On peut traiter la bradycardie sinusale ou le bloc auriculo-ventriculaire avec de l'atropine ou par l'insertion d'un stimulateur cardiaque.

Carcinogénèse et mutagénèse

On n'a mené aucune étude prolongée chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir cancérogène du médicament.

Toxicologie de la reproduction

On a traité 5 babouins gravides à l'aide de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] administrés en perfusion intraveineuse quotidiennement pendant 60 jours à partir du jour 113 de la gestation environ, ce qui correspond au troisième trimestre de la grossesse chez l'humain (la durée de la gestation chez le babouin étant d'environ 180 jours). On n'a observé aucun effet indésirable lié au traitement sur la tolérabilité, la gestation, la parturition ou la viabilité des petits. Des anticorps passagers aux fragments Fab spécifiques de la digoxine ont été notés chez 1 des 5 femelles gravides les jours 15 et 30 de la période de traitement, mais pas plus tard durant la gestation. L'exposition quotidienne aux fragments d'anticorps spécifiques de la

digoxine [Fab (ovins)] était au moins 3 fois plus élevée que l'exposition moyenne chez l'être humain, selon la dose.

Cardiovasculaire

Les patients dont la fonction cardiaque est intrinsèquement déficiente peuvent voir leur état se détériorer suivant la suppression de l'action inotrope de la digoxine. Des études effectuées chez l'animal ont démontré que la disparition de l'effet inotrope se fait assez graduellement en l'espace de quelques heures. Au besoin, on peut administrer par voie intraveineuse d'autres agents à action inotrope, tels que la dopamine ou la dobutamine, ou encore des vasodilatateurs. L'administration de catécholamines doit se faire avec prudence, car elle peut entraîner une aggravation des troubles du rythme causés par l'intoxication digitalique. Manifestement, tout autre type de glucoside digitalique est à éviter dans une telle situation. Avant de procéder à la redigitalisation, on doit, dans la mesure du possible, attendre que les fragments Fab soient éliminés de l'organisme, ce qui peut prendre plusieurs jours. Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, on doit parfois compter une semaine ou plus.

Endocrinien/métabolisme

L'intoxication digitalique massive peut entraîner une hyperkaliémie; il peut donc se révéler dangereux d'administrer des suppléments potassiques dans un tel cas (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). Par contre, le traitement par DIGIBIND[®], fragments d'anticorps anti-digoxine [Fab (ovins)], peut provoquer une chute rapide de la concentration sérique de potassium; il faut donc surveiller la kaliémie à intervalles fréquents, surtout durant les quelques heures qui suivent l'administration de DIGIBIND[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Rénal

La demi-vie d'élimination de DIGIBIND[®] chez l'insuffisant rénal n'a pas été clairement établie. Des patients souffrant de dysfonctionnement rénal ont été traités avec succès par DIGIBIND[®]. Le délai d'obtention de l'effet thérapeutique et sa durée ne semblent pas différer de ceux obtenus chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, l'excrétion du complexe Fab-digoxine est probablement retardée. Chez les patients fonctionnellement anéphriques, le complexe Fab-digoxine ne peut vraisemblablement pas être éliminé du sang par filtration glomérulaire et excrétion rénale. On ne sait toutefois pas avec certitude si l'impossibilité d'éliminer le complexe Fab-digoxine dans les cas d'insuffisance rénale sévère peut entraîner une réintoxication due à la présence dans le sang de digoxine nouvellement libérée. Les insuffisants rénaux doivent donc faire l'objet d'un suivi prolongé qui permettra de déceler toute nouvelle manifestation d'intoxication digitalique.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le traitement de babouins gravides à l'aide de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] durant une période correspondant au troisième trimestre de la grossesse chez

l'humain n'a donné lieu à aucun effet indésirable sur la gestation ou la viabilité des petits. On ne dispose d'aucune donnée chez l'animal corroborant l'emploi de DIGIBIND® durant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse.

En l'absence d'expérience adéquate sur l'emploi des fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] à des femmes enceintes, il faut soupeser les avantages possibles du médicament pour la mère et les risques inconnus pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments le sont, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre DIGIBIND® pendant l'allaitement.

Pédiatrie

DIGIBIND® a été administré avec succès à des nouveau-nés, sans séquelles apparentes. Comme dans toute autre circonstance, on doit soigneusement soupeser les risques possibles et les avantages escomptés du traitement avant de l'administrer à un nouveau-né.

Surveillance et épreuves de laboratoire

DIGIBIND® entrave le dosage immunologique des dérivés digitaliques. Par conséquent, tant que les fragments Fab ne sont pas éliminés de l'organisme, l'évaluation de la concentration sérique standard de digoxine peut être cliniquement trompeuse.

Dans la mesure du possible, on doit mesurer la concentration sérique de digoxine ou de digitoxine avant d'administrer DIGIBIND®. Les résultats peuvent être difficiles à interpréter s'ils sont évalués dans un laps de temps trop court après l'administration de la dernière dose du dérivé digitalique; il faut en effet compter au moins six à huit heures pour que l'équilibre soit établi entre le sérum et les tissus. Durant et après l'administration de DIGIBIND®, on doit surveiller les patients de près et prendre leur température, leur tension artérielle, faire un électrocardiogramme et mesurer leur kaliémie. Il peut arriver que la concentration sérique totale de digoxine s'élève soudainement après l'administration de DIGIBIND®, mais la digoxine sera presque entièrement fixée aux fragments Fab ce qui l'empêchera de réagir avec son récepteur dans l'organisme.

Les concentrations de potassium doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux. En provoquant un mouvement du potassium cellulaire vers l'espace extracellulaire, l'intoxication digitalique sévère peut entraîner une élévation potentiellement mortelle de la kaliémie, qui à son tour, peut provoquer une augmentation de l'excrétion rénale de potassium. Les patients peuvent donc présenter une hyperkaliémie, mais en même temps accuser un déficit du capital potassique de l'organisme. Lorsque les effets du dérivé digitalique disparaissent grâce à l'administration de DIGIBIND®, le potassium revient dans les cellules, d'où une diminution de la kaliémie. Une hypokaliémie peut alors se constituer rapidement. On doit donc évaluer la kaliémie à intervalles fréquents, surtout durant les quelques heures qui suivent l'administration de DIGIBIND®, et apporter les correctifs nécessaires.

EFFETS INDÉSIRABLES

De façon générale, les effets indésirables de DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], sont proportionnels à la dose et surviennent à des doses supérieures à celles permettant d'obtenir un effet thérapeutique.

Par conséquent, les effets indésirables sont moins courants lorsque DIGIBIND[®] est employé à des doses s'inscrivant dans la plage posologique recommandée ou entraînant les concentrations sériques thérapeutiques et lorsqu'on accorde une attention toute particulière aux médicaments pris concurremment et aux troubles concomitants.

On a signalé de rares cas de réactions allergiques à DIGIBIND[®]. Les patients ayant des antécédents d'allergie, plus particulièrement aux antibiotiques, semblent exposés à un risque plus élevé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Un débit cardiaque affaibli et une insuffisance cardiaque congestive ont pu être exacerbés à quelques occasions par la suppression des effets inotropes des digitaliques. Une hypokaliémie peut résulter de la réactivation de l'ATPase (Na⁺-K⁺ dépendante) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). La suppression des effets des digitaliques au nœud auriculo-ventriculaire peut se traduire par une augmentation du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.

Très rarement, DIGIBIND[®] peut provoquer une thrombopénie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues associées à l'emploi de DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)].

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Directives générales

La dose de DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], varie selon la quantité de digoxine (ou de digitoxine) à neutraliser. La dose moyenne administrée dans le cadre des essais cliniques était de dix flacons.

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie dans les cas d'ingestion aiguë d'une quantité indéterminée : Une dose de 20 flacons (760 mg) de DIGIBIND[®] est suffisante pour traiter la plupart des cas d'ingestion potentiellement mortelle chez les adultes et les enfants. Cependant, chez les enfants, il est important d'assurer une surveillance afin d'éviter une surcharge volumique. Dans ce cas, le médecin peut envisager d'administrer le contenu des dix premiers flacons, d'observer la réaction du patient, et de poursuivre le traitement avec les dix autres flacons, au besoin.

Posologie dans les cas d'intoxication pendant un traitement prolongé : Chez les **adultes**, une dose de six flacons (228 mg) permet habituellement de corriger la plupart des cas d'intoxication. On peut administrer cette dose aux patients en état de détresse aiguë ou aux patients chez qui on ignore la concentration sérique de digoxine ou de digitoxine. Chez les **nouveau-nés et les jeunes enfants** (≤ 20 kg), un seul flacon suffit généralement.

Vous trouverez ci-dessous les méthodes de calcul utilisées pour déterminer la dose de DIGIBIND[®] à administrer, compte tenu de la quantité connue ou estimée de digoxine ou de digitoxine dans l'organisme (voir la section **Calcul de la posologie**).

Pour déterminer la dose de DIGIBIND[®], on doit respecter les directives suivantes :

- Une mauvaise estimation de la quantité de digitaliques ingérée ou absorbée, ou des concentrations sériques de digitaliques non parvenues à l'état d'équilibre peuvent entraîner des erreurs de calcul. Le dosage inexact de la concentration sérique de dérivés digitaliques peut également être une source d'erreur. La plupart des trousses de dosage sérique de la digoxine sont conçues pour mesurer des concentrations inférieures à 5 ng/mL. Pour mesurer avec précision les concentrations supérieures à 5 ng/mL, il est nécessaire de diluer l'échantillon.
- Pour connaître la quantité de digitaliques contenue dans l'organisme d'après la concentration sérique, utiliser un volume de distribution à l'équilibre d'environ 5 L/kg pour la digoxine (0,5 L/kg pour la digitoxine). Le principe de conversion est le suivant : la charge corporelle est égale au produit de la concentration sérique à l'équilibre du médicament par le volume de distribution. Ce volume constitue une moyenne et varie

considérablement d'un sujet à l'autre. Chez de nombreux patients, il faut administrer des doses plus élevées pour neutraliser complètement l'intoxication. La dose calculée doit ordinairement être arrondie au flacon suivant près.

- Si, après plusieurs heures, l'intoxication n'est pas adéquatement corrigée, ou si elle semble vouloir réapparaître, il peut être nécessaire de reprendre l'administration de DIGIBIND® à la dose jugée cliniquement efficace.
- Si le traitement par DIGIBIND® n'est pas efficace, il est possible qu'il ne s'agisse pas d'une intoxication digitalique. Quand le patient ne réagit pas à une dose adéquate de DIGIBIND®, le diagnostic d'intoxication digitalique peut être mis en doute.

Calcul de la posologie

Dans les cas d'ingestion aiguë d'une quantité déterminée : Un flacon de DIGIBIND® contient 38 mg de fragments Fab purifiés anti-digoxine, pouvant fixer environ 0,5 mg de digoxine (ou de digitoxine). On peut donc calculer le nombre total de flacons requis en divisant la charge corporelle totale (en mg) de dérivés digitaliques par 0,5 mg/flacon (voir la **Formule 1**).

Dans les cas d'intoxication dus à une ingestion aiguë, la charge corporelle totale (en mg) équivaut approximativement au produit de la quantité de digoxine ingérée (en mg) par 0,80 (car on doit tenir compte de l'absorption incomplète). Pour la digitoxine, la charge corporelle totale est environ égale à la quantité ingérée (en mg).

Le tableau 1 donne une estimation du nombre de flacons nécessaires chez **des adultes et des enfants** ayant ingéré une dose massive unique de digoxine chez qui le nombre approximatif de comprimés avalés est connu. Les doses de DIGIBIND® (en nombre de flacons) figurant au tableau 1 peuvent être calculées au moyen de la formule suivante :

Formule 1 :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{\text{Charge corporelle totale de digitalique (en mg)}}{0,5 \text{ mg de digitalique lié/flacon}}$$

Tableau 1 : Dose approximative de DIGIBIND® nécessaire pour renverser les effets d'une surdose massive unique de digoxine	
Nombre de comprimés de digoxine*	Dose de DIGIBIND®
	Nombre de flacons
25	10
50	20
75	30
100	40
150	60
200	80

* Comprimés à 0,25 mg, avec biodisponibilité de 80 %

Calculs fondés sur la concentration sérique de digoxine à l'équilibre : Le tableau 2 donne les doses approximatives (en nombre de flacons) calculées pour des **patients adultes** chez qui la concentration sérique de digoxine à l'équilibre est connue. Les doses de DIGIBIND® (en nombre de flacons) figurant au tableau 2 peuvent être calculées au moyen de la formule suivante :

Formule 2 :

Calcul à partir de la concentration sérique de digoxine en ng/mL :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Conc. sér. de digoxine en ng/mL}) \times (\text{poids en kg})}{100}$$

Calcul à partir de la concentration sérique de digoxine en nmol/L (unités S.I.) :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Conc. sér. de digoxine en nmol/L}) \times 0,781 \times (\text{poids en kg})}{100}$$

Tableau 2 : Doses approximatives de DIGIBIND® (en nombre de flacons) calculées d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine (nmol/L) chez l'adulte								
Poids du patient (kg)	Concentration sérique de digoxine (nmol/L)							
	1	2	4	8	12	16	20	25
40	0,5 f	1 f	2 f	3 f	4 f	5 f	7 f	8 f
60	0,5 f	1 f	2 f	4 f	6 f	8 f	10 f	12 f
70	1 f	2 f	3 f	5 f	7 f	9 f	11 f	14 f
80	1 f	2 f	3 f	5 f	8 f	10 f	13 f	16 f
100	1 f	2 f	4 f	7 f	10 f	13 f	16 f	20 f

f = flacons

Le tableau 3 donne les doses approximatives (en mg) de DIGIBIND® calculées pour des **nouveau-nés et de jeunes enfants** d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine. On peut calculer ces doses en multipliant le nombre de flacons obtenu avec la formule 2 par la quantité de DIGIBIND® contenue dans un flacon (38 mg/flacon) (voir la **Formule 3**). Étant donné que les besoins posologiques des nouveau-nés et des jeunes enfants peuvent être de beaucoup inférieurs à ceux des adultes, on recommande d'administrer le contenu d'un flacon de 38 mg reconstitué tel que recommandé avec une seringue à tuberculine. Pour les doses très faibles, on peut diluer le contenu reconstitué d'un flacon avec 34 mL de solution saline isotonique stérile, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Formule 3 : Dose (en mg) = [Dose (en nbre de flacons)] x [38 mg/flacon]

Tableau 3 : Doses approximatives (en mg) de DIGIBIND® calculées d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine (nmol/L) chez les nouveau-nés et les jeunes enfants								
Poids du patient (kg)	Concentration sérique de digoxine (nmol/L)							
	1	2	4	8	12	16	20	25
1	0,3* mg	0,6* mg	1,2* mg	2,5* mg	4 mg	5 mg	6 mg	8 mg
3	1* mg	2* mg	4 mg	8 mg	11 mg	15 mg	18 mg	23 mg
5	1,5* mg	3* mg	6 mg	12 mg	18 mg	24 mg	30 mg	38 mg
10	3* mg	6 mg	12 mg	24 mg	36 mg	48 mg	60 mg	75 mg
20	6 mg	12 mg	24 mg	48 mg	72 mg	95 mg	119 mg	149 mg

* Il peut être souhaitable de diluer le contenu reconstitué du flacon à une concentration de 1 mg/mL.

Calculs basés sur la concentration à l'équilibre de digitoxine : On peut se servir de la formule ci-dessous pour calculer de façon approximative la dose de DIGIBIND® à administrer dans les cas d'intoxication à la digitoxine.

Formule 4 :

Calcul à partir de la concentration sérique de digitoxine en ng/mL :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Conc. sér. de digitoxine en ng/mL}) \times (\text{poids en kg})}{1\ 000}$$

Calcul à partir de la concentration sérique de digitoxine en nmol/L (unités S.I.) :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Conc. sér. de digitoxine en nmol/L}) \times 0,765 \times (\text{poids en kg})}{1\ 000}$$

Si la dose calculée d'après la quantité de digoxine ou de digitoxine ingérée diffère substantiellement de celle calculée à partir de la concentration sérique, il peut être préférable d'administrer la dose la plus élevée.

Administration

DIGIBIND® est administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes. On recommande d'en effectuer la perfusion à travers un filtre membranaire de 0,22 micron de porosité, de façon à éviter l'administration de particules non dissoutes. On peut recourir à l'injection en bolus si un arrêt cardiaque est imminent (voir la section Surdosage).

SURDOSAGE

Non disponible.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est une poudre lyophilisée et stérile de fragments Fab (fragments fixant l'antigène) d'anticorps anti-digoxine de mouton. DIGIBIND[®] lie les molécules de digoxine, les empêchant ainsi de se lier à leurs récepteurs cellulaires; le complexe Fab-digoxine formé s'accumule dans le sang, puis est excrété par les reins. DIGIBIND[®] favorise donc la dissociation de la digoxine de ses récepteurs, perturbe l'équilibre et, par conséquent, en renverse les effets.

La digoxine a une affinité plus grande pour DIGIBIND[®] [10^9 - 10^{11} (mol/L)⁻¹] que pour l'ATPase (Na⁺-K⁺ dépendante), présumé récepteur responsable des effets toxiques de la digoxine.

L'affinité de DIGIBIND[®] pour la digitoxine est environ dix fois moindre que son affinité pour la digoxine [10^8 - 10^9 (mol/L)⁻¹].

Pharmacocinétique

Chez le babouin, après une injection intraveineuse de DIGIBIND[®], les fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] sont excrétés dans l'urine; leur demi-vie biologique est d'environ 9 à 13 heures. Chez l'être humain ayant une fonction rénale normale, la demi-vie se situe entre 15 et 20 heures. Les études effectuées chez l'animal ont révélé que ces fragments d'anticorps sont largement distribués dans le compartiment extracellulaire, contrairement à l'anticorps entier dont le volume de distribution ne correspond qu'à environ deux fois le volume plasmatique. En règle générale, l'administration de DIGIBIND[®] favorise l'amélioration des signes et symptômes d'une intoxication digitale en une demi-heure ou moins.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Réfrigérer à une température de 2° à 8 °C. Les flacons de produit non reconstitué peuvent être entreposés à une température maximale de 30 °C pendant un total de 30 jours.

Reconstitution

Le contenu de chaque flacon doit être dissous avec 4 mL d'eau stérile pour injection. On mélange doucement le produit jusqu'à obtention d'une solution transparente et incolore, approximativement iso-osmotique, d'une concentration protéinique de 9,5 mg/mL. La solution reconstituée doit être administrée sans délai. Si le produit n'est pas administré dans l'immédiat, on peut le conserver au réfrigérateur, entre 2° et 8 °C, pendant un maximum de quatre heures. On peut diluer la solution reconstituée avec une solution saline isotonique stérile jusqu'à obtention du volume désiré. Quand la solution ou le contenant le permet, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de matières particulières ou une coloration anormale avant que le produit soit administré.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

DIGIBIND[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est offert sous forme de poudre lyophilisée et stérile dans des boîtes contenant chacune un flacon de 38 mg de fragments Fab lyophilisés et purifiés d'anticorps spécifiques de la digoxine.

Composition

Un flacon contient 38 mg de fragments Fab spécifiques de la digoxine, 75 mg de sorbitol à titre de stabilisant, et 28 mg de chlorure de sodium. Aucun agent de conservation n'est ajouté. Le contenu d'un flacon lie environ 0,5 mg de digoxine (ou de digitoxine).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)]

Poids moléculaire : environ 46 200

ESSAIS CLINIQUES

Non disponibles

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Non disponible

MICROBIOLOGIE

Non disponible

TOXICOLOGIE

Non disponible

RÉFÉRENCES

1. Aronson JK. Clinical Pharmacokinetics of digoxin 1980. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5(2):137-149.
2. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Xiaochun W, Reyner EL, Zegarac EA, *et al.* Atorvastatin Coadministration May Increase Digoxin Concentrations by Inhibition of Intestinal P-Glycoprotein-Mediated Secretion. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(1):91-98.
3. Brown DD, Juhl RP. Altered bioavailability of digoxin produced by gastrointestinal medications. *Clinical Research* 1979; 27(4):610A.
4. Brown DD, Juhl RP, Warner SL. Decreased bioavailability of digoxin produced by dietary fibre and cholestyramine. *American Journal of Cardiology* 1977; 39(2):297.
5. Cavet ME, West M, Simmons NL. Transport and epithelial secretion of the cardiac glycoside, digoxin, by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Br J Pharmacol.* 1996; 118(6):1389-1396.
6. Dockens RC, Greene DS, Barbhuiya RH. Assessment of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions between Nefazodone and Digoxin in Healthy Male Volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(2):160-167.
7. Dorian P, Cardella C, Strauss M, David T, East S, Ogilvie R. Cyclosporine nephrotoxicity and cyclosporine-digoxin interaction prior to heart transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19(1 Pt 2):1825-1827.
8. Dorian P, Strauss M, Cardella C, David T, East S, Ogilvie R. Digoxin-cyclosporine interaction: severe digitalis toxicity after cyclosporine treatment. *Clin Invest Med.* 1988; 11(2):108-112.
9. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-Glycoprotein-Mediated Drug Transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999; 99(4):552-557.
10. Fromm, MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 Suppl 2:6-9.
11. Gibb I, Adams PC, Parnham AJ, Jennings K. Plasma digoxin: Assay anomalies in Fab-treated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(4):445-447.

12. Greenblatt DJ, Duhme DW, Koch-Weser J, Smith TW. Bioavailability of digoxin tablets and elixir in the fasting and postprandial states. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16(3):444-448.
13. Kasper H, Zilly W, Fassl H, Fehle F. The effect of dietary fibre on postprandial serum digoxin concentration in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(12):2436-2438.
14. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(1):53-81.
15. Robieux I, Dorian P, Klein J, Chung D, Zborowska-Sluis D, Ogilvie R, *et al.* The Effects of Cardiac Transplantation and Cyclosporine Therapy on Digoxin Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(4):338-343.
16. Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic interactions with digoxin. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15(4):227-244.
17. Smith TW. Digitalis Toxicity: Epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. *Am J Med* 1975; 58(4):470-476.
18. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, Fozzard H, Marcus FI, Bremner WF, *et al.* Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: Experience in 26 cases. *N Engl J Med* 1982; 307(22):1357-1362.
19. Smith TW, Haber E. Digitalis (third of four parts). *New Eng J Med* 1973; 289(20):1063-1072.
20. Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler VP. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med* 1976; 294(15):797-800.
21. Smith TW, Lloyd BL, Spicer N, Haber E. Immunogenicity and kinetics of distribution and elimination of sheep digoxin-specific IgG and Fab fragments in the rabbit and baboon. *Clin Exp Immunol* 1979; 36(3):384-396.
22. Spiegel A, Marchlinski FE. Time course for reversal of digoxin toxicity with digoxin-specific antibody fragments. *Am Heart J* 1985; 109(6):1397-1399.
23. Sun J, He ZG, Cheng G, Wang SJ, Hao XH, Zou MJ. Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med Sci Monit.* 2004; 10(1):RA5-14.
24. Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(5 Suppl A):118A-123A.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}DIGIBIND®

Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)]

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de DIGIBIND® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DIGIBIND®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est employé pour le traitement d'une intoxication par la digoxine pouvant mettre la vie en danger. Ce produit s'est également révélé efficace dans les cas d'intoxication par la digitoxine potentiellement mortelle.

Les effets de ce médicament :

DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est une poudre lyophilisée et stérile de fragments Fab (fragments fixant l'antigène) d'anticorps anti-digoxine de mouton. DIGIBIND® lie les molécules de digoxine, les empêchant ainsi de se lier à leurs sites d'action au niveau des cellules.

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

Vous ne devez pas utiliser DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], si :

- vous êtes hypersensible à l'un des ingrédients de la préparation;
- vous êtes allergique à la papaïne, à la chymopapaïne ou à d'autres extraits de papaye;
- vous avez déjà reçu des anticorps ou des fragments Fab de mouton.

L'ingrédient médicamenteux est :

DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], contient 38 mg de fragments Fab spécifiques de la digoxine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont : DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], contient 75 mg de sorbitol à titre de stabilisant et 28 mg de chlorure de sodium. Aucun agent de conservation n'est ajouté.

La présentation :

DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], est offert sous forme de poudre lyophilisée et stérile dans des boîtes contenant chacune un flacon de 38 mg de fragments Fab lyophilisés et purifiés d'anticorps spécifiques de la digoxine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)] si :

- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues associées à l'emploi de DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)].

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], varie selon la quantité de digoxine (ou de digitoxine) à neutraliser. La dose moyenne administrée dans le cadre des essais cliniques était de dix flacons.

Posologie dans les cas d'ingestion aiguë d'une quantité indéterminée :

Une dose de 20 flacons (760 mg) de DIGIBIND® est suffisante pour traiter la plupart des cas d'ingestion potentiellement mortelle chez les adultes et les enfants. Cependant, chez les enfants, il est important d'assurer une surveillance afin d'éviter une surcharge volumique (accumulation de liquide dans l'organisme causant des battements rapides du cœur, l'essoufflement et l'enflure des mains et des pieds). Dans ce cas, le médecin peut envisager d'administrer le contenu des dix premiers flacons, d'observer la réaction du patient, et de poursuivre le traitement avec les dix autres flacons, au besoin.

Posologie dans les cas d'intoxication pendant un traitement prolongé : Chez les adultes, une dose de six flacons (228 mg) permet habituellement de corriger la plupart des cas d'intoxication. On peut administrer cette dose aux patients en état de détresse aiguë ou aux patients chez qui on ignore la concentration de digoxine ou de digitoxine dans le sang. Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants (≤ 20 kg), un seul flacon suffit généralement.

Les méthodes permettant de calculer la dose de DIGIBIND® à administrer pour neutraliser une quantité connue ou estimée de digoxine ou de digitoxine présente dans l'organisme figurent dans la Partie I de la monographie, dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

On a signalé de rares cas de réactions allergiques à DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)]. Les patients ayant des antécédents d'allergie, plus particulièrement aux antibiotiques, semblent exposés à un risque plus élevé.

À quelques occasions :

- un débit cardiaque affaibli (faible volume de sang pompé par le cœur) et
 - une insuffisance cardiaque congestive
- ont pu être exacerbés par la suppression des effets inotropes (force des contractions musculaires) des digitaliques.

De faibles concentrations plasmatiques de potassium peuvent résulter de la réactivation de l'ATPase (sodium-potassium) (l'ATPase est un complexe de protéines responsable de transformer l'énergie potentielle en ATP, la molécule dont se sert l'organisme comme carburant). La suppression des effets des digitaliques au nœud auriculo-ventriculaire peut se traduire par une augmentation du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire (battements irréguliers du cœur).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

On doit savoir que le traitement par DIGIBIND®, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine [Fab (ovins)], peut provoquer des réactions anaphylactiques (réaction allergique sévère pouvant mettre la vie en danger) ou d'hypersensibilité ou encore de la fièvre. Si vous présentez une réaction allergique sévère, la perfusion du médicament doit être arrêtée et le traitement approprié amorcé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Réfrigérer à une température de 2° à 8 °C. Les flacons de produit non reconstitué peuvent être entreposés à une température maximale de 30 °C pendant un total de 30 jours.

La solution reconstituée doit être administrée sans délai. Si le produit n'est pas administré dans l'immédiat, on peut le conserver au réfrigérateur, entre 2° et 8 °C, pendant un maximum de quatre heures.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise de son programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789
 en ligne : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par courrier :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Bureau de l'information sur l'innocuité
 et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, :

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 25 mai 2009

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®DIGIBIND est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.