

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **DigiFab**^{MD}

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

Poudre lyophilisée et stérile à raison de 40 mg/flacon

Anticorps spécifique de la digoxine

BTG International Inc.
300 Four Falls Corporate Center
300 Conshohocken State Road, Suite 300
West Conshohocken, PA 19428

Date d'approbation:
Juillet 16, 2018

www.btgplc.com

No. de contrôle de la présentation : 212414

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE	22
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	24

Pr DIGIFAB^{MD}
Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins)

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 40 mg de fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins)	Mannitol et acétate de sodium

DESCRIPTION

DigiFab^{MD}, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins), est une préparation lyophilisée, purifiée et stérile de fragments d'immunoglobuline Fab (monovalent) antidigoxine d'origine ovine. Ces fragments sont obtenus à partir du sang de moutons sains ayant reçu des injections de *DDMA* (digoxine-dicarboxyméthoxylamine), un analogue de la digoxine contenant la portion fonctionnellement essentielle d'un anneau cyclopentanoperhydrophénanthrène-lactone, conjugué à l'hémocyanine de patelle (*KLH – keyhole limpet hemocyanin*). Le produit final est préparé en isolant le fragment d'immunoglobuline du sérum ovin, par clivage par de la papaïne et isolation des fragments Fab spécifiques de la digoxine par chromatographie d'affinité. Ces fragments d'anticorps ont un poids moléculaire d'environ 46 000 Da.

Chaque flacon de DigiFab^{MD}, qui lie environ 0,5 mg de digoxine, contient 40 mg de fragments Fab spécifiques de la digoxine, (environ) 75 mg de mannitol USP et (environ) 2 mg d'acétate de sodium USP comme agent tampon. Le produit ne contient aucun agent de conservation et doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec 4 mL d'eau stérile pour préparations injectables USP.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DigiFab^{MD} est indiqué pour le traitement d'une intoxication ou d'un surdosage par la digoxine menaçant ou pouvant menacer le pronostic vital d'un patient. Bien que ce produit ait été conçu

expressément pour traiter des cas de surdosage par la digoxine, un produit très similaire à DigiFab^{MD} (Digibind^{MD}, fabriqué par GlaxoSmithKline) s'est également révélé efficace dans les cas potentiellement mortels de surdosage par la digitoxine (1). Comme l'expérience avec le produit est limitée chez l'être humain et qu'on ignore les conséquences que pourraient avoir son administration répétée, DigiFab^{MD} n'est pas indiqué dans le traitement d'intoxications digitaliques moins graves.

DigiFab^{MD} peut être utilisé dans les situations cliniques suivantes:

- Ingestion accidentelle ou dans un but suicidaire de doses fatales de digoxine, y compris l'ingestion de doses supérieures à 10 mg de digoxine par un adulte préalablement en bonne santé, l'ingestion de 4 mg de digoxine (ou plus de 0,1 mg/kg) par un enfant préalablement en bonne santé, ou encore l'ingestion d'une dose entraînant une concentration sérique à l'équilibre supérieure à 10 ng/mL ;
- Ingestions chroniques entraînant des concentrations sériques à l'équilibre supérieures à 6 ng/mL chez l'adulte ou 4 ng/mL chez l'enfant ; et
- Manifestations d'intoxication par surdose de digoxine menaçant le pronostic vital, y compris les arythmies ventriculaires sévères (telles qu'une tachycardie ou une fibrillation ventriculaires), une bradycardie progressive, ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré qui ne répond pas à l'atropine, kaliémie supérieure à 5,5 mEq/L chez l'adulte et 6 mEq/L chez l'enfant et des signes et symptômes d'intoxication digitalique rapidement évolutifs.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a aucune contre-indication connue à l'emploi de DigiFab^{MD}.

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, particulièrement si les signes et symptômes d'intoxication digitalique ne sont pas diminués par l'administration de DigiFab^{MD}.

On doit savoir que l'administration chez l'humain de protéines animales hétérologues peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité, des réactions allergiques retardées ou encore de la fièvre, en réponse aux complexes immuns formés par les anticorps animaux (2). 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. Le produit étant monovalent, il est également moins susceptible de former des complexes immuns étendus avec l'antigène. Bien qu'il n'y ait eu aucune réaction

anaphylactique sévère au cours des études cliniques sur DigiFab^{MD}, la possibilité d'une réaction de ce type doit être envisagée. Tous les patients doivent être informés de la possibilité de réaction anaphylactique et doivent être suivis étroitement lors d'un traitement par DigiFab^{MD} afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction allergique aiguë (ex. urticaire, prurit, érythème, angioedème, bronchospasme avec une respiration sifflante ou toux, stridor, œdème laryngé, hypotension, tachycardie) et bénéficier d'un traitement d'urgence approprié (ex. oxygénothérapie, administration de diphenhydramine, de corticostéroïdes, expansion volémique ou prise en charge des voies respiratoires). En cas de réaction anaphylactoïde, on doit interrompre immédiatement la perfusion de DigiFab^{MD} et instaurer un traitement approprié. En cas d'intoxication digitalique, on doit soupeser les avantages de l'administration d'adrénaline en regard des risques qu'elle comporte. Les patients présentant une allergie connue aux protéines de moutons, ainsi que les sujets ayant déjà reçus des anticorps ovins intacts ou des Fab d'origine ovine, sont particulièrement exposés à un risque de réaction anaphylactique.

On utilise la papaïne pour cliver la molécule d'anticorps en fragments Fab et Fc; de ce fait, DigiFab^{MD} 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 ou à la bromélaïne (enzyme de l'ananas) peuvent également être exposés à de plus grands risques de réactions allergiques à DigiFab^{MD}. Par ailleurs, la littérature indique que certains allergènes (acariens et latex) partagent des structures antigéniques avec la papaïne, ce qui pourrait induire, chez certains patients allergiques aux acariens ou au latex, une allergie croisée à la papaïne (3;4). DigiFab^{MD} ne doit donc pas être administré aux patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité à la papaye ou à la papaïne, à moins que les bénéfices soient supérieurs aux risques et qu'un traitement approprié des réactions anaphylactiques soit immédiatement disponible.

Des tests cutanés se sont avérés inutiles pour prédire une réponse allergique à Digibind^{MD}(5). Pour cette raison, et parce que les tests allergologiques peuvent retarder la mise en œuvre d'un traitement urgent, aucun test cutané n'a été réalisé au cours des études cliniques sur DigiFab^{MD} et ils ne sont pas suggérés avant l'administration du produit.

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 (en particulier l'hyperkaliémie), les déséquilibres acido-basiques, l'hypoxie, et le traitement d'arythmies cardiaques.

Carcinogénèse, mutagénèse et altération de la fertilité :

Aucune étude évaluant le pouvoir cancérogène de DigiFab^{MD} et son effet sur la reproduction n'a été menée chez l'animal.

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. 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 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Rénal).

Dépendance et Tolérance

Étant donné que DigiFab^{MD} est administré en urgence et en dose unique au sein d'un établissement de soins de santé, on ne s'attend pas à une dépendance ou à une tolérance physique ou psychologique.

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 DigiFab^{MD} 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 DigiFab^{MD} (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Immunité, sensibilité et résistance

Un traitement préalable par des fragments d'anticorps Fab spécifiques de la digoxine comporte un risque théorique de sensibilisation aux protéines sériques d'origine ovine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Généralités) et une possible diminution de l'efficacité du médicament en raison de la présence d'anticorps humains dirigés contre les anticorps Fab d'origine ovine. Toutefois, il n'y a eu à ce jour aucun rapport clinique faisant état d'une diminution de la liaison aux anticorps Fab spécifiques de la digoxine ou une neutralisation de la réponse à leur administration du fait de la présence d'anticorps humains dirigés contre les anticorps antidigoxines d'origine ovine. Certains patients recevant Digibind^{MD} ont développé des anticorps dirigés contre les fragments d'anticorps Fab d'origine ovine.

Rénal

La demi-vie d'élimination de DigiFab^{MD} chez l'insuffisant rénal n'a pas été clairement établie. Toutefois, des patients présentant une insuffisance rénale ont été traités avec succès avec Digibind^{MD}(6;7). 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. Un cas de récurrence de bloc auriculo-ventriculaire secondaire à une intoxication à la digoxine a été rapporté chez un patient fonctionnellement anéphrique 10 jours après un rétablissement initial obtenu par l'administration de Digibind^{MD}(7). Cet événement clinique a persisté pendant plus d'une semaine. 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 patients atteints d'insuffisance rénale et sous traitement par DigiFab^{MD} doivent cependant faire l'objet d'un suivi prolongé qui permettra de déceler toute nouvelle manifestation d'intoxication. C'est pourquoi, il peut être approprié de surveiller les taux de digoxine libre (non liée) après l'administration chez les insuffisants rénaux afin de déterminer la possibilité de nouvelle manifestation d'intoxication (8).

Peau

L'utilisation de DigiFab^{MD} peut provoquer des réactions allergiques aiguës ou retardées pouvant se manifester sous la forme de prurit ou d'urticaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Généralités). De plus, une phlébite pourrait survenir pendant la perfusion. Un cas a été rapporté lors des études cliniques (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes

DigiFab^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal de ses effets sur la reproduction. On ignore également si l'administration de DigiFab^{MD} peut entraîner une malformation fœtale chez la femme enceinte ou affecter le potentiel reproductif. DigiFab^{MD} ne doit donc être administré chez la femme enceinte qu'en cas de besoin clairement avéré. Il existe des données très limitées sur l'utilisation chez la femme enceinte d'un autre produit à base de fragments Fab d'origine ovine, le CroFab, un antivenin de crotalidés. La littérature médicale fait état de deux cas de femmes enceintes ayant reçu CroFab sans que cette administration n'ait eu d'effet délétère sur la mère ou le fœtus en développement (9;10).

Femmes qui allaitent

On ignore si DigiFab^{MD} est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre DigiFab^{MD} pendant l'allaitement.

Pédiatrie

Aucune étude pédiatrique spécifique n'a été menée, ni aucun patient pédiatrique n'a participé à une étude clinique sur DigiFab^{MD}. Un médicament similaire à base de fragments d'anticorps Fab spécifique de la digoxine d'origine ovine, Digibind^{MD} a été administré avec succès à des nourrissons (11). Comme avec tous les médicaments, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices attendus par rapport aux risques possibles avant d'utiliser DigiFab^{MD} chez le nourrisson et l'enfant.

Gériatrie

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les sujets âgés. Au cours d'une étude clinique, l'âge moyen de 15 patients ayant reçu DigiFab^{MD} pour une intoxication digitale était de 64 ans; plus de la moitié de la population à l'étude (8 patients sur 15) ayant 65 ans et plus. Le participant le plus âgé avait 86 ans. Il n'existe aucune donnée probante suggérant que l'efficacité de DigiFab^{MD} pourrait être affectée par l'âge avancé seulement. Toutefois, les patients âgés sont

plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale et doivent donc être suivis plus étroitement afin de déceler une nouvelle intoxication (voir la section MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Rénal)

Surveillance et épreuves de laboratoire

DigiFab^{MD} entrave le dosage immunologique des dérivés digitaliques de la même manière que Digibind^{MD} (12;13). 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. Ceci peut prendre plusieurs jours, voire une semaine et plus chez les patients présentant une importante altération de la fonction rénale. Par conséquent, la concentration sérique de digoxine doit être mesurée si possible avant l'administration de DigiFab^{MD}. Cette mesure permet d'établir le taux sérique de digoxine au moment du diagnostic d'intoxication digitalique. Il faut compter au moins 6 à 8 heures pour que l'équilibre soit établi entre le sérum et les tissus, l'absorption de la dernière dose pouvant se faire à partir des intestins. 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 de digoxine. Durant et après l'administration de DigiFab^{MD}, 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 DigiFab^{MD}, mais la digoxine sera presque entièrement fixée aux fragments Fab, ce qui l'empêchera de réagir avec son récepteur dans l'organisme.

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 DigiFab^{MD}, le potassium revient dans les cellules, d'où une diminution de la kaliémie. Une hypokaliémie peut alors se développer rapidement. On doit donc évaluer la kaliémie à intervalles fréquents, surtout durant les premières heures qui suivent l'administration de DigiFab^{MD}, et le cas échéant, administrer avec prudence une supplémentation en potassium.

Capacité à réaliser des tâches nécessitant des habiletés de jugement, des habiletés motrices ou cognitives

L'utilisation de DigiFab^{MD} n'a pas entraîné d'altération des fonctions visuelles ou cognitives.

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation générale des effets indésirables

Sur la base de l'expérience avec Digibind^{MD}, les effets indésirables suivants pourraient se produire au cours d'un traitement par DigiFab^{MD}:

- Exacerbation de la diminution du débit cardiaque et de l'insuffisance cardiaque congestive 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).
- Suppression des effets des digitaliques au nœud auriculo-ventriculaire pouvant se traduire par une augmentation du rythme ventriculaire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire.
- Rares réactions allergiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; généralités). Les patients ayant des antécédents d'allergie, plus particulièrement aux antibiotiques, semblent exposés à un risque plus élevé (5).

Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, le nombre d'effets indésirables observés lors d'études cliniques peut ne pas refléter celui observé dans la pratique et ne doit pas être comparé à celui observé lors d'études cliniques menées sur des médicaments similaires. Les informations liées aux effets indésirables provenant d'études cliniques sont utiles pour identifier les types d'effets indésirables pouvant se produire dans la pratique et pour en estimer le risque de survenue.

Deux études cliniques ont été menées avec DigiFab^{MD}. Un total de 23 sujets a reçu des doses de DigiFab^{MD} allant de 1 flacon (40 mg) à 20 flacons (800 mg). Au cours d'une étude, on a dénombré un total de 17 effets secondaires chez 6 patients intoxiqués sur 15. La plupart de ces effets indésirables étaient légers à modérés et ont tous été considéré comme « improbablement liés » à DigiFab^{MD}. Un patient a présenté trois événements jugés « sévères » : œdème pulmonaire, épanchement pleural bilatéral et insuffisance rénale. Après étude du cas, il a été déterminé que ces événements étaient probablement liés à une suppression du soutien inotrope des digitaliques en plus de l'état médical sous-jacent du patient. Lors d'une deuxième étude incluant 8 volontaires sains ayant reçu 76 mg of DigiFab^{MD} 2 heures après une dose de 1 mg de digoxine, seuls 2 sujets ont eu un effet indésirable jugé imputable au traitement par DigiFab^{MD}. Ces événements indésirables étaient 1 épisode de phlébite sur la veine perfusée et 1 épisode modéré d'hypotension orthostatique, qui est devenu léger avant de disparaître.

Un résumé des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques TAb007-01 (n=15) et TAb007-02 (n=8) est présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Effets indésirables au cours des études cliniques

Classe par systèmes et organes	Fréquence^a	Pourcentage	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	8.7% 4.3%	Hypokaliémie Hyperkaliémie
Troubles du système nerveux	Fréquent	4.3%	Maux de tête État confusionnel
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	4.3%	Nausée Vomissement Diarrhée Constipation Distension abdominale Douleur abdominal
Troubles cardiaques	Fréquent	8.7% 4.3%	Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire Douleur thoracique
Troubles vasculaires	Fréquent	8.7% 4.3%	Hypotension orthostatique Hypotension
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs	Fréquent	8.7 %	Syndrome grippal
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	4.3%	Insuffisance rénale
Troubles généraux et affections liées au site d'administration	Fréquent	4.3%	Fatigue Phlébite au site d'infusion

^a Les effets indésirables sont présentés par système de classes d'organes selon un ordre décroissant de leur fréquence. Les fréquences des patients qui éprouvent un effet indésirable sont définies comme suit :

Très fréquent = >10%.

Fréquent = 1 to 10%

Peu fréquent = 0.1 to 1%

Rare = 0.01 to 0.1%

Très rare = 0.001 to 0.01%

Effets indésirables après commercialisation

Depuis 2001, il y a eu un rapport d'arythmie, un de bradycardie et un de palpitations, ainsi qu'un rapport d'hyperkaliémie, un d'augmentation de la créatinine, un de diminution de la densité osseuse, et un d'augmentation de l'urémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament, médicament-aliment et médicament-plante

Aucune interaction avec des médicaments, des aliments ou des plantes n'a été établie avec DigiFab^{MD}.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

DigiFab^{MD} entrave le dosage immunologique des dérivés digitaliques de la même manière que Digibind^{MD} (12;13). 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 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Surveillance et épreuves de laboratoire).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose de DigiFab^{MD} varie selon la quantité de digoxine (ou de digitoxine) à neutraliser. La dose moyenne administrée dans le cadre des essais cliniques était de 4 flacons.

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie dans les cas d'ingestion aiguë d'une quantité indéterminée de digoxine ou de digitoxine :

Une dose de 20 flacons peut être administrée pour traiter les cas d'intoxication potentiellement mortelle en l'absence d'information sur la concentration sérique de digoxine ou d'estimation de la quantité de digoxine ingérée. Cette dose devrait être appropriée pour traiter la plupart des cas de surdose potentiellement mortelle chez l'adulte et l'enfant. Cependant, chez les jeunes enfants, il est important d'assurer une surveillance afin d'éviter une surcharge volumique. En règle générale, une dose plus importante de DigiFab^{MD} entraîne un effet plus rapide, mais peut accroître le risque d'épisode fébrile. 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 et une poursuite de la surveillance, au besoin. L'absence de réponse au traitement par DigiFab^{MD} doit avertir le médecin de la possibilité que le problème clinique ne soit pas causé par une intoxication digitalique.

Posologie dans les cas d'intoxication pendant un traitement prolongé :

Chez les patients adultes en état de détresse aiguë ou chez qui on ignore la concentration sérique de digoxine ou de digitoxine, une dose de six flacons (240 mg) devrait être appropriée pour corriger la plupart des cas d'intoxication. Un seul flacon devrait être suffisant pour traiter les nourrissons et les jeunes enfants (≤ 20 kg) présentant des signes d'intoxication pendant un traitement prolongé par digoxine.

Calcul de la posologie

Vous trouverez ci-dessous les méthodes de calcul utilisées pour déterminer la dose de DigiFab^{MD} à administrer, compte tenu de la quantité connue ou estimée de digoxine ou de digitoxine dans l'organisme. Pour déterminer la dose de DigiFab^{MD}, on doit respecter les directives suivantes :

- Une mauvaise estimation de la quantité de digitaliques ingérée ou absorbée peut résulter de concentrations sériques de digitaliques non parvenues à l'état d'équilibre ou d'un dosage inexact de la digoxine. 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 des concentrations supérieures à 5 ng/mL, il est nécessaire de diluer l'échantillon.
- Pour connaître la quantité de digoxine contenue dans l'organisme en milligrammes d'après la concentration sérique, utiliser un volume de distribution à l'équilibre d'environ 5 L/kg pour la digoxine. Le volume de distribution constitue une moyenne et peut varier d'un individu à l'autre. Chez de nombreux patients, il faut administrer des doses plus élevées pour neutraliser complètement l'intoxication. La dose calculée doit généralement être arrondie au flacon suivant près.
- Si, après plusieurs heures, l'intoxication n'est pas adéquatement corrigée, ou si elle semble réapparaître, il peut être nécessaire de reprendre l'administration de DigiFab^{MD} à une dose jugée cliniquement acceptable. S'il est nécessaire de réadministrer DigiFab^{MD} suite à une réapparition de l'intoxication ou suite à un nouvel épisode d'intoxication se produisant peu de temps après le premier épisode, il convient d'envisager le dosage des concentrations sériques de digoxine libre (non liée) étant donné que les fragments Fab peuvent être encore présents dans l'organisme.
- Si le traitement par DigiFab^{MD} 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 DigiFab^{MD}, le diagnostic d'intoxication digitalique peut être remis en question.

Dans les cas d'ingestion d'une quantité déterminée :

Chaque flacon de DigiFab^{MD} contient 40 mg de Fab purifiés anti-digoxine, pouvant fixer environ 0,5 mg de digoxine. On peut donc calculer le nombre total de flacons requis en divisant la charge corporelle totale en milligrammes (mg) de digoxine par 0,5 mg/flacon (voir la Formule 1). Dans les cas d'intoxication dus à une ingestion aiguë, la charge corporelle totale équivaut approximativement à la quantité ingérée de gélules de digoxine ou de digitoxine. En cas d'ingestion de comprimés de digoxine, la charge corporelle totale équivaut approximativement au produit de la quantité de digoxine ingérée (en mg) par 0,80, qui représente la biodisponibilité des comprimés.

Le tableau 2 donne une estimation du nombre de flacons nécessaires chez l'adulte et l'enfant ayant ingéré une dose massive unique de digoxine chez qui le nombre approximatif de comprimés ou de gélules, et leur concentration sont connus. Les doses de DigiFab^{MD} (en nombre de flacons) figurant au tableau 2 peuvent être calculées au moyen de la formule suivante :

Formule 1 :

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{\text{charge corporelle totale de digoxine en mg}}{0,5 \text{ mg de digoxine liée/flacon}}$$

Tableau 2. Dose approximative de DigiFab^{MD} nécessaire pour renverser les effets d'une surdose massive unique de digoxine

Nombre de comprimés ou de gélules de digoxine ingérés ^a	Dose de DigiFab ^{MD}
	Nombre de flacons
25	10
50	20
75	30
100	40
150	60
200	80

^a comprimés à 0,25 mg, avec biodisponibilité de 80 % ou gélules de 0,2 mg, avec biodisponibilité de 100 %

Si, après plusieurs heures, l'intoxication n'est pas adéquatement corrigée, ou si elle semble réapparaître, il peut être nécessaire de reprendre l'administration de DigiFab^{MD} à une dose jugée cliniquement acceptable.

Calculs fondés sur la concentration sérique de digoxine à l'équilibre :

Le tableau 3 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 DigiFab^{MD} (en nombre de flacons) figurant au tableau 3 peuvent être estimées au moyen de la formule suivante :

Formule 2 (voir Tableau 3) :**Calcul à partir de la concentration sérique de digoxine en ng/mL :**

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Concentration sérique de digoxine en ng/mL}) (\text{poids en kg})}{100}$$

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

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

Le tableau 4 donne les doses approximatives (en mg) de DigiFab^{MD} calculées pour des nourrissons et de jeunes enfants d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine. La

dose de DigiFab^{MD} présentée au Tableau 4 peut être estimée en multipliant la dose (en nombre de flacons) obtenue avec la formule 2 par la quantité de DigiFab^{MD} contenue dans un flacon (40 mg/flacon) (voir Formule 3). Étant donné que les besoins posologiques des nourrissons et des jeunes enfants peuvent être de beaucoup inférieurs à ceux des adultes, on recommande d'administrer le contenu d'un flacon de 40 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 36 mL de solution saline isotonique stérile, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Tableau 3. Doses approximatives de DigiFab^{MD} (en nbre de flacons) calculées d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine chez l'adulte

Poids du patient (kg)	Concentration sérique de digoxine (ng/mL)						
	1	2	4	8	12	16	20
40	0,5v	1v	2v	3v	5v	7v	8v
60	0,5v	1v	3v	5v	7v	10v	12v
70	1v	2v	3v	6v	9v	11v	14v
80	1v	2v	3v	7v	10v	13v	16v
100	1v	2v	4v	8v	12v	16v	20v

f = flacons

Formule 3 (voir Tableau 4) :

$$\text{Dose (en mg)} = (\text{Dose en nbre de flacons}) (40 \text{ mg/flacon})$$

Tableau 4. Doses approximatives de DigiFab^{MD} (en mg) calculées d'après la concentration sérique à l'équilibre de digoxine chez le nourrisson et le jeune enfant

Poids du patient (kg)	Concentration sérique de digoxine (ng/mL)						
	1	2	4	8	12	16	20
1	0,4 mg ^a	1 mg ^a	1,5 mg ^a	3 mg ^a	5 mg	6,5 mg	8 mg
3	1 mg ^a	2,5mg ^a	5 mg	10 mg	14 mg	19 mg	24 mg
5	2 mg ^a	4 mg	8 mg	16 mg	24 mg	32 mg	40 mg
10	4 mg	8 mg	16 mg	32 mg	48 mg	64 mg	80 mg
20	8 mg	16 mg	32 mg	64 mg	96 mg	128 mg	160 mg

^a il peut être souhaitable de diluer le contenu reconstitué du flacon à une concentration de 1 mg/mL

Calculs fondés sur la concentration sérique de digitoxine à l'équilibre :

La dose de DigiFab^{MD} en cas d'intoxication à la digitoxine peut être estimée à l'aide de la formule suivante (dont le dénominateur diffère de celui de la Formule 2 car le volume de distribution de la digitoxine est 10 fois plus faible que celui de la digoxine).

Formule 4 :

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

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Concentration sérique de digitoxine en ng/mL}) (\text{poids en kg})}{1000}$$

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

$$\text{Dose (en nbre de flacons)} = \frac{(\text{Concentration sérique de digitoxine en nmol/L} \times 0,765) (\text{poids en kg})}{1000}$$

Si la dose estimée d'après la quantité ingérée (Formule 1) diffère substantiellement de celle calculée d'après la concentration sérique de digoxine ou de digitoxine (Formules 2 et 4), il peut être préférable d'administrer la dose la plus élevée.

Administration

Reconstitution :

Produits administrés par voie parentérale :

Volume du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
40 mg	4 mL	4 mL	10 mg/mL

Chaque flacon de DigiFab^{MD} doit être reconstitué avec 4 mL d'eau stérile pour préparations injectables USP puis doucement agité afin d'obtenir une solution contenant approximativement 10 mg/mL de protéine Fab antidigoxine. Le produit reconstitué doit être utilisé rapidement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, il peut être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant un maximum de 4 heures. Le produit reconstitué peut être ajouté à un volume approprié de solution pour préparations injectables de chlorure de sodium à 0,9 %.

DigiFab^{MD} est administré lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 30 minutes. Si des réactions liées au débit de perfusion surviennent, la perfusion doit être interrompue puis reprise à un débit plus faible. En cas d'arrêt cardiaque imminent, il convient d'administrer DigiFab^{MD} en bolus. On peut s'attendre à un nombre accru de réactions liées à la perfusion en cas d'injection en bolus.

Étant donné que les nourrissons et les jeunes enfants peuvent nécessiter des doses très faibles, on recommande d'administrer le contenu non dilué d'un flacon de 40 mg reconstitué tel que recommandé avec une seringue à tuberculine. Pour les doses très faibles, on peut diluer le contenu reconstitué avec 36 mL supplémentaires de solution saline isotonique stérile, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

SURDOSAGE

La quantité maximale de DigiFab^{MD} pouvant être administré sans danger sous forme de dose unique ou de doses multiples n'a pas été déterminée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'affinité de DigiFab^{MD} pour la digoxine (comprise entre 10^9 à 10^{10} M⁻¹) est supérieure à celle de la digoxine pour la pompe à sodium, récepteur présumé responsable de ses effets thérapeutiques et toxiques. Lors de l'administration chez un patient intoxiqué, DigiFab^{MD} se lie aux molécules de digoxine, réduisant ainsi les concentrations de digoxine libre en les empêchant de se lier à leurs récepteurs, réduisant ainsi les effets cardiotoxiques. Les complexes Fab-digoxine sont ensuite excrétés par les reins et le système réticulo-endothélial.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de DigiFab^{MD} a été évaluée lors d'une étude randomisée et contrôlée portant sur DigiFab^{MD} et Digibind^{MD} (produit comparateur à base de fragments Fab pour le traitement d'une intoxication digitalique). Un groupe de 16 volontaires sains a reçu une dose de 1 mg de digoxine par voie intraveineuse, suivie d'une dose neutralisante approximativement équimolaire de DigiFab^{MD} (n = 8) ou de Digibind^{MD} (n = 8). Les profils pharmacocinétiques des deux produits étaient similaires (14). Les volumes de distribution, qui étaient similaires (respectivement 0,3 L/kg et 0,4 L/kg pour DigiFab^{MD} et Digibind^{MD}) indiquent une large distribution dans l'espace extracellulaire. Ces résultats confirment les précédents rapports sur la distribution des fragments Fab d'origine ovine, ainsi que les valeurs de demi-vie d'élimination (respectivement 15 heures et 23 heures pour DigiFab^{MD} et Digibind^{MD})(6;11;15-17). La demi-vie d'élimination de 15 à 20 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale semble être jusqu'à 10 fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale, bien que le volume de distribution reste inchangé (17).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Le produit doit être utilisé dans les 4 heures qui suivent la reconstitution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DigiFab^{MD} est offert sous forme de préparation lyophilisée, purifiée et stérile. Chaque flacon contient 40 mg de protéines Fab antidigoxines, ne contient aucun agent de conservation et est à usage unique.

Chaque boîte contient 1 flacon de DigiFab^{MD}.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins)

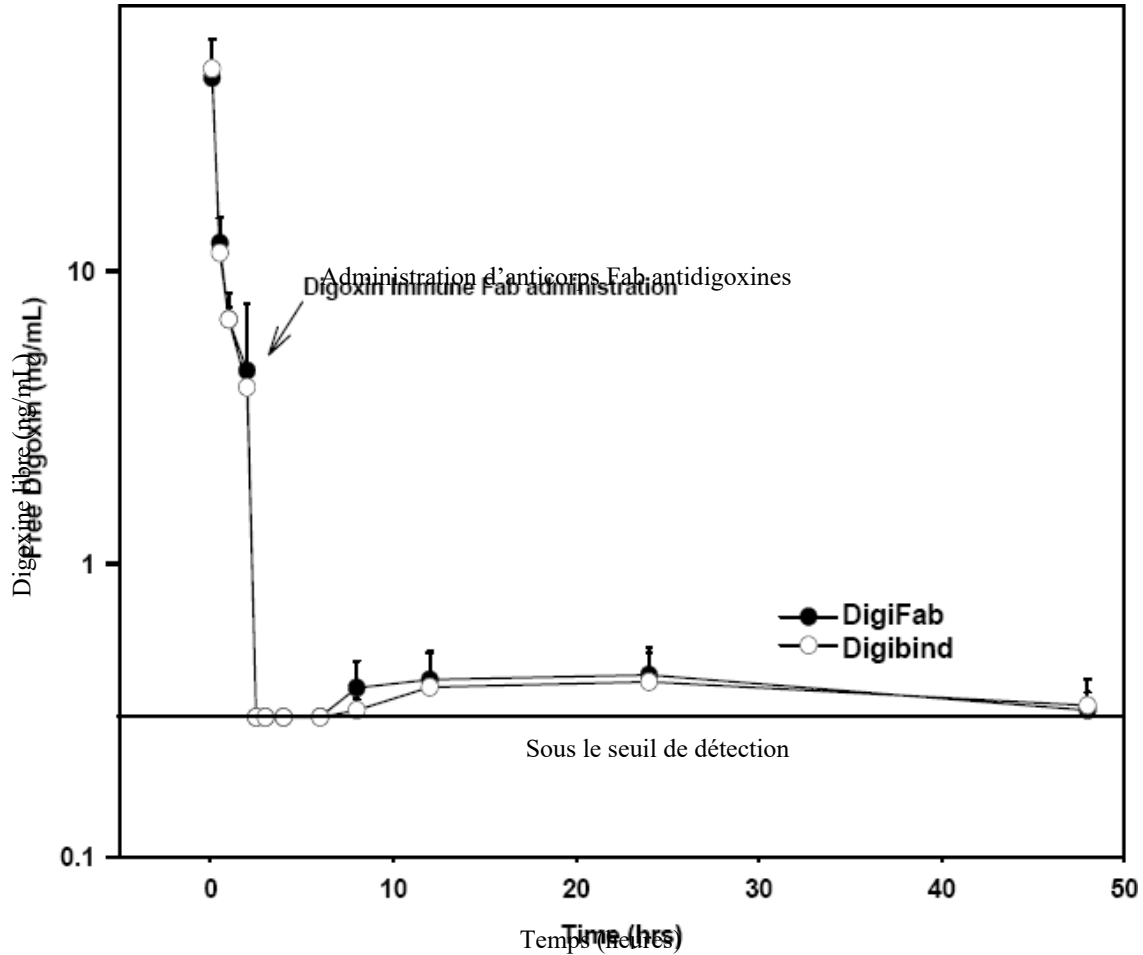
Poids moléculaire : environ 46 000 Da

ESSAIS CLINIQUES

Deux études cliniques ont été menées avec DigiFab^{MD}, fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins): une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique comparant l'administration de DigiFab^{MD} à celle de Digibind^{MD} chez des volontaires sains et une étude multicentrique prospective sur l'efficacité de DigiFab^{MD} chez des patients présentant une intoxication digitalique potentiellement mortelle.

L'objectif de l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique était de comparer DigiFab^{MD} à Digibind^{MD}. Cette étude a été réalisée sur des volontaires sains (voir le Tableau 1 pour les caractéristiques démographiques) ayant reçu une dose de 1 mg de digoxine par voie intraveineuse, suivie 2 heures plus tard, d'une dose neutralisante équimolaire de DigiFab^{MD} ou de Digibind^{MD}. Les paramètres pharmacocinétiques de la digoxine et des fragments Fab ont été déterminés (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Le critère principal d'évaluation était la concentration sérique de digoxine libre (non liée). Les résultats ont démontré que les deux produits diminuaient les concentrations sériques de digoxine libre sous le seuil de détection (0,3 ng/mL) pendant plusieurs heures après l'administration de fragments Fab (Figure 1). L'élimination urinaire cumulative de digoxine était comparable pour les deux produits et a dépassé 40 % de la dose administrée par 24 heures. Ces résultats démontrent que DigiFab^{MD} et Digibind^{MD} possèdent des effets pharmacodynamiques équivalents sur les paramètres digitaliques pertinents pour le traitement d'une intoxication à la digoxine.

Figure 1. Concentration sérique de la digoxine libre dans le temps



L'objectif de l'étude sur des patients était de démontrer une diminution des concentrations sériques de digoxine libre, d'établir l'innocuité, les paramètres pharmacocinétiques et la réponse clinique à l'administration de DigiFab^{MD} chez des patients présentant une intoxication digitalique (voir le Tableau 1 pour les caractéristiques démographiques des patients). Les résultats obtenus ont été comparés aux données historiques de Digibind^{MD}, un autre produit commercialisé à base de fragments Fab antidigoxine d'origine ovine. Quinze patients ont reçu des doses de DigiFab^{MD} déterminées en fonction de leur capacité théorique de liaison à la digoxine et sur la quantité connue de digoxine ingérée ou sur les concentrations sériques de digoxine au moment de l'hospitalisation. Cette étude a été menée aux É.-U. et en Finlande.

Une diminution des concentrations sériques de digoxine libre en dessous du seuil de détection chez l'ensemble des patients ayant reçu DigiFab^{MD} a permis de satisfaire le critère principal d'évaluation de l'étude. Ce résultat était attendu et conforme avec les données de la littérature montrant que les concentrations de digoxine libre chutent rapidement après l'administration de Digibind^{MD}(11). Lors de l'étude DigiFab^{MD}, une évaluation à l'aveugle et indépendante de

l'ECG de chaque patient a révélé que 10 des 15 patients étudiés présentaient des anomalies électrocardiographiques qui s'amélioraient dans les 4 heures suivant l'injection de DigiFab^{MD}, bien que 4 de ces 10 patients présentaient des anomalies électrocardiographiques qui se sont aggravées dans les 24 premières heures malgré une amélioration initiale, et jusqu'au jour 30 de la période de suivi pour un de ces patients. Bien que la raison d'une absence de résolution des anomalies électrocardiographiques n'ait pas pu être clairement déterminée dans tous les cas, il est possible que l'intoxication digitalique ne soit pas totalement responsable des anomalies observées chez ces patients qui présenteraient plutôt un problème cardiaque sous-jacent. Sur la base d'une évaluation de toutes les manifestations d'intoxication, les investigateurs ont classé 7 des 15 patients (47 %) étudiés comme ayant une résolution complète de leur intoxication digitalique dans les 4 heures suivant l'administration de DigiFab^{MD} et 14 patients (93 %) comme ayant une résolution de leur intoxication digitalique en 20 heures. Les données sur la proportion de patients ayant répondu au traitement par DigiFab^{MD} est similaire et conforme aux données historiques disponibles pour Digibind^{MD} (Tableau 2). (6;11)

Tableau 1. Résumé des caractéristiques démographiques des sujets ayant participé aux études cliniques sur DigiFab^{MD}

Numéro de l'étude	Schéma de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets participant à l'étude	Âge moyen (écart)	Sexe
TA007-01	Étude en ouvert, multicentrique et contrôlée contre des données historiques	Posologie de DigiFab ^{MD} calculée sur la base d'une charge corporelle estimée de digoxine, voie intraveineuse, dose unique	n= 15	64 (40 – 85)	Homme : 6 (40 %) Femme : 9 (60 %)
TA007-02	Étude en ouvert, unicentrique, randomisée, contrôlé en groupe parallèle contre substance active	Dose de 1 mg de digoxine, suivie 2 heures plus tard par 76 mg de DigiFab ^{MD} ou de Digibind ^{MD} , par voie intraveineuse, en dose unique	N = 16 (8 sujets par groupe)	27 (22 – 33)	Homme : 8 (50 %) Femme : 8 (50 %) (4 sujets dans chaque groupe)

Tableau 2. Réponse thérapeutique à l'administration de fragments Fab antidigoxine pour intoxication digitalique

	DigiFab (n=15)	Étude Hickey (n = 717)	Étude Antman (n = 148)
Résolution de l'ensemble des signes et symptômes	14 (93 %)	357 (50 %)	119 (80 %)
Soulagement partiel des signes et symptômes	Sans objet	172 (24 %)	14 (10 %)
Réponse complète ou partielle	14 (93 %)	529 (74 %)	133 (90 %)
Absence de réponse	1 (7 %)	89 (12 %)	15 (10 %)
Réponse incertaine ou non rapportée	Sans objet	99 (14 %)	Sans objet

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études chez l'animal

Une étude comparative à 4 bras a été menée sur des rats mâles Sprague Dawley sains (n = 40, 10 rats par groupe). Les animaux ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir DigiFab^{MD}, Digibin^{MD}, des fragments Fab non spécifiques (protéine de contrôle) ou une solution de soluté salin ou de sorbitol (excipient de contrôle). DigiFab^{MD} et Digibind^{MD} ont été administrés en doses équimolaires suffisantes pour neutraliser une dose de 1 mg/kg de digoxine. Dans cette étude, les altérations physiologiques causées par des concentrations sériques toxiques de digoxine ont été rapidement diminuées par l'administration de DigiFab^{MD} ou de Digibind^{MD}. Des réponses statistiquement équivalentes ont été observées avec DigiFab^{MD} et Digibind^{MD} sur les variables suivantes : Index PTQ, fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, ventilation, gazométrie artérielle, kaliémie. Aucun effet toxique de l'un des agents à l'étude n'a été observé.

Pharmacocinétique clinique

La pharmacocinétique de DigiFab^{MD} a été évaluée lors d'une étude randomisée et contrôlée sur DigiFab^{MD} et Digibind^{MD} (produit comparateur à base de fragments Fab pour le traitement d'une intoxication digitalique) tel que décrit dans la section ÉTUDES CLINIQUES ci-dessus. Le volume de distribution (0,3 L/kg) indique une large distribution dans l'espace extracellulaire et un volume de distribution ainsi qu'une demi-vie d'élimination (15 heures) conformes à ceux

indiqués lors de rapports précédents sur la distribution de fragments Fab d'origine ovine et l'élimination (entre 15 et 23 heures). (6;11;14-17) La demi-vie d'élimination chez les patients dont la fonction rénale est normale semble être jusqu'à 10 fois supérieure chez les patients atteints d'insuffisance rénale, bien que le volume de distribution reste inchangé (17).

MICROBIOLOGIE

Non disponible

TOXICOLOGIE

Non disponible

RÉFÉRENCES

- (1) 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.
- (2) Kojis FG. Serum sickness and anaphylaxis; analysis of cases of 6211 patients treated with horse serum for various infections. *Am J Dis Children* 1942; 64:93-143.
- (3) Quarre JP, Lecomte J, Lauwers D, Gilbert P, Thiriaux J. Allergy to latex and papain. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(4):922.
- (4) Baur X, Chen Z, Rozynek P, Duser M, Raulf-Heimsoth M. Cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens, including Hev b 1, as well as papain. *Allergy* 1995; 50(7):604-609.
- (5) Kirkpatrick CH. Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. The Digibind Study Advisory Panel. *Am J Emerg Med* 1991; 9(2 Suppl 1):7-10.
- (6) Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3):590-598.
- (7) Wenger TL. Experience with digoxin immune Fab (ovine) in patients with renal impairment. *Am J Emerg Med* 1991; 9(2 Suppl 1):21-23.
- (8) Valdes R, Jr., Jortani SA. Monitoring of unbound digoxin in patients treated with anti-digoxin antigen-binding fragments: a model for the future? *Clin Chem* 1998; 44(9):1883-1885.
- (9) Mullen WM, Dart RC, Olson KR. Use of CroFab in an Eight Month Pregnant Woman. *J Toxicol.Clin Toxicol.* 40[5], 675. 2002.

- (10) Kravitz J., Gerardo CJ. Copperhead snakebite treated with Crotalide Polyvent Immune Fab (Ovine) antivenom in third trimester pregnancy. *Clinical Toxicology* 44, 353-354. 2006.
- (11) Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr., Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990; 81(6):1744-1752.
- (12) 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.
- (13) Rainey PM. Effects of digoxin immune Fab (ovine) on digoxin immunoassays. *Am J Clin Pathol* 1989; 92(6):779-786.
- (14) Ward SB, Sjostrom L, Ujhelyi MR. Comparison of the pharmacokinetics and in vivo bioaffinity of DigiTAb versus Digibind. *Ther Drug Monit* 2000; 22(5):599-607.
- (15) 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.
- (16) Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P, Smolarz A. Kinetics of the Fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(5):527-533.
- (17) Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(6):483-493.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

DigiFab^{MD}

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 DigiFab^{MD} 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 DigiFab^{MD}. Pour toute question au sujet de DigiFab^{MD}, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DigiFab^{MD}, 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.

Les effets de ce médicament :

DigiFab^{MD} est constitué de fragments d'anticorps qui se lient spécifiquement à la digoxine présente dans votre organisme. En se liant à la digoxine, DigiFab^{MD} neutralisera l'effet de la digoxine et contribuera à son élimination.

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

Vous ne devez pas utiliser DigiFab^{MD} si :

1. Vous avez déjà eu une réaction allergique grave à DigiFab^{MD} ou à Digibind^{MD}, un produit similaire.
2. Vous avez une allergie grave à l'un des ingrédients de DigiFab^{MD} (voir ci-dessous les ingrédients médicinaux et non médicinaux) y compris la papaïne, utilisée au cours de sa fabrication.

Dans certains cas d'intoxication par la digoxine pouvant mettre la vie en danger, votre médecin peut ne pas tenir compte des antécédents allergiques et décider d'utiliser DigiFab^{MD} car le bénéfice lié à son utilisation est supérieur au risque de réaction allergique.

L'ingrédient médicinaux est :

DigiFab^{MD} contient des fragments d'anticorps (Fab) spécifiques de la digoxine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont : DigiFab^{MD} contient les ingrédients inactifs suivants : mannitol et acétate de sodium.

La présentation :

DigiFab^{MD} est offert sous forme de poudre lyophilisée et stérile. Chaque flacon contient 40 mg de fragments purifiés d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab). Chaque boîte contient un flacon de DigiFab^{MD}.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DigiFab^{MD} si :

1. Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.
2. Vous êtes allergique à des antibiotiques.
3. Vous avez des antécédents d'asthme.
4. Vous êtes allergique à la papaïne, à la chymopapaïne ou à d'autres extraits de papaye ou d'ananas (à une enzyme appelée bromélaïne).
5. Vous êtes allergique au latex.
6. Vous avez une maladie rénale.
7. Vous prenez de la digoxine pour des problèmes cardiaques.
8. Vous êtes enceinte ou allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a aucune interaction connue entre DigiFab^{MD} et des aliments ou des produits de phytothérapie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de DigiFab^{MD} varie selon la quantité de digoxine présente dans votre organisme. La dose moyenne utilisée dans le cadre des essais cliniques était de 4 flacons, mais elle peut varier de 1 à 20 flacons selon la quantité de digoxine présente dans votre organisme.

La dose de DigiFab^{MD} dont vous avez besoin sera calculée par votre médecin ou votre pharmacien. La poudre contenue dans les flacons sera diluée dans de l'eau stérile avant d'être ajoutée à une poche de solution physiologique. Le contenu de la poche vous sera donné par perfusion (au moyen d'une aiguille insérée dans une veine). Dans certains cas, il pourra être nécessaire d'injecter directement la dose totale dans une veine à l'aide d'une seringue.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE
LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments, DigiFab^{MD} peut provoquer des effets secondaires, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde. Les effets secondaires suivants peuvent se produire et vous devez informer votre médecin ou votre infirmière immédiatement si vous les présentez :

1. Réactions allergiques, y compris éruption cutanée avec ou sans démangeaisons
2. Tremblements, frissons ou fièvre
3. Gonflement de la gorge, de la langue ou du visage
4. Difficultés à respirer
5. Douleur ou rougeur au site de perfusion
6. Aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (essoufflement et gonflement des bras ou des jambes)

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par DigiFab^{MD}, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE
ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Une réaction allergique grave est très rare. Aucune réaction allergique grave n'est survenue lors des études cliniques avec DigiFab^{MD}.

Votre médecin ou votre infirmière devra arrêter la perfusion de DigiFab^{MD}, dans le cas d'une réaction allergique sévère pendant la perfusion. Une médication vous sera alors donnée pour traiter cette réaction allergique.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vous recevrez DigiFab^{MD} à l'hôpital. L'hôpital conservera le médicament de manière adéquate, au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Les flacons reconstitués de DigiFab^{MD} (eau ajoutée pour former une solution) doivent être utilisés sans délai ou conservés pendant un maximum de 4 heures.

**DÉCLARATION DES EFFETS
SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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.*

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 : www.btgplc.com

ou en communiquant avec le distributeur; BTG International Canada Inc., 1-844-233-7167

BTG International Inc. a rédigé ce

dépliant. BTG International Inc.
300 Four Falls Corporate
Center, 300 Conshohocken
State Road, Suite 300
West Conshohocken, PA
19428 USA



9 mai 2011

DigiFab^{MD} est une marque déposée de BTG International Inc.
Digibind^{MD} est une marque déposée de Glaxo Group Limited.

P61043a Date de révision : Janvier 2018