

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
(Informations à l'intention des professionnels de la santé)



BTG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DigiFab® (ici appelé DIGIFAB) 40 mg/flacon, fragments d'anticorps (Fab) spécifiques de la digoxine.
Poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon en verre de DIGIFAB contient 40 mg de fragments d'anticorps Fab (ovins) spécifiques de la digoxine sous forme de poudre blanchâtre stérile lyophilisée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DIGIFAB est indiqué dans le traitement d'une intoxication reconnue (ou fortement supposée) par la digoxine avec pronostic vital engagé, associée à une arythmie ventriculaire ou une bradyarythmie réfractaire à l'atropine, lorsque des mesures autres que la neutralisation de la digoxine et la correction des anomalies affectant les électrolytes sériques sont jugées nécessaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est conseillé de discuter de la prise en charge des patients souffrant de toxicité liée à la digoxine en contactant le UK National Poisons Information Service [centres antipoison et de toxicovigilance national du Royaume-Uni] au numéro de téléphone suivant : 0844 892 0111

La prise en charge suit un processus de prise de décision progressif comme indiqué :

Étape 1	Définir si l'empoisonnement par la digoxine est (i) aigu, (ii) aigu à tendance chronique ou (iii) chronique.
Étape 2	Le patient est-il (i) un adulte ou un enfant > 20 kg ou (ii) un enfant < 20 kg ?
Étape 3	La (i) quantité de digoxine ingérée ou la (ii) concentration sérique de digoxine est-elle connue ?

Étape 1 (i) Empoisonnement aigu à la digoxine

La moitié de la dose estimée nécessaire à une neutralisation complète peut être prescrite et suivie d'une surveillance d'une durée de 6-12 heures pour s'assurer que l'organisme est complètement réceptif au traitement. L'autre moitié pourra être utilisée en cas d'absence de réponse clinique au cours des 2 heures suivantes.

Justification : Dans les cas d'empoisonnement aigu à la digoxine, la concentration sérique de digoxine ne reflète pas la charge corporelle totale et la neutralisation complète n'est pas nécessaire chez les patients n'ayant jamais souffert de problèmes liés à la digoxine.

Étape 1 (ii) Empoisonnement aigu à tendance chronique à la digoxine

Une dose de neutralisation complète de DIGIFAB peut être prescrite si la quantité de digoxine ingérée est connue. Si la quantité de digoxine ingérée n'est pas connue, la moitié de la dose de neutralisation complète de DIGIFAB, basée sur la concentration sérique en digoxine, devrait être utilisée et suivie d'une période de surveillance de 6-12 heures pour s'assurer que l'organisme est complètement réceptif au traitement. L'autre moitié pourra être utilisée en cas d'absence de réponse clinique au cours des 2 heures suivantes.

La dose habituelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg peut varier entre la moitié d'un flacon (20 mg de DIGIFAB) et 20 flacons (800 mg de DIGIFAB). Un plus grand nombre de flacons peut être requis en fonction de la quantité de digoxine consommée.

Étape 1 (iii) Empoisonnement chronique à la digoxine

La moitié de la dose nécessaire estimée pour une neutralisation complète peut être prescrite et suivie d'une période de surveillance de 6-12 heures. L'autre moitié pourra être utilisée en cas de récurrence toxicologique.

Justification : Dans les cas d'empoisonnement chronique à la digoxine, la dose d'anticorps requise dépend de la charge corporelle totale d'hétérosides cardiotoniques devant être contrebalancée. Néanmoins, ces patients recevant de la digoxine thérapeutique, la neutralisation complète n'est pas nécessaire.

Calcul de la dose pour neutralisation complète dans les cas d'empoisonnement à la digoxine :

Étape 2 : Adulte et enfant > 20 kg	
Étape 3 (i)	Dose de digoxine ingérée connue La dose de DIGIFAB pour neutralisation complète est de : Nombre de flacons = Quantité de digoxine ingérée (mg) x 1,6 Arrondir au flacon près Pour calculer la quantité de milligrammes à prescrire : multiplier le nombre de flacons par 40 (car il y a 40 mg/flacon).
Étape 3 (ii)	Concentration sérique de digoxine connue. La dose de DIGIFAB pour neutralisation complète est de : Nombre de flacons = [Concentration sérique de digoxine (ng/ml) X poids (kg)] / 100 Arrondir au flacon près Pour calculer la quantité de milligrammes à prescrire : multiplier le nombre de flacons par 40 (car il y a 40 mg/flacon).

Étape 2 (ii) Enfant < 20 kg	
Étape 3 (i)	Concentration sérique de digoxine connue.

	La dose de DIGIFAB pour neutralisation complète est de : Nombre de flacons = [Concentration sérique de digoxine (ng/ml) X poids (kg)] / 100 Arrondir au flacon près Pour calculer la quantité de milligrammes à prescrire : multiplier le nombre de flacons par 40 (car il y a 40 mg/flacon).
Étape 3 Alternative pour enfant < 20 kg si la concentration sérique de digoxine est inconnue	Concentration sérique de digoxine inconnue Un flacon de DIGIFAB sera en général suffisant pour une neutralisation complète.

Conversion des unités de digoxine entre ng/ml et nmol/l

ng/ml (ou µg/l) x 1,28 = nmol/l

nmol/l x 0,781 = ng/ml (ou µg/l)

Population pédiatrique

La sûreté et l'efficacité de DIGIFAB chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

DIGIFAB doit être reconstitué avant administration selon les instructions fournies dans la rubrique 6.6

La solution finale de DIGIFAB reconstituée et diluée doit être perfusée par voie intraveineuse pendant une période de 30 minutes. Noter le nom du patient et le numéro de lot du produit afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Service national d'informations antipoison du Royaume-Uni

Il est conseillé de discuter de la prise en charge des patients souffrant de toxicité liée à la digoxine en contactant le Service national d'informations antipoison du Royaume-Uni au numéro suivant : 0844 892 0111.

Risque d'hypersensibilité ou de réaction liée à la perfusion

Comme pour tout produit protéique perfusé par intraveineuse, l'apparition de réactions hypersensibles ou de réactions liées à la perfusion est possible. Il est recommandé de surveiller les patients en cas d'apparition de signes et symptômes d'anaphylaxie et de réactions allergiques aiguës. Un service médical doit être prêt et disponible lors de l'administration de DIGIFAB.

Si une réaction anaphylactique se produit lors de la perfusion, l'administration de DIGIFAB doit être immédiatement cessée. L'administration répétée de doses de DIGIFAB peut provoquer une augmentation des réactions anaphylactiques. L'administration de doses répétées est envisageable uniquement si les bénéfices cliniques sont jugés plus importants que les risques encourus.

La probabilité de réaction allergique est plus élevée chez les sujets :

- allergiques aux protéines dérivées des ovins (comme celles présentes dans les fromages et viandes). Les Fab spécifiques de la digoxine sont produits à partir de protéines ovines ;
- allergiques à la papaïne, une enzyme extraite de la papaye. On utilise la papaïne pour scinder l'anticorps en fragments Fab et Fc : des traces de papaïne ou des résidus de papaïne inactivés

peuvent être présents dans le produit DIGIFAB. La papaïne possède des allergènes similaires à ceux de (i) la chymopapaïne et d'autres extraits de papaye, de (ii) la broméline trouvée dans les ananas, des (iii) acariens et du (IV) latex.

Interférence dans les immunoessais / tests de laboratoire

Les kits de dosage de la digoxine peuvent perdre leur précision à des concentrations de digoxine supérieures à 5 ng/ml (6,4 mmol/l).

Il faut faire preuve de prudence en cas d'utilisation de concentrations de digoxine supérieures à ces valeurs lors du calcul de la posologie de DIGIFAB nécessaire.

DIGIFAB peut interférer avec les mesures des immunoessais réalisés sur la digoxine. Par conséquent, les mesures de digoxine sérique peuvent être cliniquement trompeuses jusqu'à ce que les fragments Fab soient éliminés de l'organisme. Cela peut prendre plusieurs jours ou plus d'une semaine chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. La concentration sérique totale de digoxine mesurée au cours de l'immunoessai peut rapidement augmenter après l'administration de DIGIFAB. La digoxine sérique sera presque entièrement liée au DIGIFAB et par conséquent incapable de réagir avec les récepteurs de l'organisme.

Prise en charge générale des patients

Les estimations de doses se basent sur un volume de distribution à l'état d'équilibre de 5 l/kg pour la digoxine afin de convertir la concentration sérique de digitaline en quantité de digitaline présente dans le corps. Ces volumes sont des valeurs moyennes dans la population et sont très variables d'une personne à l'autre.

Habituellement, une amélioration des signes et symptômes de la toxicité liée à la digoxine est observée dans les 30 minutes suivant l'administration de DIGIFAB.

Les patients devraient faire l'objet d'une surveillance électrocardiographique continue pendant au moins 24 heures suivant l'administration de DIGIFAB. La température, la tension artérielle et la concentration en potassium doivent être surveillées pendant et après l'administration de DIGIFAB.

Les patients préalablement dépendants de l'inotropisme provoqué par la digoxine peuvent développer des signes d'insuffisance cardiaque en cas de traitement par DIGIFAB. Après avoir traité l'empoisonnement avec succès, de la digoxine a dû être reprise dans certains cas.

Si, après plusieurs heures, l'intoxication n'est pas adéquatement corrigée ou si elle semble réapparaître, la réadministration de DIGIFAB à une dose cliniquement déterminée peut s'avérer nécessaire.

L'absence de réponse d'un patient au DIGIFAB devrait indiquer au médecin que le problème n'est peut-être pas dû à une intoxication à la digoxine.

Une ingestion à des fins suicidaires peut impliquer plus d'un médicament. Les effets toxiques d'autres médicaments ou poisons ne devraient pas être négligés, en particulier lorsque l'absence de réponse au DIGIFAB soulève la possibilité que le problème clinique n'est pas causé par la digoxine. Si aucune réponse à la dose adéquate de DIGIFAB n'est observée, le diagnostic d'intoxication par la digoxine devrait être remis en question.

Aucune information n'est disponible sur la réadministration de DIGIFAB à des patients pour un second épisode (ou plus) d'intoxication par la digoxine.

Insuffisance rénale

Il faut s'attendre à ce que l'excrétion des complexes Fab-digoxine de l'organisme soit ralentie en cas d'insuffisance rénale et que la digoxine soit libérée des complexes Fab-digoxine restants après quelques jours.

Insuffisance hépatique

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de DIGIFAB chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Directives générales

Avant toute administration, les produits médicamenteux administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour s'assurer de l'absence de matière particulaire ou de décoloration, lorsque la solution ou le contenant le permet.

Utilisation répétée

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation répétée de doses de DIGIFAB.

Population pédiatrique

Les informations sur l'utilisation de DIGIFAB dans une population pédiatrique sont limitées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de DIGIFAB chez la femme enceinte. L'utilisation de DIGIFAB devrait être envisagée uniquement si les bénéfices cliniques attendus du traitement suivi par la mère sont supérieurs aux risques potentiels pour le développement du fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si DIGIFAB est excrété dans le lait humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par DIGIFAB.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du médicament sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du traitement sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents et en suivant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) incluant les cas isolés.

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables peuvent se manifester jusqu'à 14 jours après la perfusion.

L'aggravation d'un faible débit cardiaque et d'une insuffisance cardiaque congestive ou une réponse ventriculaire rapide chez les patients atteints de fibrillation auriculaire peuvent survenir suite à la disparition de l'effet de la digoxine.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables signalés par 23 patients lors d'études cliniques sont répertoriés ci-après par discipline médicale.

Discipline médicale	Fréquence	Réactions indésirables
Troubles nutritionnels et métaboliques	Fréquents	Hypokaliémie, hyperkaliémie
Troubles neurologiques	Fréquents	Céphalées, confusion
Troubles gastro-intestinaux	Fréquents	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, distension abdominale

Troubles cardiaques	Fréquents	Aggravation d'une insuffisance cardiaque Douleur thoracique Hypotension Hypotension orthostatique
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Fréquents	État pseudo-grippal
Troubles urinaires et rénaux	Fréquents	Insuffisance rénale
Troubles d'ordre général et condition du site d'administration	Fréquents	Fatigue Phlébite au site de perfusion

Population pédiatrique

Aucun patient pédiatrique n'a été inclus dans les études cliniques pour cette indication.

Signalement des effets indésirables présumés

Il est important de signaler tout effet indésirable présumé après autorisation du médicament. Les signalements permettent de surveiller en continu l'équilibre bénéfices/risques du médicament en question. Les professionnels de santé doivent signaler tout effet indésirable présumé via le système Yellow Card Scheme [système britannique du carton jaune de signalement des effets indésirables] sur la page suivante : www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans la population adulte ou pédiatrique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : VO3A B24 Antitoxine digitalique

Mécanisme d'action

Les fragments Fab d'anticorps antidigoxine présentent une forte affinité pour la digoxine.

Effets pharmacodynamiques

Les fragments Fab d'anticorps antidigoxine se fixent sur la digoxine et réduisent ainsi la concentration en digoxine libre, ce qui en réduit la toxicité.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors de l'administration de DIGIFAB à un patient présentant une intoxication par la digoxine, la concentration sérique de digoxine libre baisse et provoque une réduction de la toxicité.

Population pédiatrique

Il y a peu d'informations disponibles sur l'utilisation au sein de la population pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans le cadre d'une étude portant sur des volontaires sains auxquels 76 mg de DIGIFAB® ont été administrés par perfusion intraveineuse 2 heures après une perfusion par intraveineuse de 1 mg de digoxine, la demi-vie d'élimination sérique de DIGIFAB observée était égale à (environ) 15 heures.

Insuffisance rénale

Il faut s'attendre à ce que l'excrétion de complexes Fab-digoxine de l'organisme soit ralentie en cas d'insuffisance rénale et que la digoxine soit libérée des complexes Fab-digoxine restants après quelques jours.

Insuffisance hépatique

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de DIGIFAB chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Aucune donnée disponible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée de sécurité préclinique présentant un intérêt pour le prescripteur et qui compléterait les données relatives à l'innocuité déjà incluses dans les autres sections du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium, acide acétique et mannitol

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

D'un point de vue microbiologique, ce produit doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre neutre et clair avec un bouchon en caoutchouc butyle et une fermeture en rabat en aluminium. Chaque flacon est emballé dans une boîte.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Instructions d'élimination

Tout produit inutilisé doit être éliminé conformément aux directives locales.

Instructions générales

Produit à usage unique. Utiliser immédiatement après reconstitution. La solution reconstituée doit être une solution translucide à légèrement opalescente, d'incolore à jaune pâle.

Méthode de préparation pour administration

Chaque flacon doit être reconstitué avec 4 ml d'eau stérile pour injection en mélangeant doucement. Cela crée une solution presque isosmotique avec une concentration en protéine de 10 mg/ml pouvant être diluée davantage au volume adéquat avec du sérum physiologique stérile (NaCl 0,9 %) approprié pour perfusion.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Protherics UK Limited, Blaenwaun, Ffostrasol, Llandysul, Ceredigion, SA44 5JT.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PL 21744/0001

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation : 01/07/2011

Renouvellement : 15/03/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Décembre 2017

DigiFab® est une marque déposée de BTG International Inc.

BTG et le logo rond BTG sont des marques déposées de BTG International Ltd.

P21744D Date de révision 17 décembre