

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

Pr **DigiFab**[®]

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 de l'autorisation initiale:
JAN 05, 2011
Date de révision :
NOV 25, 2022

Numéro de contrôle : 263697

RÉCENTS CHANGEMENTS MAJEURS APPORTÉS AUX ÉTIQUETTES

7 Mises en garde et précautions

06/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTS CHANGEMENTS MAJEURS APPORTÉS AUX ÉTIQUETTES	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	15

8.3	Effets indésirables observées après la mise en marché	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
14.2	Résultats de l'étude	21
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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 digitales 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 digitale rapidement évolutifs.

1.1 Enfants

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.

1.2 Personnes âgées

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)

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Aucune mise en garde et précaution sérieuse n'a été relevée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Dose 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 trousse 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 1 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 1 peuvent être calculées au moyen de la formule suivante :

Formule 1:

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

Tableau 1 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 [®]
	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 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 DigiFab^{MD} (en nombre de flacons) figurant au Tableau 2 peuvent être estimées au moyen de la formule suivante:

Formule 2 (voir Tableau 2):

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.) :

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

Tableau 2 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	0,5 v	1v	2v	3v	5v	7v	8v
60	0,5 v	1v	3v	5v	7v	10v	12 V
70	1v	2v	3v	6v	9v	11v	14V
80	1v	2v	3v	7v	10v	13v	16 V
100	1v	2v	4v	8v	12 V	16 V	20v

v = flacons

Le Tableau 3 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.

Formule 3 (voir le tableau 3) :

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

Tableau 3 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 ^{un}	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.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

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 %.

4.4 Administration

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.

4.5 Dose oubliée

Sans objet

5 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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Force / Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineux	Poudre injectable / 40 mg/flacon / Digoxin immunisé Fab	Mannitol Acétate de sodium

7 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}.

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.

Cancérogenèse et mutagenèse

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 ladobutamine, 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/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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Une déficience visuelle ou cognitive n'a pas été signalée avec l'utilisation de DigiFab[®].

Oreille/Nez/Gorge

Un gonflement de la gorge, de la langue ou du visage peut survenir.

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).

Immunitaire

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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; section Sensibilité/Résistance).

Surveillance et tests 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.

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).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le DigiFab[®]. On ne sait pas non plus si le DigiFab[®] peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou peut affecter la capacité de reproduction. Le DigiFab[®] ne devrait être administré à une femme enceinte que s'il est clairement nécessaire. Il existe très peu d'informations sur l'utilisation d'un autre produit fab ovin, l'antivenin de vipère de fosse, CroFab, chez les femmes enceintes. Dans deux cas signalés dans la littérature, des femmes enceintes ont reçu CroFab sans effets délétères sur la mère ou le fœtus en développement(9;10).

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité

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, oedème 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.

L'alpha-gal est une molécule de sucre présente dans la viande et les produits dérivés de la plupart des mammifères.

Le syndrome alpha-gal est un type d'allergie alimentaire à la viande rouge et à d'autres produits fabriqués à partir de mammifères. Les rapports de la littérature indiquent que les piqûres de tiques peuvent être impliquées dans le développement du syndrome alpha-gal. Le risque de survenue d'une réaction allergique survienne chez les patients traités par DigiFab^{MD} peut être plus élevé chez les patients allergiques à l'alpha-gal ou présentant un syndrome alpha-gal.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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).

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

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.

7.1.4 Personnes âgées

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 digitalique 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).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu 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).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques; par conséquent, peut ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devrait pas être comparé aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. L'information sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peut être utile pour déterminer et approximer les taux de réactions indésirables aux médicaments dans le monde réel.

Deux études cliniques ont été menées avec DigiFab[®]. Au total, 23 sujets ont reçu du DigiFab[®] avec des doses allant de 1 flacon (40 mg) à 20 flacons (800 mg). Dans une étude, des patients présentant la toxicité de digoxin, 6 de 15 patients ont eu un total de 17 événements défavorables ; la plupart de ces événements indésirables étaient de nature légère à modérée et tous ont été jugés « associés à distance » au DigiFab[®]. Trois événements ont été jugés « graves », tous se sont produits dans un patient et se sont composés de ce qui suit : oedème pulmonaire, effusion pleurale bilatérale et échec rénal. Après avoir passé en revue le cas, on l'a déterminé que ces événements étaient probablement dus à la perte de soutien inotropic de digoxin en combinaison avec le patient' état médical fondamental de s. Dans une deuxième étude où 8 sujets en bonne santé ont reçu 76 mg de DigiFab[®] 2 heures après une dose de 1 mg de digoxine, seulement 2 sujets ont connu un événement indésirable qui a été considéré comme associé à DigiFab[®]. Les événements défavorables étaient 1 épisode de phlébitis de la veine d'infusion et 1 épisode d'hypotension posturale modérée, qui est devenue douce avant de résoudre.

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 5.

Tableau 5 Effets indésirables dans les essais cliniques

Classe d'orgue système	Fréquence ^a	Pourcentage	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Commun	8.7%	Hypokaliémie
		4.3%	Hyperkaliémie
Troubles du système nerveux	Commun	4.3%	Maux de tête
			État confusionnel
Troubles gastro-intestinaux	Commun	4.3%	Nausées
			Vomissements
			Diarrhée
			La constipation
			Distension abdominale
			Douleurs abdominales
Troubles cardiaques	Commun	8.7%	Insuffisance cardiaque
		4.3%	Fibrillation auriculaire
			Douleurs à la poitrine
Troubles vasculaires	Commun	8.7%	Hypotension orthostatique
		4.3%	Hypotension
Tissu musculo-squelettique et conjonctif troubles	Commun	8.7 %	Syndrome grippal
Troubles rénaux et urinaires	Commun	4.3%	Insuffisance rénale
Troubles généraux et administration les conditions du site	Commun	4.3%	La fatigue Phlébite du site de perfusion

^a Les effets indésirables sont présentés par classe d'organes du système par ordre décroissant de fréquence. La fréquence des patients subissant un événement indésirable est définie comme suit :

Très commun = >10%.

Commun = 1 à 10 %

Rare = 0,1 à 1 %

Rare = 0,01 à 0,1 %

Très rare = 0,001 à 0,01 %

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Depuis 2001, il y a eu un rapport chacun de l'arythmie, de la bradycardie et des palpitations et un rapport de chacun de l'hypercalémie, de la créatinine a augmenté, de la densité d'os a diminué, et de l'urée de sang a augmenté.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que le DigiFab est administré en milieu hospitalier, les interactions médicamenteuses sont limitées.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions médicamenteuses n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les herbes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Le DigiFab® interférera avec les mesures d'immunoessai de digoxine de la même manière que celle qui a été signalée pour Digibind®(12;13). Ainsi, les mesures standard de la concentration de digoxine sérique peuvent être cliniquement trompeuses jusqu'à ce que les fragments fab soient éliminés du corps (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Section de surveillance et d'essais en laboratoire).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le DigiFab est une préparation fab polyclonale purifiée d'affinité élevée à un immunogène comprenant de la digoxine-dicarboxyméthoxylamine (DDMA; un analogue de la digoxine qui contient le cyclopentaperhydrophenanthrène: partie droite lactone) couplé à l'hémocyanine de limpet de trou de serrure (KLH). Les anticorps produits contre le DDMA ont une plus grande avidité pour la digoxine que la digoxine pour son récepteur de pompe à sodium. Lorsqu'il est injecté dans le patient en état d'ébriété, DigiFab se lie à la digoxine libre, ce qui entraîne un déplacement de l'équilibre loin des tissus, réduisant ainsi la cardiotoxicité. Les complexes immunitaires de glycoside fab sont alors dégagés par le rein et le système réticulo-endothélial.

Pharmacodynamique

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du DigiFab a été évaluée dans le cadre d'une étude randomisée et contrôlée du DigiFab et du Digibind (produit fab de comparaison pour le traitement de la toxicité de la digoxine), comme décrit dans la section ESSAIS CLINIQUES ci-dessus. Le volume de distribution (0,3 L/kg) indique une pénétration considérable de la circulation dans l'espace extracellulaire et le volume de distribution et la demi-vie d'élimination (15 heures) sont conformes aux rapports précédents sur la distribution et l'élimination des fab ovins (entre 15 et 23 heures). (6;11;14-17) La demi-vie d'élimination chez les patients ayant une fonction rénale normale semble être multipliée par 10 chez les patients atteints d'insuffisance rénale, bien que le volume de distribution demeure inchangé(17).^{®®®}

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le produit doit être conservé à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Le produit doit être utilisé dans les 4 heures suivant la reconstitution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : environ 46 000 Da

Formule structurelle : Sans objet

Propriétés physico-chimiques: Poudre lyophilisée]

Norme pharmaceutique: Sans objet

Caractéristiques du produit :

DigiFab[®], fragments d'anticorps spécifiques de la digoxine (Fab ovins) est une préparation stérile, purifiée et lyophilisée de fragments d'immunoglobuline Fab (monovalents) de la vigne immunisée contre la digoxine. Ces fragments sont obtenus à partir du sang de moutons en bonne santé immunisés avec de la digoxine-dicarboxyméthoxylamine (DDMA), un analogue de digoxine qui contient la fraction d'anneau cyclopentaperhydrophenanthrene-lactone fonctionnellement essentielle couplée à l'hémocyanine de limpet de trou de serrure (KLH). Le produit final est préparé en isolant la fraction d'immunoglobuline du sérum ovin, en le digérant avec de la papaïne et en isolant les fragments Fab spécifiques à la digoxine par chromatographie d'affinité. Ces fragments d'anticorps ont un poids moléculaire d'environ 46 000 Da.

Chaque flacon de DigiFab[®], qui se liera à environ 0,5 mg de digoxine, contient 40 mg de digoxine immunisée Fab, 75 mg (environ) de mannitol USP et 2 mg (environ) d'acétate de sodium USP comme agent tampon. Le produit ne contient aucun agent de conservation et est destiné à l'administration intraveineuse après reconstitution avec 4 mL d'eau stérile pour injection USP.

Inactivation virale

Deux étapes d'inactivation virale orthogonale sont incluses dans le processus de fabrication; une étape de maintien à faible pH qui agit comme une inactivation virale et une étape de filtration d'élimination virale.

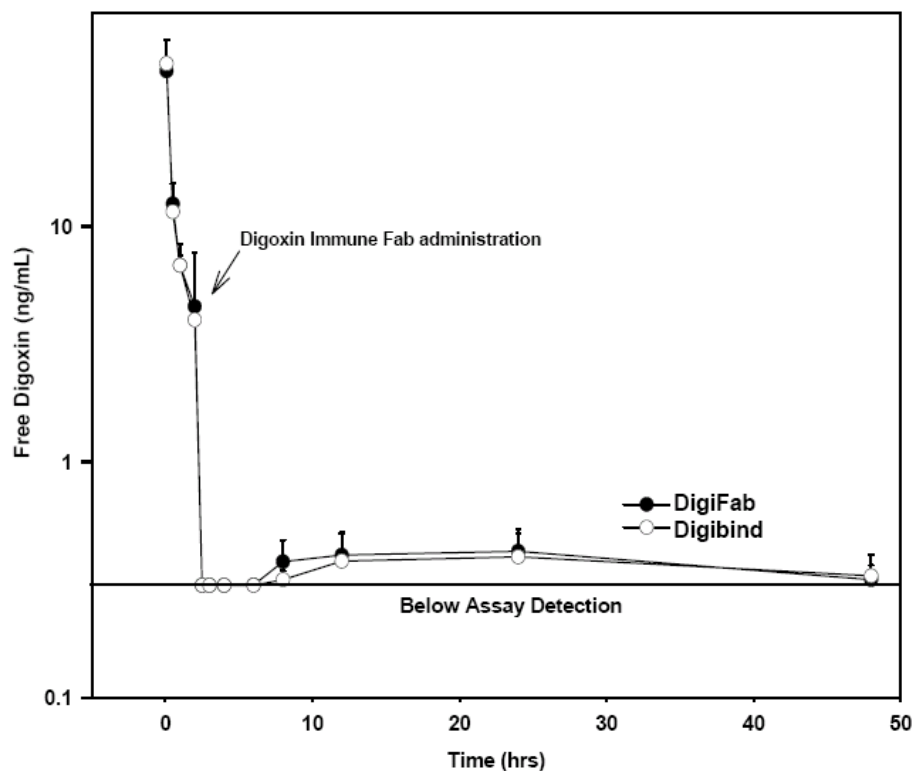
14 ESSAIS CLINIQUES

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

Il y a eu deux études cliniques menées avec DigiFab[®], Digoxin Immune Fab (Ovine): une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de DigiFab[®] par rapport à Digibind[®] chez des sujets sains, et une étude prospective multi-centre de l'efficacité de DigiFab[®] chez les patients présentant une toxicité de digoxine potentiellement mortelle.

L'objectif de l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique était de comparer DigiFab[®] à Digibind[®]. L'étude a été menée chez des sujets en bonne santé (voir le tableau 1 pour les données démographiques des sujets) à qui on a administré une dose intraveineuse de digoxine de 1 mg, suivie 2 heures plus tard d'une dose neutralisante équimolaire de DigiFab[®] ou de Digibind[®]. La pharmacocinétique de la digoxine et de Fab a été déterminée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). La mesure primaire de résultats était le niveau de sérum de la digoxine (non liée) libre. Les résultats ont démontré que les deux produits réduisaient le niveau de digoxine libre dans le sérum à un niveau inférieur à la limite de quantification de l'analyse (0,3 ng/mL) pendant plusieurs heures après l'administration de fab (figure 1). L'excrétion urinaire cumulative de digoxin était comparable pour les deux produits et a dépassé 40% de la dose administrée par 24 heures. Ces résultats démontrent que le DigiFab[®] et le Digibind[®] ont des effets pharmacodynamiques équivalents sur les paramètres de la digoxine qui sont pertinents pour le traitement de la toxicité des digoxines.

Figure 1. Concentration sérique par rapport au temps de la digoxine libre



L'objectif de l'étude sur les patients était de démontrer la réduction des concentrations de digoxines sans sérum, l'innocuité, la pharmacocinétique et la réponse clinique au DigiFab® chez les patients présentant une toxicité pour les digoxines (voir le tableau 6 pour les données démographiques des patients). Les résultats ont été comparés aux données historiques sur un autre produit fab immunisé contre la digoxine ovine commercialisé, Digibind®. Quinze patients ont reçu des doses de DigiFab® basées sur sa capacité de liaison théorique pour la digoxine, et basé sur la quantité connue de digoxine ingérée ou sur des concentrations sériques de digoxine à l'heure de l'admission. Cette étude a été menée dans le et .U.S.Finland

Tableau 6 Résumé des données démographiques du sujet pour les études cliniques de DigiFab®

L'étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
TAb007-01	Contrôle ouvert, multicentrique, historique	Dosage de DigiFab® calculé en fonction de la charge corporelle estimée de digoxine, intraveineuse, dose une fois	n= 15	64 (40 – 85)	Hommes : 6 (40 %) Femmes : 9 (60 %)
TAb007-02	Contrôle actif ouvert, à centre unique, randomisé et parallèle	Dose de 1 mg de digoxine, suivie 2 heures plus tard de 76 mg de DigiFab® ou de Digibind®, intraveineux, dose ponctuelle	N = 16 (8 sujets par groupe)	27 (22 – 33)	Hommes : 8 (50 %) Femmes : 8 (50 %) (4 de chacun par groupe)

14.2 Résultats de l'étude

Les résultats primaires de l'étude ont été rencontrés en ce que les concentrations libres de digoxin de sérum dans tous les patients sont tombées aux niveaux indétectables suivant l'administration de DigiFab®. Il s'agissait d'un résultat attendu qui concorde avec les données de la littérature montrant que les concentrations de digoxines libres diminuent rapidement après l'administration de Digibind®(11). Dans l'étude de DigiFab®, un examen à l'insu indépendant de l'ECG de chaque patient a prouvé que 10 des 15 patients étudiés ont eu des

anomalies d'ECG qui se sont améliorées dans les 4 heures après l'infusion de DigiFab[®], bien que 4 de ces 10 patients aient eu des anomalies d'ECG qui ont empiré dans les 24 heures de leur amélioration initiale, et dans un cas par la période de suivi de 30 jours. Bien que la raison du manque de résolution des anomalies d'ECG n'ait pas pu être clairement déterminée dans tous les cas, il est possible que les anomalies d'ECG observées dans ces patients n'aient pas été entièrement dues à la toxicité de digoxin, mais plutôt à un autre problème cardiaque fondamental. Basé sur une évaluation de toutes les manifestations de la toxicité, les investigateurs ont classifié 7 sur les 15 patients (47%) étudiés en tant qu'ayant la résolution complète de la toxicité de digoxin dans les 4 heures de l'administration de DigiFab[®], et 14 patients (93%) ont été classifiés en tant que ayant leur toxicité de digoxin résolue par 20 heures. Les données sur la proportion de patients qui ont répondu au traitement par DigiFab[®] sont semblables et concordent avec les données historiques disponibles pour Digibind[®] (tableau 7).(6;11)

Tableau 7 Réponse du patient au traitement de la digoxine Fab pour la toxicité de la digoxine

	DigiFab (n=15)	Étude Hickey (n=717)	Étude Antman (n=148)
Résolu tous les signes et symptômes	14 (93%)	357 (50%)	119 (80%)
Amélioration partielle des signes et des symptômes	Sans objet	172 (24%)	14 (10%)
Réponse complète ou partielle	14 (93%)	529 (74%)	133 (90%)
Pas de réponse	1 (7%)	89 (12%)	15 (10%)
Réponse incertaine/non déclarée	Sans objet	99 (14%)	Sans objet

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Non disponible.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Sans objet.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

DigiFab®

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

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **DigiFab** et chaque fois que vous obtenez une recharge. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez s'il y a de nouvelles informations sur **DigiFab**.

Por quoi DigiFab est-il utilisé?

- DigiFab®, Digoxin Immune Fab (Ovine) est utilisé dans le traitement de la toxicité potentiellement mortelle causée par la digoxine

Comment DigiFab agit-il?

DigiFab® est composé de fragments d'anticorps qui se lieront spécifiquement à la digoxine dans votre corps. En se liant à la digoxine, DigiFab® contrecarrera l'effet de la digoxine et aidera à son élimination de votre corps.

Quels sont les ingrédients dans DigiFab?

Ingrédients médicinaux : Fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab)

Ingrédients non médicinaux : Mannitol et acétate de sodium

DigiFab est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre stérile et lyophilisée.

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

- Vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.
- Vous êtes allergique à des antibiotiques.
- Vous avez des antécédents d'asthme.
- Vous êtes allergique à la papaine, à la chymopapaine ou à d'autres extraits de papaye ou d'ananas (à une enzyme appelée bromélaïne).
- Vous avez une allergie à l'alpha-gal ou avez été diagnostiqué avec le syndrome d'alpha-gal (un type d'allergie alimentaire à la viande rouge et à d'autres produits fabriqués à partir de mammifères).
- Vous avez des antécédents de morsures de tiques.
- Vous êtes allergique au latex.

- Vous avez une maladie rénale.
- Vous prenez de la digoxine pour des problèmes cardiaques.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DigiFab :

Il n'y a pas d'interactions connues entre DigiFab® et les produits alimentaires ou à base de plantes.

Comment prendre DigiFab:

- DigiFab vous sera donné par un professionnel de la santé dans un cadre de soins de santé

Dose habituelle:

Le dosage de DigiFab® varie en fonction de la quantité de digoxine dans votre corps. La dose moyenne utilisée au cours des essais cliniques était de 4 flacons, mais la dose peut varier entre 1 et 20 flacons, selon la quantité de digoxine dans votre corps.

Votre médecin ou votre pharmacien calculera la dose de DigiFab® dont vous avez besoin. De l'eau stérile sera ajoutée aux flacons pour dissoudre la poudre, puis le contenu des flacons sera ajouté à un sac de solution saline. Le contenu du sac vous sera donné par perfusion (à travers une aiguille dans une veine). Dans certains cas, si nécessaire, la dose totale sera directement injectée dans une veine à l'aide d'une seringue.

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de DigiFab, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou un centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DigiFab?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de la prise de DigiFab Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Consulter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE: Contact votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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.

Pour en savoir davantage au sujet de DigiFab:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.digifab.health, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-233-7167.

Le présent dépliant a été rédigé par BTG International Inc.

Dernière révision Nov 25, 2022

Digibind[®] est une marque déposée de Glaxo Group Limited.

DigiFab[®] est une marque déposée de BTG International Inc.



BTG et le logo de la cocarde BTG sont des marques déposées de BTG International Ltd aux États-Unis, dans l'UE et dans certains autres territoires, et sont des marques de commerce de BTG International Ltd ailleurs.