

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LANOXIN 0,125 mg comprimés
LANOXIN 0,250 mg comprimés
LANOXIN 0,500 mg/2ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,125 ou 0,250 mg de digoxine.
La solution buvable contient 0,050 mg de digoxine par ml.
La solution injectable contient 0,500 mg de digoxine par 2 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

LANOXIN 0,125 mg comprimés :
Le comprimé est blanc, rond et plat, gravé « D012 » sur l'un des côtés.

LANOXIN 0,250 mg comprimés* :
Le comprimé est sécable, blanc, rond et biconvexe, gravé « D025 » sur l'un des côtés.

*La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Solution injectable

La solution pour injection est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LANOXIN est indiqué dans le traitement de :

- l'insuffisance cardiaque congestive;
- la fibrillation auriculaire pour freiner la fréquence cardiaque;
- de façon exceptionnelle : le flutter et la tachycardie supraventriculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les doses suivantes sont données uniquement à titre indicatif, car la posologie doit être adaptée individuellement sur base de l'effet clinique et de la détermination de la digoxinémie.

Plusieurs analyses « post-hoc » effectuées sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque, ayant un rythme sinusal normal, inclus dans l'étude « Digitalis Investigation Group » suggèrent que le taux optimal de base de digoxine sérique se situe entre 0,5 mg/mL (0,64 nanomol/L) et 1,0 ng/mL (1,28 nanomol/L).

La toxicité de la digoxine est le plus souvent associée à une concentration sérique de digoxine plus

grande que 2 ng/mL. Cependant, une toxicité peut apparaître en présence de concentrations sériques inférieures.

La décision d'administrer ou non une dose d'attaque dépendra de la vitesse à laquelle on veut digitaliser le patient et on ne la prendra qu'après avoir soigneusement mesuré les avantages par rapport aux risques d'intoxication pour le patient.

Adultes et enfants de plus de 10 ans :

Dose d'attaque:

Digitalisation orale rapide : 0,75 à 1 mg en une prise.

Dans le cas de patients plus âgés, de digitalisation moins urgente ou d'un risque de toxicité accru, une dose initiale moindre de 0,5 à 0,75 mg sera administrée.

Digitalisation orale lente : Chez certains patients, par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une digitalisation plus lente peut être obtenue avec des doses de 0,25 à 0,75 mg par jour pendant une semaine, suivie d'une dose d'entretien adaptée. Une amélioration clinique survient habituellement après une à trois semaines.

Le choix d'une digitalisation rapide ou lente dépend de la gravité de la situation clinique.

Digitalisation veineuse : (pour les patients qui n'ont pas été traités avec des glycosides cardiotoniques pendant les deux semaines précédentes), l'administration intraveineuse donne un effet électrophysiologique perceptible dans les 10 minutes qui suivent, avec un effet maximal après 2 heures. La dose totale de digitalisation par voie parentérale avec LANOXIN est de 0,5 mg à 1,0 mg, en fonction de la surface corporelle et d'autres facteurs qui influencent la sensibilité à la digoxine, par exemple l'âge ou la fonction rénale.

La dose sera administrée en doses divisées, dont à peu près la moitié de la dose totale lors de la première injection, ensuite par petites quantités à intervalles de 4 à 8 heures. Une évaluation de la réponse clinique sera effectuée avant d'administrer chaque dose suivante.

L'administration intramusculaire est déconseillée car elle est douloureuse et ne donne pas d'effet plus rapide.

Dose d'entretien :

0,25-0,5 mg par jour, si nécessaire répartie sur la journée, sans jours d'arrêt constitue la dose usuelle pour les patients ayant une fonction rénale normale.

La plupart des patients atteints d'insuffisance cardiaque seront maintenus à des doses de digoxine de 0,125 à 0,25 mg/ jour. Cependant, pour les patients très sensibles, la dose administrée chaque jour peut être de 0,0625 mg ou même inférieure. A l'inverse, certains patients auront besoin d'une dose supérieure.

Nourrissons et enfants de moins de 10 ans (mg/kg/jour) :

Chez le nouveau-né, et chez le nourrisson prématuré en particulier, la clairance rénale de la digoxine est réduite. Une réduction appropriée de la dose doit être observée, primant sur les instructions générales pour la posologie.

Mode d'administration	Nouveau-nés (< 1 mois)	Nourrissons (1 mois - 1 an)	Enfants (1 - 10 ans)
VOIE ORALE			
- digitalisation ⁽¹⁾ (mg/kg/jour)	0,050	0,070	0,050
- entretien ⁽²⁾ (mg/kg/jour)	0,012	0,017	0,012

VOIE INTRAVEINEUSE	75%	75%	75%
	des doses mentionnées ci-dessus		

- (1) On peut administrer immédiatement 50% de la dose, puis 1/4 de la dose à intervalles de 8 et 16 heures.
- (2) La dose d'entretien journalière s'élève à environ 1/4 de la dose de digitalisation et peut être administrée 24 heures après la dose de digitalisation initiale. Elle est généralement administrée en deux doses avec un intervalle de 12 heures.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie de la digoxine est prolongée et une réduction de la dose d'attaque ainsi que de la dose d'entretien s'impose.

4.3 Contre-indications

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

Lanoxin est contre-indiqué en cas de bloc cardiaque complet intermittent ou de bloc auriculo-ventriculaire de second degré, tout particulièrement s'il existe des antécédents de crises d'Adams-Stokes.

Lanoxin est contre-indiqué en cas d'arythmies supraventriculaires associées à une voie de conduction auriculo-ventriculaire accessoire, comme dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White, à moins que les caractéristiques électrophysiologiques de cette voie accessoire et tous les effets néfastes possibles de la digoxine sur les caractéristiques de celle-ci aient fait l'objet d'une évaluation. Lanoxin est également contre-indiqué si une voie accessoire est connue ou si sa présence est suspectée même s'il n'y a pas d'antécédents d'arythmies supraventriculaires antérieures.

Lanoxin est contre-indiqué dans la cardiomyopathie obstructive hypertrophique, à moins qu'il y ait de manière concomitante une fibrillation auriculaire et une insuffisance cardiaque mais même dans ce cas la prudence est recommandée s'il s'avère nécessaire d'utiliser Lanoxin.

Hypokaliémie ; insuffisance rénale avancée ; hypersensibilité à la digoxine et aux autres glycosides cardiotoniques; tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire.

Le LANOXIN est contre-indiqué en cas d'arythmies dues à une intoxication par glycosides cardiotoniques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante d'autres médicaments avec LANOXIN afin d'éviter un risque d'intoxication (Voir rubrique 4.5).

Une intoxication à la digoxine peut entraîner différentes formes d'arythmies, dont certaines peuvent être semblables aux arythmies ayant nécessité la prescription du produit.

La tachycardie supraventriculaire avec bloc AV intermittent, bien qu'elle ne soit pas le type d'arythmie le plus fréquemment causé par une intoxication par digoxine, requiert une attention particulière. En effet le rythme irrégulier ressemble cliniquement à une fibrillation auriculaire.

Dans certains cas de trouble sino-auriculaire (par ex., maladie du sinus), la digoxine peut provoquer ou exacerber une bradycardie sinusale ou provoquer un bloc sino-auriculaire.

Un traitement par la digoxine devrait, d'une manière générale, être évité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une amyloïdose cardiaque. Cependant, si aucun traitement alternatif n'est approprié, la digoxine peut être utilisée afin de contrôler le rythme ventriculaire chez des patients atteints d'amyloïdose cardiaque et de fibrillation auriculaire.

Dans de rares cas, la digoxine peut précipiter une vasoconstriction et devrait donc être évitée chez les patients présentant une myocardite.

Il se peut que les patients atteints de la maladie de beri-beri ne répondent pas de manière adéquate à la digoxine si la déficience en thiamine sous-jacente n'est pas traitée en parallèle.

La digoxine ne devrait pas être utilisée dans les cas de péricardite constrictive sauf pour contrôler le rythme ventriculaire en cas de fibrillation auriculaire ou afin d'améliorer un dysfonctionnement systolique.

La digoxine améliore la tolérance à l'effort chez les patients avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche et rythme sinusal normal. Cela peut être associé ou non à une amélioration du profil hémodynamique. Cependant, les avantages de la digoxine chez les patients souffrant d'arythmies supraventriculaires sont plus évidents au repos et moins évidents à l'effort.

Chez les patients recevant des diurétiques et un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), ou des diurétiques seuls, on a démontré que le retrait de la digoxine se traduit par une détérioration clinique.

L'utilisation de doses thérapeutiques de digoxine peut allonger l'intervalle PR et induire une dépression du segment ST à l'électrocardiogramme.

La digoxine peut provoquer de fausses modifications positives du complexe ST-T à l'électrocardiogramme pendant une épreuve d'effort. Ces effets électrophysiologiques reflètent un effet attendu du médicament et ne sont pas le signe d'une toxicité.

La détermination des taux sériques de digoxine peut être utile pour la détermination de la posologie. L'administration de doses toxiques de glycosides autres que la digoxine peut, lors d'un test spécifique pour la digoxine, entraîner une réaction incomplète et donc suggérer des taux sériques apparemment acceptables, qui ne correspondent toutefois pas aux symptômes. On conseillera de surveiller le patient pendant une interruption temporaire du traitement.

La dose d'attaque doit être réduite quand un traitement par digitaliques a été administré pendant les deux semaines précédentes.

Les doses d'attaque et d'entretien seront réduites chez les patients âgés et chez ceux présentant une diminution de la fonction rénale. Dans ces cas la possibilité d'une intoxication doit être prise en considération.

La fonction rénale et les électrolytes sanguins doivent être contrôlés régulièrement chez les patients traités par digoxine. La fréquence des contrôles dépend de l'état clinique du patient.

L'administration de Lanoxin à des patients souffrant d'une pathologie thyroïdienne se fera avec prudence.

Une dose d'attaque et d'entretien inférieure à la normale est suffisante en cas d'hypothyroïdie. En cas d'hyperthyroïdie, il existe une résistance relative à la digoxine, ce qui peut nécessiter une augmentation de la dose. Lors de l'administration de LANOXIN pendant une thyrotoxicose, il est nécessaire de réduire la dose dès que l'affection thyroïdienne est sous contrôle.

Les patients avec une affection respiratoire sévère peuvent présenter une sensibilité myocardique accrue aux glycosides digitaliques.

Les patients souffrant d'un syndrome de malabsorption ou ayant subi des reconstructions gastro-intestinales peuvent avoir besoin de doses plus importantes de digoxine.

Il peut être nécessaire de diminuer la dose de LANOXIN chez les patients sous traitement diurétique. Ces produits peuvent causer une déplétion potassique qui augmente la sensibilité du cœur aux glycosides cardiotoniques. Une hypokaliémie peut aussi être la conséquence d'un traitement par

glucocorticoïdes, d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale, d'une aspiration des sécrétions gastro-intestinales, d'un traitement par échangeurs d'ions et carbénoxolone. L'hypokaliémie peut également survenir en cas de sous-alimentation, de diarrhée, de vomissements et de cachexie.

Une hypoxie, une hypercalcémie, une hypomagnésémie et une hypokaliémie peuvent augmenter la sensibilité du myocarde.

L'hypercalcémie de toute origine prédispose le patient à une toxicité digitalique. Chez les patients digitalisés, le calcium peut provoquer des arythmies sévères, particulièrement lors d'une administration intraveineuse rapide. D'autre part, l'hypocalcémie peut neutraliser les effets de la digoxine chez l'homme; la digoxine peut donc être inefficace jusqu'au rétablissement des taux sériques de calcium à la normale. Ces interactions sont liées au fait que la digoxine affecte la contractilité et l'excitabilité du cœur de façon similaire au calcium.

Chez les patients ayant une hypomagnésémie, une toxicité peut apparaître malgré des concentrations sériques de digoxine inférieures à 2,0 ng/ml car une déplétion de magnésium sensibilise le myocarde à la digoxine. Par conséquent, il est souhaitable de maintenir les taux sériques de magnésium à la normale chez les patients traités avec la digoxine.

Une hyperkaliémie peut diminuer l'effet de la digoxine et en cas d'hyperkaliémie sévère, favoriser également l'apparition de troubles du rythme.

L'injection intramusculaire est douloureuse et s'accompagne d'une nécrose musculaire. Cette voie d'administration ne peut être recommandée.

Une injection intraveineuse rapide peut provoquer une vasoconstriction avec hypertension et/ou diminution de l'irrigation coronaire. L'injection lente de la substance est surtout importante chez les patients avec décompensation cardiaque hypertensive et infarctus myocardique aigu.

La cardioversion semble augmenter l'excitabilité cardiaque, probablement parce qu'elle implique une réduction brutale de la concentration intracellulaire de potassium dans le myocarde. Pour cette raison la cardioversion peut entraîner un syndrome de toxicité en cas de présence de digoxine dans l'organisme. Par conséquent, il est aussi déconseillé d'administrer la digoxine 24 à 48 heures avant la cardioversion, ceci en fonction du temps nécessaire à son élimination. En cas d'urgence, par exemple lors d'un arrêt cardiaque, le choc doit être limité au minimum. La cardioversion ne convient pas pour traiter les arythmies dues aux glycosides cardiotoniques.

Dans la période suivant immédiatement un infarctus, le myocarde est électriquement instable et a tendance à développer une arythmie de courte ou de longue durée. L'administration de la digoxine dans la période immédiate après un infarctus du myocarde n'est pas contre-indiquée. Cependant l'utilisation de médicaments inotropes chez certains patients ayant cette condition, peut résulter en une augmentation non souhaitée de la consommation d'oxygène du myocarde et de l'ischémie, et quelques études rétrospectives de suivi ont suggéré que la digoxine peut être associée à une augmentation du risque de décès. On doit garder à l'esprit la possibilité d'apparition d'arythmie chez des patients qui peuvent être hypokaliémiques après un infarctus du myocarde et qui sont probablement hémodynamiquement instables. Il s'ensuit qu'il faudra tenir compte également des limitations de réalisation d'une cardioversion pendant cette période.

L'efficacité de la digoxine dans les arythmies est principalement due au bloc de la conduction AV. S'il existe déjà un bloc AV partiel, il faut s'attendre à la progression rapide de ce bloc. En cas de bloc complet, le rythme idio-ventriculaire peut être supprimé.

En raison de la présence de lactose, les comprimés de Lanoxin sont contre-indiqués chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

a. Interactions permises :

- En cas d'insuffisance cardiaque le LANOXIN peut être utilisé avec des diurétiques et des vasodilatateurs.
- Dans certaines conditions cliniques comportant une arythmie, la prescription simultanée de LANOXIN et d'un antiarythmique peut se justifier. Sauf circonstances exceptionnelles, cette co-administration sera cependant contre-indiquée chez le patient présentant des troubles de la fonction sino-auriculaire ou un bloc auriculo-ventriculaire partiel ou complet. Dans tous les cas et aussi longtemps que le LANOXIN sera prescrit en même temps que l'antiarythmique, une surveillance attentive de la fonction sinusale et de la transmission auriculo-ventriculaire sera nécessaire; une prudence sera également exercée à l'égard du risque d'une augmentation possible des taux sériques de digoxine et d'une éventuelle intoxication digitalique.

b. Interactions indésirables :

Celles-ci peuvent être la conséquence de la sensibilité à la digoxine, de l'excrétion rénale, de la liaison tissulaire, de la liaison aux protéines plasmatiques, de la distribution corporelle et des capacités de résorption intestinale. La meilleure précaution est de tenir compte de la possibilité d'interactions lors du traitement et en cas de doute, de déterminer la concentration plasmatique.

Des agents causant une hypokaliémie ou une déplétion potassique intracellulaire peuvent augmenter la sensibilité du cœur au LANOXIN.

Ces substances comprennent

- les diurétiques
- les sels de lithium
- les corticostéroïdes
- le carbénoxolone.

Les patients recevant du LANOXIN sont plus sensibles aux effets d'une hyperkaliémie exacerbée par suxaméthonium.

Les taux sériques de digoxine peuvent être augmentés par l'administration concomitante des substances suivantes :	Les taux sériques de digoxine peuvent être réduits par l'administration concomitante des substances suivantes :
• amiodarone	• antacides
• flécaïnide	• certains laxatifs de lest
• prazosine	• association kaolin – pectine
• propafénone	• acarbose
• quinidine *	• néomycine
• spironolactone	• pénicillamine
• macrolides : érythromycine, clarithromycine	• rifampicine
• tétracycline	• certains cytostatiques
• gentamicine	• métoclopramide
• itraconazole	• sulfasalazine
• quinine	• adrénaline
• triméthoprime	• salbutamol
• alprazolam	• colestyramine
• indométhacine	• phénytoïne
• propanthéline	• le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) **
• nefazodone	
• atorvastatin	
• cyclosporine	
posaconazole	
osimertinib	

* Aux doses habituelles de quinidine la concentration de digoxine augmente d'environ 50 %.

** La prise du millepertuis doit être arrêtée avant de débiter un traitement à la digoxine. Si cet arrêt intervient en cours de traitement, les taux de digoxine sont susceptibles d'augmenter et d'induire une intoxication. Une réduction de la posologie de la digoxine peut alors s'avérer nécessaire.

Les *antagonistes du calcium* peuvent soit augmenter soit ne pas modifier les taux sériques de digoxine :

- vérapamil, félodipine et tiapamil augmentent les taux sériques de digoxine.
- nifédipine et diltiazem peuvent augmenter ou ne pas modifier les taux sériques de digoxine.
- Isradipine n'a pas d'influence sur les taux sériques de digoxine.

Les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* peuvent également augmenter ou ne pas modifier les taux sériques de digoxine.

Milrinone ne modifie pas les taux sériques de steady-state de la digoxine.

La digoxine est un substrat de la glycoprotéine-P. Ainsi, les inhibiteurs de glycoprotéine-P peuvent augmenter les concentrations sériques de digoxine en accroissant son absorption et/ou en réduisant son élimination rénale (Voir rubrique 5.2).

L'administration intraveineuse de *calcium* peut induire des arythmies graves chez les patients digitalisés.

L'utilisation de *β-bloquants* entraîne un risque de bloc auriculo-ventriculaire.

Lors de l'administration de réserpine, il existe un risque plus important de bradycardie, alors que les *β-mimétiques* augmentent le risque d'arythmie.

La dose de digoxine peut devoir être augmentée lors de l'administration concomitante d'hormones thyroïdiennes chez des patients hypothyroïdiens digitalisés.

4.6 Grossesse et allaitement

Tératogénicité

Il n'existe jusqu'à présent pas de données quant à sa tératogénicité chez l'homme.

Fertilité

On ne dispose pas d'information concernant l'effet de la digoxine sur la fertilité humaine.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de digoxine n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse. La posologie peut être moins prévisible chez les femmes enceintes nécessitant chez certaines de ces femmes une augmentation de la dose de digoxine. Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'utilisation de digoxine ne doit être envisagée que si le bénéfice clinique attendu du traitement pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus en cours de développement.

Malgré une exposition anténatale importante à des préparations digitaliques, on n'a pas observé d'effets indésirables sur le fœtus ni le nouveau-né lorsque les taux sériques maternels de digoxine sont maintenus dans les limites normales. Bien que l'on ait pensé qu'un effet direct de la digoxine sur le myomètre puisse se traduire par une prématurité relative et un faible poids à la naissance, un rôle contributif de la maladie cardiaque sous-jacente ne peut être exclu.

On a fait état d'effets indésirables chez le fœtus chez des mères présentant une intoxication digitalique.

La digoxine est excrétée dans le lait maternel mais en quantités cliniquement négligeables.

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

Comme on a rapporté des troubles du système nerveux central et des troubles visuels chez des patients recevant du LANOXIN, les patients doivent être prudents avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses.

4.8 Effets indésirables

En général, les effets indésirables de la digoxine sont liés à la dose et se manifestent à des doses supérieures à celles nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique. Par conséquent, les effets indésirables sont moins fréquents lorsque la digoxine est administrée en respectant les limites de la posologie recommandée ou des taux sériques thérapeutiques et lorsqu'une attention particulière est portée aux traitements et maladies associés.

Vu la faible marge entre les doses thérapeutiques et toxiques de la digoxine, les effets indésirables s'accompagnent souvent de signes de surdosage. Ces symptômes peuvent toutefois être imputables à un taux plasmatique temporairement excessif dû à une résorption rapide. Ils peuvent comprendre de l'anorexie, des nausées et des vomissements et ils disparaissent le plus souvent après quelques heures. La toxicité de la digoxine peut causer diverses arythmies et troubles du système de conduction. Des taux plasmatiques supérieures à 2 ng/ml entraînent souvent des signes d'intoxication chez l'adulte. Ils disparaissent plus lentement que les effets indésirables non cardiaques.

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10.000$), les rapports isolés y compris.

Les événements très fréquents et fréquents ont été, en général, établis à partir de données d'essais cliniques. La fréquence n'a pas été calculée pour les autres événements car ces ceux-ci étaient, soit rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance spontanée, soit il n'y avait pas de données disponibles pour estimer leur fréquence.

Effets indésirables identifiés à partir des essais cliniques et rapportés au cours de la surveillance post-marketing.

Trouble du système cardio-vasculaire :

Fréquent : arythmies, troubles du système de conduction, bigéminie, trigéminie, allongement de l'intervalle PR, bradycardie sinusale.

Très rare : tachyarrythmies supraventriculaires, tachycardie auriculaire (avec ou sans bloc), tachycardie jonctionnelle (nodale), arythmie ventriculaire, contraction ventriculaire prématurée, abaissement du segment ST.

Troubles du système gastro-intestinal :

Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée.

Très rare : ischémie intestinale, nécrose intestinale.

Troubles du système nerveux central :

Fréquent : troubles neurologiques, vertiges.

Très rare : maux de tête, indifférence, somnolence..

Troubles psychiatriques :

Peu fréquent : dépression.

Très rare : psychoses, apathie, confusion.

Troubles visuels :

Fréquent : troubles de la vision des couleurs (vision jaune), vision brouillée, scotomes.

Troubles du système endocrinien :

Très rare : une gynécomastie peut survenir lors d'une administration à long terme.

Troubles du système hématologique et lymphatique :

Très rare : thrombocytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare : anorexie.

Troubles du système cutané :

Fréquent : rash cutané de type urticarien ou scarlatiniforme pouvant être accompagnés d'une éosinophilie prononcée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très rare : fatigue, malaise, faiblesse.

Les effets indésirables de la digoxine chez le nourrisson et l'enfant diffèrent de ceux observés chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes :

Les symptômes et les manifestations de toxicité sont en général semblables à ceux décrits sous la rubrique 4.8 mais ils peuvent être plus fréquents et plus sévères.

Les signes et les manifestations d'une intoxication par la digoxine sont plus fréquents à des concentrations supérieures à 2,0 nanogrammes/ml (2.56 nanomol/l). Il existe toutefois d'importantes variations interindividuelles. L'état clinique, l'ionogramme et la fonction thyroïdienne sont des facteurs importants permettant de déterminer si les symptômes d'un patient sont dus à la digoxine (voir rubrique 4.2).

Adultes

Chez l'adulte sans cardiopathie, les observations cliniques semblent indiquer qu'une dose excessive de 10 à 15 mg de digoxine est mortelle chez la moitié des patients. L'ingestion d'une dose supérieure à 25 mg de digoxine par un adulte sans cardiopathie conduit au décès ou à une toxicité progressive ne répondant qu'à l'administration de fragments d'anticorps Fab anti-digoxine.

Manifestations cardiaques

Les symptômes cardiaques sont les signes les plus fréquents et les plus sévères tant d'une intoxication aiguë que d'une intoxication chronique. Les effets cardiaques les plus importants surviennent en

général 3 à 6 heures après l'intoxication et peuvent persister pendant 24 heures ou plus. L'intoxication par la digoxine peut entraîner pratiquement tous les types d'arythmies. Il est fréquent d'observer divers troubles du rythme chez un même patient. Il peut s'agir d'une tachycardie auriculaire paroxystique avec bloc auriculo-ventriculaire (BAV) variable, d'un rythme jonctionnel accéléré, d'une fibrillation auriculaire lente (avec de très faibles variations au niveau du rythme ventriculaire) et d'une tachycardie ventriculaire bidirectionnelle.

Des contractions ventriculaires prématurées (CVP) sont souvent les premières arythmies. Elles sont aussi les plus fréquentes. Souvent, on observe également du bigéminisme ou du trigéminisme.

Une bradycardie sinusale et autres bradyarythmies sont très fréquentes.

Des blocs AV du premier, du deuxième et du troisième degré ainsi qu'une dissociation AV sont également fréquents.

Les premiers signes d'une intoxication peuvent consister uniquement en un allongement de l'intervalle PR.

Une tachycardie ventriculaire peut également être un signe d'intoxication.

En général, un arrêt cardiaque dû à une asystolie ou à une fibrillation ventriculaire secondaire à une intoxication à la digoxine est mortel.

Un surdosage aigu massif en digoxine peut entraîner une hyperkaliémie légère à marquée en raison d'une inhibition de la pompe sodium/potassium. L'hypokaliémie peut contribuer à la toxicité (voir rubrique 4.4).

Manifestations extra-cardiaques

Des symptômes digestifs sont très fréquents à la fois en cas d'intoxication aiguë et d'intoxication chronique.

Dans la plupart des rapports publiés, les symptômes digestifs précèdent les manifestations cardiaques chez près de la moitié des patients. Anorexie, nausées et vomissements sont signalés avec une incidence allant jusque 80 %. Ces symptômes se manifestent habituellement au début de l'intoxication.

Les signes neurologiques et visuels surviennent à la fois en cas d'intoxication aiguë et chronique. Vertiges, divers troubles du SNC, fatigue et malaises sont très fréquents. Les troubles visuels les plus fréquents sont une confusion de la vision des couleurs (prédominance du jaune-vert). Ces symptômes neurologiques et visuels peuvent persister, même après la disparition d'autres signes de toxicité.

En cas d'intoxication chronique, des symptômes extra-cardiaques, aspécifiques, tels que malaises et faiblesse, peuvent prédominer.

Enfants

Chez l'enfant âgé de 1 à 3 ans sans cardiopathie, les observations cliniques semblent indiquer qu'une dose excessive de 6 à 10 mg de digoxine est mortelle chez la moitié des patients.

L'ingestion d'une dose de digoxine supérieure à 10 mg par un enfant âgé de 1 à 3 ans, sans cardiopathie, est toujours mortelle en l'absence de traitement par fragments Fab anti-digoxine.

Chez l'enfant, la plupart des symptômes de toxicité surviennent pendant ou juste après la phase de charge de la digoxine.

Manifestations cardiaques

Les mêmes arythmies ou combinaisons d'arythmies que celles observées chez l'adulte peuvent survenir chez l'enfant. La tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la fibrillation auriculaire rapide sont moins fréquentes chez l'enfant.

Le risque de développer un trouble de conduction AV ou une bradycardie sinusale est plus élevé chez l'enfant.

Les ectopies ventriculaires sont moins fréquentes; toutefois, des ectopies ventriculaires, des tachycardies ventriculaires et des fibrillations ventriculaires ont été rapportées en cas de surdosage massif.

Chez le nouveau-né, une bradycardie sinusale, un arrêt sinusal et/ou un allongement de l'intervalle PR sont des signes fréquents de toxicité. Une bradycardie sinusale est fréquente chez le nourrisson et chez l'enfant. Chez l'enfant plus âgé, le bloc AV est le trouble de conduction le plus fréquent.

Toute arythmie et tout trouble de conduction cardiaque se développant chez un enfant prenant de la digoxine doit être considéré comme provoqué par la digoxine, jusqu'à preuve du contraire par d'autres examens.

Manifestations extra-cardiaques

Les symptômes extra-cardiaques fréquemment observés sont semblables à ceux observés chez l'adulte : symptômes digestifs, SNC et visuels. Mais les nausées et les vomissements ne sont pas fréquents chez le nourrisson et chez le petit enfant.

Outre les effets indésirables observés aux doses recommandées, une perte de poids dans les tranches d'âge plus élevées et un mauvais développement des nourrissons, des douleurs abdominales dues à une ischémie mésentérique, de la somnolence et des troubles du comportement, y compris des symptômes psychotiques, ont été signalés en cas de surdosage.

Traitement :

En cas d'intoxication aiguë l'hospitalisation est nécessaire. Un lavage d'estomac et un monitoring ECG sont suffisants si la dose vient d'être ingérée, p.e. en cas d'une intoxication accidentelle ou d'une tentative de suicide.

Après ingestion d'une dose massive de digoxine, les patients doivent recevoir de fortes doses de charbon actif absorbant, pour prévenir son absorption.

Lors d'une toxicité insidieuse, lorsque l'arrêt du traitement en soi n'est pas suffisant, on conseille de corriger tout d'abord l'hypokaliémie. Une perfusion lente de 20-80 mEq/l sous forme d'une solution de chlorure de potassium à 60 mEq/l, administrée en trois heures, est recommandée dans les cas d'urgence. Sinon on administrera des suppléments de chlorure de potassium par voie orale.

Ceci se fera éventuellement sous monitoring. En cas d'intoxication grave, une hyperkaliémie fatale peut survenir suite à la libération de potassium à partir des muscles du squelette. Il faut déterminer la kaliémie avant de prescrire du potassium.

On peut administrer de l'atropine en cas de bradycardie.

Les tachyarythmies auriculaires sont souvent accompagnées d'un bloc AV et ne nécessitent pas de traitement actif si le rythme ventriculaire n'est pas trop rapide. Elles peuvent répondre à la phénytoïne, bien qu'elles ne réagissent pas souvent à la lidocaïne qui est plus souvent employée dans les tachyarythmies ventriculaires.

Si les techniques de réanimation classiques ne permettent pas de contrôler les symptômes de l'intoxication, on peut utiliser des anticorps antidigoxine Fab (Digitalis Antidot BM) disponibles au Centre Antipoisons (tél : 070/245.245) ou auprès de Roche Belgium (tél : 02/525.82.65).

La dialyse n'est pas indiquée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: glycoside cardiotonique, code ATC: C01A A05.

La digoxine augmente la contractilité du myocarde par action directe. Cet effet est proportionnel à la dose dans la gamme inférieure et un certain effet est atteint avec un dosage assez faible. Il se produit même dans un myocarde normal, bien que ce soit alors entièrement sans intérêt physiologique. L'effet primaire de la digoxine est spécifiquement d'inhiber l'adénosine-triphosphatase, et donc l'activité d'échange sodium-potassium ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$), la distribution ionique altérée au niveau de la membrane provoquant une augmentation de l'influx d'ions de calcium et donc une disponibilité accrue de calcium au moment du couplage excitation – contraction. L'efficacité de la digoxine peut dès lors s'avérer considérablement potentialisée lorsque la concentration extracellulaire de potassium est faible, l'hyperkaliémie ayant un effet inverse.

La digoxine a le même effet fondamental d'inhibition du mécanisme d'échange $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ sur les cellules du système nerveux autonome, le stimulant à exercer une activité cardiaque indirecte. Une augmentation de l'influx vagal efférent conduit à une diminution du tonus sympathique et à un ralentissement de la vitesse de conduction du stimulus dans les oreillettes et le nœud auriculo-ventriculaire. Par conséquent, le principal effet positif de la digoxine est une diminution de la fréquence ventriculaire.

La modification indirecte de la contractilité cardiaque est également le résultat de changements du tonus veineux provoqué par la modification de l'activité autonome et la stimulation veineuse directe. L'interaction entre l'activité directe et indirecte gouverne l'ensemble de la sensibilité circulatoire qui n'est pas identique pour tous les sujets. En présence de certaines arythmies supraventriculaires, le ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, médié par le système nerveux, prime.

Le degré d'activation neurohormonale chez des patients présentant une insuffisance cardiaque est associé à une détérioration clinique et à un risque accru de décès. La digoxine réduit l'activation tant du système nerveux sympathique que du système rénine-angiotensine, indépendamment de ses effets inotropes et peut donc théoriquement avoir une influence sur la survie. Il n'existe cependant pas d'étude démontrant que la digoxine améliore la survie chez les patients avec décompensation cardiaque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration intraveineuse donne un effet électrophysiologique perceptible dans les 10 minutes qui suivent, avec un effet maximal après 2 heures. Après administration orale, l'activité débute après 30 à 60 min., atteignant son maximum après 4 à 6 heures. LANOXIN est absorbé de façon passive au niveau de l'intestin.

La résorption est très variable en fonction de chaque individu. Lorsque LANOXIN est administré après un repas, la résorption est ralentie mais la quantité totale de digoxine absorbée est, en général, inchangée. Lorsque Lanoxin est administré avec un repas à haute teneur en fibre, la quantité de digoxine absorbée après avoir pris une dose par voie orale peut cependant être réduite.

On peut ainsi éviter des pics plasmatiques élevés si on les suspecte de provoquer des symptômes. Des taux sanguins maximaux sont obtenus une à deux heures après la prise orale. Suit alors une période de 3 à 5 heures pendant laquelle la concentration diminue rapidement, ce qui correspond à la phase de distribution.

La digoxine est un substrat de la glycoprotéine-P. En tant que protéine de la membrane apicale des entérocytes, la glycoprotéine-P peut limiter l'absorption de la digoxine. La glycoprotéine-P dans les tubules rénaux proximaux apparaît être un facteur important dans l'élimination rénale de la digoxine (voir rubrique 4.5).

Chez l'individu normal, la concentration plasmatique baisse de façon exponentielle avec une demi-vie de 1,5 à 2 jours. Si l'on veut déterminer la concentration plasmatique, on prélèvera un échantillon de sang pendant cette période de changements lents, au minimum 6 heures après la prise orale.

Environ 75 % de la quantité disponible de LANOXIN sont éliminés sous forme inchangée par les reins, tant par excrétion tubulaire que par filtration glomérulaire.

Lorsque la fonction rénale est diminuée, la digoxine se maintient plus longtemps dans l'organisme et la diminution de la clairance est proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine.

La digoxine présente dans l'organisme est principalement liée aux cellules et les muscles du squelette en constituent les dépôts les plus importants. 30 % de la petite fraction circulant dans le plasma sont liés aux protéines. Par conséquent, la dialyse ne diminuera pas notablement la concentration de la digoxine dans l'organisme.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'y a pas de données concernant les effets mutagènes ou carcinogènes de la digoxine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

LANOXIN 0,125 et 0,250 mg comprimés :

Lactose monohydraté – amidon de maïs - amidon de maïs modifié - amidon de riz - stéarate de magnésium.

LANOXIN 0,500 mg/2ml solution injectable :

Phosphate disodique anhydre - acide citrique monohydraté - propylèneglycol - éthanol - eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Données non fournies.

6.3 Durée de conservation

LANOXIN 0,125 et 0,250 mg comprimés : 5 ans

LANOXIN 0,500 mg/2ml solution injectable : 5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés : pas de précautions particulières de conservation.

Solution injectable : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les ampoules de solution injectable seront également conservées à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

LANOXIN 0,125 mg comprimés :

Le comprimé est blanc, rond et plat, gravé « D012 » sur l'un des côtés.

Boîte contenant 60 et 90 comprimés.

LANOXIN 0,250 mg comprimés :

Le comprimé est sécable, blanc, rond et biconvexe, gravé « D025 » sur l'un des côtés.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

Boîtes contenant 60, 90 et 120 comprimés. (250 comprimés: emballage clinique).

LANOXIN 0,500mg/2ml solution injectable:

La solution pour injection est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore.

Boîtes de 5 ampoules à 2 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les ampoules peuvent être diluées à l'aide de glucose 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

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

Aspen Pharma trading limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24,Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dénomination	Belgique	Luxembourg
Lanoxin 0,125 mg comprimés	BE158295	2003087544 Numéro national : 0950967
Lanoxin 0,250 mg comprimés	BE158207	2003087545 : Numéro national : 0950953
Lanoxin 0,500 mg/2ml solution injectable	BE058213	2003087547 : Numéro national : 0192087

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

A. Date de première autorisation :

Dénomination	Belgique	Luxembourg
LANOXIN 0,125 mg comprimés	17/09/1986	
LANOXIN 0,250 mg comprimés	10/05/1962	
LANOXIN 0,500 mg/2ml solution injectable	01/05/1962	

B. Date de renouvellement de l'autorisation:

Dénomination	Belgique	Luxembourg
LANOXIN 0,125 mg comprimés	11/08/2003	
LANOXIN 0,250 mg comprimés	11/08/2003	
LANOXIN 0,500 mg/2ml solution injectable	11/08/2003	

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

Date d'approbation : 06/2024