1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIGOXINE NATIVELLE 0,25 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Digoxine..... 0,250 mg

Pour un comprimé

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Insuffisance cardiaque.
- troubles du rythme supraventriculaire: ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose d'entretien chez l'adulte:

0,25 mg par jour, soit 1 comprimé de DIGOXINE NATIVELLE 0,25 mg par jour.

Sujet âgé:

En raison d'une baisse physiologique de la fonction rénale et d'une sensibilité augmentée à la digoxine, la posologie doit généralement être réduite à 0,125 mg par jour, soit 1 comprimé d'HEMIGOXINE NATIVELLE 0,125 mg par jour.

Insuffisant rénal:

En raison de l'élimination rénale de la digoxine, la posologie doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale appréciée par la clairance de la créatinine mesurée à partir de la formule de Cockroft. A titre indicatif, la posologie d'entretien recommandée chez l'insuffisant rénal sévère (Clcreat inférieure à 30ml/min) est de 0,125 mg tous les deux jours, soit 1 comprimé d'HEMIGOXINE NATIVELLE 0,125 mg tous les 2 jours.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, un dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, et si des signes évoquant un surdosage (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), un sousdosage (non contrôle de l'insuffisance cardiaque) ou des anomalies électriques l'exigent.

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la 1ère semaine, et au moins 8 heures après la dernière prise.

Les valeurs préconisées se situent entre 0,5 et 1,5 ng/ml. La digoxinémie moyenne des patients de l'étude DIG était de 0,80 ng/ml (soit 1,02 nmol/l) après 12 mois (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.
Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau.

4.3. Contre-indications

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

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de:

- blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et du 3ème degré non appareillés,
- hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique (voir rubrique 4.4),
- tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White,
- tachycardie et fibrillation ventriculaires,
- hypokaliémie non corrigée,
- association au sultopride, au calcium (sels de) voie IV, au millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'arrêt des digitaliques est impératif en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) liée à une hypersensibilité, à un surdosage ou à une hypokaliémie.

Il est conseillé d'arrêter le traitement 3 jours (2 demi-vies) avant un choc électrique.

Ce médicament est généralement déconseillé en association à la midodrine (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi

Ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas de cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive.

Une surveillance attentive du traitement, avec contrôle ECG, est recommandée, en particulier en cas de:

- insuffisance rénale sévère; il est alors nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine,
- insuffisance hépatique sévère.

Une surveillance clinique et électrocardiographique attentive est également recommandée en début de traitement:

- dans les insuffisances cardiaques avec B.A.V. du 1° degré,
- lorsque la sensibilité aux digitaliques est accrue (hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie, hypercalcémie).

Insuffisance cardiaque évoluée

Dans les insuffisances cardiaques évoluées, une surveillance rigoureuse clinique et électrocardiographique est indispensable; en cas d'insuffisance cardiaque évoluée, l'association à un traitement diurétique intense doit faire surveiller rigoureusement la kaliémie car l'hypokaliémie majore l'action de la digoxine sur l'hyperexcitabilité ventriculaire.

A ce stade de l'insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale fonctionnelle est souvent associée; cela justifie une surveillance de la digoxinémie et une adaptation des doses en conséquence.

L'hospitalisation avec surveillance stricte de l'ECG est souvent nécessaire pour rechercher des signes d'hyperexcitabilité justifiant l'arrêt du traitement (bigéminisme ventriculaire, salves de tachycardie ventriculaire).

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie augmentant fortement la toxicité des digitaliques, on recherchera l'existence de facteurs favorisants: diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B (voie I.V.); au besoin, avant traitement, une kaliémie sera effectuée et une éventuelle hypokaliémie corrigée; en cours de traitement la kaliémie sera périodiquement contrôlée.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, il est important de surveiller la kaliémie régulièrement. Chez ces patients, une surveillance clinique (voire biologique) de l'état d'hydratation est également nécessaire.

Anesthésie générale

Le médecin traitant doit informer l'anesthésiste réanimateur de la prise de digoxine. Les anesthésiques interagissent avec les digitaliques. De plus, l'hypoxie, l'alcalose et l'hypokaliémie majorent les effets des digitaliques.

Une surveillance du ionogramme sanguin et de la digoxinémie est recommandée.

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

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des anticholinestérasiques, de la pilocarpine etc.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique 4.3)

+ Calcium (sels de) (voie I.V.)

Risque de troubles du rythme graves, voire mortels.

+ Millepertuis

Diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis.

+ Sultopride

Risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ Midodrine (sympathomimétique alpha)

Troubles de l'automatisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et/ou intraventriculaire.

Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine.

Surveillance clinique et E.C.G. et éventuellement, adapter la posologie des digitaliques.

+ Calcium (sels) (voie orale) en particulier en cas d'association avec la vitamine D. Risque de troubles du rythme.

Surveillance clinique, et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie. Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Cholestyramine

Diminution de l'absorption digestive des digitaliques.

Prendre ces médicaments à distance des digitaliques (plus de 2 heures si possible).

+ Clarithromycine, érythromycine

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine ou l'érythromycine et après son arrêt.

+ Hydroquinidine, quinidine (et par extrapolation, le deslanoside)

Trouble de l'automatisme (arythmie), dépression de l'automatisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. De plus, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine.

Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie.

+ Hypokaliémants

Amphotéricine B (voie I.V.), corticoïdes (gluco, minéralo) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), tétracosactide, laxatifs stimulants.

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance clinique, contrôle de la kaliémie et s'il y a lieu, E.C.G.

+ Itraconazole

Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme: diminution de l'élimination.

Surveillance clinique, et, s'il y a lieu, de l'E.C.G. et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'Itraconazole et après son arrêt.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride): antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), sultopride (neuroleptique benzamide), certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, halopéridol, pimozide, dropéridol), autres: cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, spiramycine IV, vincamine IV halofantrine, pentamidine, moxifloxacine, luméfantrine.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique

+ Ritonavir

Augmentation de la digoxinémie, plus marquée pour la voie intraveineuse, par augmentation de l'absorption de la digoxine ou diminution de sa clairance rénale. Surveillance clinique, et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie, avec adaptation éventuelle de la posologie de digoxine.

+Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive de la digoxine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la digoxine (plus de deux heures, si possible).

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de la digoxine.

Prendre le sucralfate à distance de la digoxine (plus de 2 heures, si possible).

+ Sulfasalazine

Diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50 pour cent.

Surveillance clinique, E.C.G. et, éventuellement, contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.

+ Télithromycine

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la télithromycine et après son arrêt.

+ Vérapamil

Bradycardie excessive et bloc auriculo-ventriculaire par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extra-rénale.

Surveillance clinique, E.C.G. et, éventuellement, contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique de la digoxine.

En clinique, l'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparement révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Les concentrations mesurées en fin de grossesse sont en général nettement plus faibles que celles retrouvées plusieurs semaines après l'accouchement.

En conséquence, l'utilisation de la digoxine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est nécessaire, surtout lorsque l'on se rapproche du terme, afin d'assurer une digitalisation adéquate.

Allaitement

Ce produit passe en très faible quantité dans le lait maternel et donne lieu à des concentrations très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. Il est possible d'allaiter pendant le traitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Hyperexcitabilité ventriculaire (voir rubrique 4.4).
  L'arrêt des digitaliques est indispensable en cas d'hypersensibilité ou de surdosage (voir rubrique 4.4).
- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), sont les premiers symptômes fréquents et précoces de la toxicité digitalique. Ils cessent rapidement à l'arrêt du traitement.
- Troubles de la vision en particulier chez le sujet âgé, devant faire suspecter un surdosage,
- Troubles psychiatriques (convulsion, délire, hallucinations, psychose) en particulier chez le sujet très âgé, devant faire suspecter un surdosage.
- Gynécomastie exceptionnelle,
- Manifestations allergiques exceptionnelles (réactions cutanées).
- Thrombopénie, exceptionnelles en dehors d'un surdosage.
- A l'ECG, l'aspect en cupule du segment ST est habituelle et traduit une imprégnation digitalique et nullement un surdosage.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes:

- troubles cardiaques avec perturbation de l'ECG potentiellement graves voire mortels: tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.
- troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision.

Conduite d'urgence:

- dans le cas de surdosage thérapeutique: suppression complète du digitalique (ce qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiarythmique ou d'isoprénaline à fortes doses; en cas de bradycardie: atropine; en cas d'hyperexcitabilité myocardique: phénytoïne, lidocaïne;
- dans le cas d'intoxication massive: hospitalisation dans un service spécialisé pour lavage gastrique précoce (moins de 3 heures après ingestion), pour surveillance par moniteur cardiaque et montée éventuelle d'une sonde endocavitaire en cas de bradycardie ou de troubles sévères de la conduction. Utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : GLUCOSIDE CARDIOTONIQUE code ATC : C01AA05 (Système cardiovasculaire).

- Augmentation de la contractilité myocardique (effet inotrope positif).
- Diminution de la fréquence sinusale peu marquée et liée de façon plus importante à l'augmentation du tonus vagal et à la réduction du tonus sympathique.
- Ralentissement de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire, à l'origine du ralentissement des tachycardies supraventriculaires par réduction du nombre d'influx qui traversent le nœud auriculo-ventriculaire; pas d'action sur la conduction intraventriculaire.
- Augmentation de l'excitabilité de la fibre myocardique aux doses suprathérapeutiques.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiaques (diminution du tonus sympathique) conduisant à la réduction de la pré-charge et de la post-charge.

Dans l'étude DIG, essai randomisé ayant comparé la digoxine au placebo chez 6800 insuffisants cardiaques pendant 37 mois, il a été démontré que la digoxine diminuait de 28 % (IC95 % de 21 % à 34 %, p0,001) le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un effet neutre sur la mortalité toutes causes (digoxine 34,8 %, placebo 35,1 %). La digoxine a d'autre part baissé de 25 % le critère décès par insuffisance cardiaque et hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC95 % de 18 % à 31 %, p0,001). La digoxinémie moyenne des patients de cette étude était de 0,80 ng/ml (soit 1,02 nmol/l). Dans une analyse secondaire des résultats de l'étude DIG, les concentrations >1,2 ng/ml étaient liées à un moins bon pronostic alors que les concentrations entre 0,5 et 0,8 ng/ml semblaient avoir un meilleur rapport bénéfice/risque, sans qu'on puisse avec certitude établir une relation de cause à effet entre la concentration et le pronostic.

L'étude RADIANCE a été réalisée chez des patients (Classe II – III, FE 0,35), en rythme sinusal, recevant IEC, diurétiques et digoxine. Par randomisation, la digoxine a été remplacée par un placebo chez la moitié des patients, l'autre moitié continuant le traitement. A la 12ème semaine, l'insuffisance cardiaque s'est aggravée près de 6 fois plus souvent : RR = 5,9 (2,1 – 17,2, p 0,001) dans le groupe placebo, le test de marche de 6 minutes s'altérait significativement (p=0,01), ainsi que la fraction d'éjection (p=0,001).

Dans les études portant sur le traitement d'insuffisance cardiaque, réalisées avec les IEC, les bêta-bloquants, les ARA 2 ou la spironolactone, et ayant comme critère principal la mortalité, la digoxine était associée au traitement dans 50 à 94% des cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Absorption digestive de l'ordre de 70 à 80 %.

Distribution

Fort pourcentage de digoxine sous forme libre dans le sang non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action: début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, une à deux heures per os.

Biotransformation

Transformations biochimiques au niveau hépatique d'une faible proportion (de l'ordre de 10 %) en métabolites dont certains sont actifs.

Élimination

Elimination essentiellement rénale sous forme non transformée; il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine.

Linéarité/non-linéarité

Facteurs limitant l'activité: reins (90 pour cent), foie (10 pour cent).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Demi-vie plasmatique: 36 heures. L'équilibre est obtenu à partir du sixième jour. Le contrôle de la digoxinémie ne devra être effectué qu'après ce délai.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 40 ou 700 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 334 660 9 1: 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 34009 303 137 2 5: 40 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 34009 553 025 7 5: 700 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I