

Paris, le 25 février 2015

Lettre d'information destinée aux professionnels de santé

Objet: DIGIFAB[®] 40 mg, poudre pour solution pour perfusion, Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins) - boîte de 1 flacon

Madame, Monsieur et Cher confrère,

Par lettre en date du 22 octobre 2007, nous vous avons informés de l'arrêt définitif de la fabrication et de la commercialisation de la spécialité pharmaceutique **DIGIDOT[®] 80 mg**, poudre pour solution pour perfusion (Fragment Fab d'immunoglobuline antidigitalique ovin) - boîte de 1 flacon - par les Laboratoires Roche.

Nous vous avons alors approvisionnés avec la spécialité équivalente importée **Digitalis-Antidot[®]** puis depuis février 2008 avec la spécialité **DIGIBIND[®] 38 mg**, poudre pour solution injectable (Fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab) d'origine ovine) importée par les Laboratoires GSK et dont les stocks arrivent à épuisement.

Depuis avril 2011, afin de vous permettre d'assurer la prise en charge de vos patients, les laboratoires SERB en accord avec l'ANSM ont mis à votre disposition, à titre exceptionnel et transitoire, un autre médicament contenant la même substance active dans le cadre d'une autorisation d'importation. Il s'agit de la spécialité **DIGIFAB[®] 40 mg**, poudre pour solution pour perfusion, Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins) - boîte de 1 flacon, fabriquée au Royaume-Uni par les Laboratoires Protherics UK Ltd, autorisée et commercialisée alors uniquement aux États-Unis.

Les Laboratoires Protherics UK Ltd ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché au Royaume-Uni pour cette spécialité, nous vous approvisionnons désormais en **DIGIFAB[®] 40 mg**, présentation autorisée et commercialisée au Royaume-Uni.

Vous trouverez ci-joint, pour information, la traduction du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de **DIGIFAB[®] 40 mg**, poudre pour solution pour perfusion, Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins).

Sur le plan pharmaceutique, nous souhaitons attirer particulièrement votre attention sur les éléments suivants propres à la spécialité DIGIFAB[®] :

- Composition :

Substance active

Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins)40 mg

Excipients

Mannitol
Acide acétique
Acétate de sodium

Pour un flacon de poudre.

DIGIFAB[®] ne contient aucun agent de conservation.

SERB Laboratoires

40 avenue George V
75008 Paris - FRANCE

Tel +33 (0)1 73 03 20 00
Fax +33 (0)1 46 36 75 47

info@serb-labo.com
www.serb-labo.com

S.A.S. au capital de 5 079 685 €
RCS Paris B 552 005 241 - FR 16 552 005 241

- **Reconstitution :**

Chaque flacon de DIGIFAB[®] doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparations injectables et mélangé doucement.

Il est possible d'ajouter au produit reconstitué du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume approprié pour l'injection.

- **Précautions particulières de conservation :**

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

Ne pas congeler.

Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

- **Posologie et Mode d'administration :**

Chaque flacon de DIGIFAB[®] contient 40 mg de fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins) pouvant fixer environ 0,5 mg de digoxine. La dose de DIGIFAB[®] varie selon la quantité de digoxine à neutraliser : il est impératif de se reporter au RCP ci-joint pour déterminer la posologie adaptée au cas par cas.

Il convient d'administrer le DIGIFAB[®] lentement par voie intraveineuse sur une période d'au moins 30 minutes.

Nous vous précisons que les Laboratoires SERB prennent en charge l'exploitation des lots de **DIGIFAB[®] 40 mg, poudre pour solution pour perfusion, Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins)**, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles. A cet effet, les numéros de téléphone et de télécopie ci-joints sont accessibles 24 heures sur 24 :

- téléphone : 01 73 03 20 00
- télécopie : 01 78 76 99 43

Nous regrettons vivement la gêne occasionnée par cette situation et vous remercions par avance de votre compréhension.

Michel URBAIN

Pharmacien Responsable des Laboratoires SERB

Michel URBAIN
Qualified Person
N° 48164 B



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DIGIFAB[®], 40 mg / flacon, poudre pour solution pour perfusion

Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient :

Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins).....40 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DigiFab[®] est indiqué dans le traitement des intoxications connues (ou fortement suspectées) par digoxine mettant en jeu le pronostic vital associées à des arythmies ventriculaires ou des bradyarythmies ne répondant pas à l'atropine lorsque des mesures d'éviction de la digoxine et de corrections d'anomalies électrolytiques sont nécessaires.

4.2. Posologie et mode d'administration

Il est recommandé de discuter de la prise en charge des patients intoxiqués par la digoxine avec le centre antipoison.

Arbre décisionnel :

Étape 1	L'intoxication à la digoxine est : (i) aigüe (ii) aigüe-chronique (iii) chronique
Étape 2	Le patient est : (i) un adulte ou un enfant > 20 kg ? (ii) un enfant < 20 kg ?
Étape 3	(i) La quantité de digoxine ingérée est-elle connue ? (ii) La concentration sérique en digoxine est-elle connue ?

Étape 1 (i) Intoxication aigüe à la digoxine

La moitié de la dose nécessaire pour une neutralisation complète peut être administrée initialement avec une surveillance pendant 6 à 12 heures si la réponse est complète. La dose restant peut être administrée en l'absence de réponse clinique dans les 2 heures.

Rationnel : dans les intoxications aigües à la digoxine, la concentration sérique en digoxine n'est pas le reflet de la charge corporelle totale et une neutralisation complète n'est pas nécessaire chez ces patients.

Étape 1 (ii) Intoxication aigüe-chronique à la digoxine

Une dose de DigiFab[®] nécessaire pour une neutralisation complète peut être administrée initialement si la quantité de digoxine ingérée est connue. Si la quantité de digoxine ingérée n'est pas connue, la moitié de la dose nécessaire pour une neutralisation complète peut être administrée, calculée sur la base de la concentration sérique en digoxine, avec une surveillance pendant 6 à 12 heures si la réponse est complète. La dose restant peut être administrée en l'absence de réponse clinique dans les 2 heures.

La dose usuelle pour les adultes et les enfants de plus de 20 kg peut varier de un demi-flacon (20 mg de DigiFab[®]) à 20 flacons (800 mg de DigiFab[®]). Une quantité supérieure peut être nécessaire selon la quantité de digoxine ingérée.

Étape 1 (iii) Intoxication chronique à la digoxine

La moitié de la dose nécessaire pour une neutralisation complète peut être administrée avec une surveillance pendant 6 à 12 heures. La dose restante peut être administrée si la toxicité perdure.

Rationnel : dans les intoxications chroniques à la digoxine, la dose d'anticorps nécessaire pour une neutralisation complète dépend de la charge corporelle totale en glycosides cardiaques qui doit être neutralisée. Cependant, comme ces patients reçoivent un traitement par digoxine, une neutralisation complète n'est pas nécessaire.

Calcul de la dose pour une neutralisation complète :

Étape 2 (i) Adultes et enfants > 20 kg	
Étape 3 (i)	<p>Quantité de digoxine ingérée connue</p> <p>La dose de DigiFab[®] pour une neutralisation complète est :</p> <p>Nombre de flacons = quantité de digoxine ingérée (mg) x 1,6</p> <p>Arrondir au nombre de flacons le plus proche.</p> <p>Pour calculer la quantité à prescrire en mg, multiplier le nombre de flacons par 40 (la concentration étant de 40 mg / flacon).</p>
Étape 3 (ii)	<p>Concentration sérique en digoxine connue</p> <p>La dose de DigiFab[®] pour une neutralisation complète est :</p> <p>Nombre de flacons = $\frac{\text{concentration sérique de digoxine (ng/ml)} \times (\text{poids en kg})}{100}$</p> <p>Arrondir au nombre de flacons le plus proche.</p> <p>Pour calculer la quantité à prescrire en mg, multiplier le nombre de flacons par 40 (la concentration étant de 40 mg / flacon).</p>
Étape 2 (ii) Enfants < 20 kg	
Étape 3 (i)	<p>Concentration sérique en digoxine connue</p> <p>La dose de DigiFab[®] pour une neutralisation complète est :</p> <p>Nombre de flacons = $\frac{\text{concentration sérique de digoxine (ng/ml)} \times (\text{poids en kg})}{100}$</p> <p>Arrondir au nombre de flacons le plus proche.</p> <p>Pour calculer la quantité à prescrire en mg, multiplier le nombre de flacons par 40 (la concentration étant de 40 mg / flacon).</p>
Étape 3 Alternative pour les enfants < 20kg lorsque la concentration sérique en digoxine est inconnue	<p>Concentration sérique en digoxine inconnue</p> <p>Un flacon de DigiFab[®] est généralement suffisant pour une neutralisation complète.</p>

Conversion de la concentration en digoxine entre ng/ml et nmol/l
 ng/ml (ou µg/l) x 1,28 = nmol/l
 nmol/l x 0,781 = ng/ml (ou µg/l)

Méthode d'administration

Chaque flacon de DigiFab[®] doit être reconstitué avant administration selon les instructions fournies en section 6.6.

Il convient d'administrer la solution finale obtenue de DigiFab[®] par voie intraveineuse lente sur une période de 30 minutes.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de discuter de la prise en charge des patients intoxiqués par la digoxine avec le centre antipoison.

Mises en garde générales

Le calcul de la posologie est basé sur le volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 5 l/kg pour la digoxine, lequel est utilisé pour convertir les concentrations sériques de digitaliques en charge corporelle totale de digitaliques. Ce volume de distribution est une moyenne calculée sur la population générale et peut varier selon les individus.

L'amélioration des signes et symptômes de l'intoxication à la digoxine commence généralement dans les 30 minutes après l'administration de DigiFab[®].

Il convient d'assurer une surveillance électrocardiographique continue des patients durant l'administration de DigiFab[®] et pendant au moins 24 heures après. Il convient de surveiller la température, la tension artérielle et le taux de potassium durant et après l'administration du DigiFab[®].

Les patients précédemment dépendants de l'action inotrope de la digoxine peuvent développer des signes d'insuffisance cardiaque lorsqu'ils sont traités par DigiFab[®]. Après un traitement satisfaisant de l'intoxication, la digoxine peut être réinstaurée dans certains cas.

Si l'intoxication n'est pas correctement corrigée après plusieurs heures ou si elle semble réapparaître, une nouvelle administration de DigiFab[®] à une dose déterminée en fonction du contexte clinique peut être nécessaire.

Le fait qu'un patient ne réponde pas au DigiFab[®] peut indiquer que la situation clinique n'est pas liée à une intoxication digitalique.

L'ingestion volontaire en cas de tentative de suicide peut impliquer plusieurs médicaments. Les effets toxiques des autres médicaments ou toxiques ne doivent pas être négligés, surtout lorsque les signes et les symptômes de l'intoxication digitalique ne répondent pas à l'administration de DigiFab[®]. En cas de non-réponse à une dose adéquate de DigiFab[®], le diagnostic d'intoxication digitalique devra être remis en question.

Il n'existe pas de données quant à la ré-administration de DigiFab[®] lors d'un second (ou plus) épisode d'intoxication à la digoxine.

Risque de réactions lors de la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité

Comme avec tout médicament injectable contenant des protéines, la survenue de réactions lors de la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité est possible. Il est recommandé de surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une réaction anaphylactique et d'une réaction allergique aiguë. Un traitement d'urgence approprié doit être disponible lorsque DigiFab[®] est administré.

En cas de réaction anaphylactique pendant la perfusion, l'administration de DigiFab[®] sera immédiatement interrompue.

Le risque de survenue d'une réaction allergique est plus élevé chez les patients :

- allergiques aux protéines de mouton (qui peuvent être présentes dans les fromages et viandes). DigiFab[®] est fabriqué à partir de protéine de mouton.
- allergiques à la papaïne, un extrait de la papaye. La papaïne est utilisée pour scinder l'anticorps entier en fragments Fab et Fc ; il est donc possible que DigiFab[®] contienne des traces de papaïne ou de résidus inactifs de papaïne. La chymopapaïne et autres extraits de papaye, la broméline contenue dans l'ananas, certains allergènes des acariens et du latex partagent des structures antigéniques avec la papaïne.

Insuffisance rénale

Il est attendu que l'élimination des complexes Fab-digoxine soit ralentie en cas d'insuffisance rénale et que la digoxine soit libérée après plusieurs jours des complexes Fab-digoxine retenus.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du DigiFab[®] chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Tests de laboratoire

Les kits de dosage de la digoxine ne permettent pas de doser précisément des concentrations de digoxine supérieures à 5 ng/ml (6,4 mmol/l). Il est nécessaire d'être prudent en cas de concentration en digoxine supérieure pour calculer la dose de DigiFab[®] nécessaire.

La présence de fragments d'anticorps exogènes peut interférer avec le dosage immunologique de la digoxine. La concentration sérique totale de digoxine peut augmenter brutalement suite à l'administration de DigiFab[®], mais la digoxine sera presque entièrement fixée aux fragments Fab et par conséquent ne pourra pas réagir avec ses récepteurs dans l'organisme.

Précaution générale

Après reconstitution de la poudre, il convient de réaliser un contrôle visuel afin de vérifier l'absence de particule ou de décoloration avant administration.

Administration répétée

Il n'existe pas de données en cas d'administrations répétées de DigiFab[®]. Des administrations répétées peuvent entraîner la survenue d'une réaction anaphylactique. Des administrations répétées ne doivent être réalisées que si le bénéfice clinique est supérieur au risque.

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du DigiFab[®] chez la femme enceinte. En conséquence, DigiFab[®] ne pourra être administré pendant la grossesse que si les bénéfices cliniques maternels escomptés sont supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si DigiFab[®] est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement devrait être interrompu pendant le traitement par DigiFab[®].

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez 23 patients au cours des essais cliniques réalisés sont décrits ci-dessous par système-organe.

Les fréquences sont définies comme :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$) incluant des cas isolés.

L'aggravation d'un bas débit cardiaque et d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une réponse ventriculaire rapide chez les patients atteints de fibrillation auriculaire peut apparaître lors de la suppression des effets de la digoxine.

Les effets indésirables peuvent survenir jusqu'à 14 jours à compter de l'administration.

Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie, hyperkaliémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, état confusionnel
Affections cardiaques	Fréquent	Aggravation de l'insuffisance cardiaque Douleur thoracique Hypotension Hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, distension abdominale
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Syndrome pseudo-grippal
Affections rénales et urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue Phlébite au point d'injection

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTICORPS ANTI-DIGITALIQUES

Code ATC : VO3AB24

DigiFab[®] a une affinité élevée pour la digoxine.

DigiFab[®] se lie aux molécules de digoxine réduisant ainsi les taux de digoxine libre.

Lorsqu'il est administré aux patients intoxiqués, DigiFab[®] réduit la concentration plasmatique en digoxine libre, entraînant une diminution de la toxicité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans une étude conduite chez des volontaires sains qui ont reçu 76 mg de DigiFab[®] par perfusion intraveineuse 2 heures après l'administration d'1 mg de digoxine intraveineuse, la demi-vie d'élimination du DigiFab[®] était d'environ 15 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles qui figurent déjà dans les autres sections du RCP.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium, acide acétique, mannitol.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre incolore) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) et scellé par une capsule (aluminium). Boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions d'élimination

Tout produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instruction Générale

Pour usage unique seulement. Utiliser immédiatement après reconstitution. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Mode de préparation pour l'administration

Chaque flacon de DigiFab® doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparations injectables et mélangé doucement. Ceci conduit à l'obtention d'une solution isoosmotique à une concentration d'environ 10 mg/ml de protéine. Il est possible de diluer le produit reconstitué avec du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume approprié pour l'injection.

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

Protherics UK Limited
Blaenwaun, Ffostrasol,
Llandysul, Ceredigion, SA44 5JT
UNITED KINGDOM

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

PL 21744/0001

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

01 Juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01 Juillet 2011