

Lanoxin[®]

deel IB1

Samenvatting van de kenmerken van product:

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg

Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml

Lanoxin, injectievloeistof 0,25 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lanoxin PG bevat 0,0625 mg digoxine per tablet.

Lanoxin 125 bevat 0,125 mg digoxine per tablet.

Lanoxin 250 bevat 0,25 mg digoxine per tablet.

Lanoxin PG Elixer bevat 0,05 mg digoxine per milliliter elixer.

Lanoxin bevat 0,25 mg digoxine per milliliter injectievloeistof.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lanoxin PG: Een blauwe, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie "DO6" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Lanoxin 125: Een witte, ronde, platte tablet met de inscriptie "DO12" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Lanoxin 250: Een witte, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie "DO25" met een breukstreep aan diezelfde zijde en vlak aan de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Lanoxin PG Elixer: heldere, gele vloeistof met limoensmaak.

Lanoxin: heldere, kleurloze, steriele oplossing voor intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Decompensatio cordis

Lanoxin is bestemd voor de behandeling van chronisch congestief hartfalen met systolische dysfunctie als belangrijkste probleem. Het therapeutische resultaat is het grootst bij patiënten met gedilateerde ventrikels.

Lanoxin is in het bijzonder bestemd voor toepassing bij decompensatio cordis gepaard gaande met atriumfibrilleren.

Supraventriculaire (tachy)aritmieën

Lanoxin is bestemd voor de behandeling van bepaalde supraventriculaire (tachy)aritmieën, met name atriumfladderen en atriumfibrilleren met snel kamervolgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Lanoxin dient voor iedere patiënt individueel te worden vastgesteld met inachtneming van leeftijd, 'lean body mass' en nierfunctie. Het navolgende kan slechts als initiële leidraad dienen. Indien de patiënt wordt overgezet van de ene vorm van toediening naar de andere, dient men rekening te houden met het verschil in biologische beschikbaarheid tussen de injecteerbare en orale vormen van Lanoxin. Zo werd in één onderzoek bij overzetten van orale toediening op intraveneuze toediening de dosis met ongeveer 33% verminderd.

Lanoxin injectievloeistof dient uitsluitend op de aangegeven wijze te worden verdund, zie rubriek 6.6 'Instructies voor gebruik'.

Volwassenen en kinderen ouder dan 10 jaar

Snelle orale digitalisatie

0,75 – 1,5 mg als enkelvoudige dosis. In een minder urgente situatie of bij een verhoogd risico voor toxiciteit, zoals bij oudere personen en bij patiënten met nierfunctiestoornis, dient de orale oplaaddosis over meerdere giften met tussenpozen van 6 uur te worden toegediend, waarbij vóór de toediening van iedere nieuwe dosis de klinische respons dient te worden vastgesteld. Bij patiënten met een verhoogd risico voor toxiciteit dient bovendien de oplaaddosis te worden verminderd met ten hoogste 50%. (zie rubriek 4.4. 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Langzame orale digitalisatie

0,25 – 0,75 mg per dag gedurende één week, gevolgd door een aangepaste onderhoudsdosis. Klinische verbetering dient binnen een week op te treden.

De keuze voor langzame of snelle digitalisatie is afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt en de mate van urgentie.

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering dient te worden gebaseerd op de hoeveelheid digoxine, die per dag uit de depots uit het lichaam wordt geëlimineerd. De volgende formule dient als leidraad:

$$\text{maximum hoeveelheid digoxine in depot} \times \% \text{ eliminatie per dag} \\ \text{onderhoudsdosis} = \frac{\quad}{100}$$

hierin zijn:

- maximum hoeveelheid digoxine in depot = oplaaddosis
- % eliminatie per dag = $14 + \frac{1}{5} \times \text{creatinineklaring (C}_{\text{cr}})$

De creatinineklaring wordt gecorrigeerd voor een lichaamsgewicht van 70 kg of een lichaamsoppervlakte van 1,73 m².

Als alleen de serum-creatinineconcentratie (S_{cr}) bekend is, kan bij mannen de creatinineklaring (C_{cr}) (gecorrigeerd voor een lichaamsgewicht van 70 kg) als volgt worden geschat:

$$C_{cr} = \frac{140 - \text{leeftijd}}{S_{cr} \text{ (in mg/100ml)}}$$

De omrekening van serum-creatininewaarden in $\mu\text{mol/l}$ naar mg/100 ml geschiedt als volgt:

$$S_{cr} \text{ (in mg/100 ml)} = \frac{S_{cr} \text{ (in } \mu\text{mol/l)} \times 113,12}{10.000}$$
$$= \frac{Scr \text{ (in } \mu\text{mol/l)}}{88,4}$$

De molecuulmassa van creatinine is $M = 113,12$

Voor vrouwen dient de gevonden waarde te worden vermenigvuldigd met 0,85. Deze formules zijn niet geschikt om de creatinineklaring bij kinderen te berekenen.

De onderhoudsdosering is in de praktijk voor de meeste patiënten 0,125 – 0,5 mg per dag. Bij bijzonder gevoelige patiënten kan een onderhoudsdosis van 0,0625 mg of minder per dag voldoende zijn.

Intraveneuze spoeddigitalisatie

Bij patiënten, die in de voorafgaande 2 weken geen hartglycosiden toegediend gekregen hebben.

De totale dosis voor parenterale digitalisatie is 0,5 – 1,0 mg, afhankelijk van leeftijd, 'lean body mass' en nierfunctie.

De oplaaddosis dient over meerdere doseringen te worden verdeeld. Ongeveer de helft van de totale dosis wordt bij de eerste dosering toegediend; de resterende hoeveelheid wordt in gedeelten toegediend met tussenpozen van 4 tot 8 uur, waarbij vóór iedere nieuwe toediening de klinische respons wordt bepaald. Elke dosis wordt als intraveneus infuus met een inlooptijd van 10–20 minuten toegediend (zie rubriek 6.6 'Verdunning van Lanoxin injectievloeistof').

Neonaten en kinderen tot 10 jaar

Bij patiënten, die in de voorafgaande 2 weken geen hartglycosiden toegediend gekregen hebben.

Bij pasgeborenen, en met name bij premature kinderen, moet in het bijzonder rekening worden gehouden met een verminderde renale klaring van digoxine; doseringsaanpassingen, die afwijkend kunnen zijn van onderstaande leidraad, moeten worden toegepast.

Na deze periode zijn de voor kinderen benodigde doses in het algemeen verhoudingsgewijs groter dan bij volwassenen op basis van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlakte, zoals uit onderstaand schema blijkt.

Voor kinderen ouder dan tien jaar gelden per kg lichaamsgewicht de doseringen als gegeven bij volwassenen.

Een intraveneuze oplaaddosis bij deze patiëntjes dient te worden gegeven volgens onderstaande tabel:

Leeftijd/gewicht	Dosering (microgram/kg per 24 uur)
Vroeggeborenen < 1,5 kg	20
Vroeggeborenen 1,5 – 2,5 kg	30
À terme geboren tot 2 jaar	35
2–5 jarigen	35
5–10 jarigen	25

De oplaaddosis dient over meerdere doseringen te worden verdeeld. Ongeveer de helft van de totale dosis wordt bij de eerste dosering toegediend; de resterende hoeveelheid wordt in gedeelten toegediend met tussenpozen van 4 tot 8 uur, waarbij vóór iedere nieuwe toediening de klinische respons wordt bepaald. Elke dosis wordt als intraveneus infuus met een inlooptijd van 10–20 minuten toegediend (zie 'Verdunning van Lanoxin injectievloeistof').

De orale oplaaddosis dient bij deze patiëntjes te worden toegediend volgens onderstaande tabel:

Leeftijd/gewicht	Dosering (microgram/kg per 24 uur)
Vroeggeborenen < 1,5 kg	25
Vroeggeborenen 1,5 – 2,5 kg	30
À terme geboren tot 2 jaar	45
2–5 jarigen	35
5–10 jarigen	25

De oplaaddosis dient over meerdere doseringen te worden verdeeld. Ongeveer de helft van de totale dosis wordt bij de eerste dosering toegediend; de resterende hoeveelheid wordt in gedeelten toegediend met tussenpozen van 4–8 uur, waarbij vóór iedere nieuwe toediening de klinische respons wordt bepaald.

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosis dient te worden toegediend volgens onderstaand schema:

Vroeggeborenen: – de dagelijkse dosis is 20% van de 24-uurs oplaaddosis (intraveneus of oraal).

À terme geboren en kinderen tot 10 jaar: – de dagelijkse dosis is 25% van de 24-uurs oplaaddosis (intraveneus of oraal).

Deze doseringsaanwijzingen zijn slechts bedoeld als richtlijn. Zorgvuldige klinische observatie en bepaling van de serum digoxinespiegel zijn de basis voor aanpassing van de dosering in deze patiëntengroep (zie 'Bepaling van digoxineconcentraties').

In het geval dat in de 2 weken voorafgaand aan de behandeling met Lanoxin hartglycosiden zijn toegediend, dienen lagere oplaaddoses digoxine te worden gegeven dan hierboven vermeld.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient rekening te worden gehouden met een mogelijk verminderde nierfunctie en een lagere 'lean body mass'. In voorkomende gevallen dient de dosis te worden verlaagd en aangepast aan de veranderde farmacokinetiek teneinde verhoogde serumspiegels van digoxine en het risico van toxiciteit te voorkomen. De serumspiegels van digoxine dienen regelmatig te worden bepaald en hypokaliëmie dient te worden voorkómen.

Dosering bij verminderde nierfunctie, schildklierziekten of behandeling met diuretica

Zie onder rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik'.

Bepaling van digoxineconcentraties

Serumconcentraties van digoxine kunnen worden weergegeven in ng/ml of in nmol/l. Om ng/ml om te rekenen naar nmol/l dient de concentratie in ng/ml met de factor 1,28 te worden vermenigvuldigd.

De serumconcentratie van digoxine kan met radio-immuno-assay (RIA) worden bepaald. Een bloedmonster dient dan 6 uur of later na de laatste toediening van Lanoxin te worden afgenomen. Er zijn geen strakke richtlijnen voor de meest effectieve serumconcentratie. Voor de meeste patiënten zijn digoxine concentraties van 0,8 – 2,0 ng/ml (= 1,02 – 2,56 nmol/l) adequaat, zonder dat hierbij toxiciteit zal optreden. Bij hogere concentraties neemt de kans op toxiciteit toe en spiegels boven 3,0 ng/ml (= 3,84 nmol/l) zijn zeer waarschijnlijk toxisch. Bij het beoordelen of de symptomen van de patiënt verband houden met digoxine zijn de algehele klinische toestand van de patiënt, de serum kaliumspiegel en de schildklierfunctie belangrijke factoren (Zie rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Andere glycosiden, met inbegrip van de metabolieten van digoxine, kunnen interfereren met de bepalingmethode. Men dient bedacht te zijn op waarden die niet lijken te passen bij de klinische toestand van de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Lanoxin is gecontraïndiceerd bij intermitterend compleet hartblok of bij tweede graads atrio-ventriculair blok, in het bijzonder bij Adam–Stokes aanvallen in de anamnese.

Aritmieën ten gevolge van een intoxicatie met hartglycosiden.

Supraventriculaire aritmieën bij een atrioventriculaire nevenverbinding, zoals bij het Wolff–Parkinson–White syndroom, tenzij de elektrofysiologische eigenschappen van deze nevenverbinding en enig mogelijk nadelig effect van digoxine op deze eigenschappen zijn onderzocht.

Indien een nevenverbinding bestaat of wordt vermoed en er géén voorgeschiedenis van supraventriculaire aritmieën is, is digoxine eveneens gecontraïndiceerd.

Ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren.

Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie is een contra-indicatie, behalve bij gelijktijdig bestaand atriumfibrilleren en decompensatio cordis (toch moet ook dan voorzichtigheid worden betracht bij de toepassing van digoxine).

Bekende overgevoeligheid voor digoxine of voor andere digitalisglycosiden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die digoxine krijgen, dienen periodiek zowel serum electrolyten als nierfunctie (serum- creatinineconcentratie) te worden gecontroleerd. De frequentie van zulke controles is afhankelijk van de klinische omstandigheden.

Als gevolg van toxiciteit kunnen aritmieën optreden, waarvan sommige soorten gelijkenis kunnen vertonen met de aritmieën waarvoor het middel wordt toegepast. Bijv. atriumtachycardie met een wisselende mate van atrioventriculair blok vereist bijzondere zorg aangezien het hartritme klinisch op atriumfibrilleren lijkt.

In sommige gevallen van sino-atriale afwijkingen, (bijv. het Sick Sinus Syndrome) kan digoxine een sinusbradycardie veroorzaken of verergeren of een sino-atriaal blok veroorzaken.

Bepaling van de serum digoxineconcentratie kan een hulpmiddel zijn bij het nemen van een beslissing om een behandeling met digoxine voort te zetten. Toxische doses van andere glycosiden kunnen echter interfereren in de bepaling en een ogenschijnlijk bevredigende spiegel suggereren. Observatie gedurende tijdelijke onderbreking van de therapie met digoxine kan echter meer geschikt zijn.

Wanneer in de twee voorafgaande weken hartglycosiden zijn gebruikt, moet de begin dosis verlaagd worden.

Bij oudere personen of bij andere personen met een verminderde renale klaring van digoxine dienen lagere begin- en onderhoudsdoses te worden gegeven.

Hypokaliëmie vergroot de gevoeligheid van het hart voor hartglycosiden.

Hypoxie, hypomagnesiëmie en sterke mate van hypercalciëmie vergroten de gevoeligheid van het myocard voor hartglycosiden.

Snelle intraveneuze injectie kan vasoconstrictie veroorzaken met hypertensie en/of verlaagde coronaire doorbloeding als gevolg. Om deze reden is het belangrijk langzaam te injecteren, vooral bij patiënten met hartinsufficiëntie op basis van hypertensie en bij het acute myocardinfarct.

Bij patiënten met een schildklierziekte dient digoxine met zorg te worden toegepast. Bij een subnormale schildklierfunctie dienen de begin- en onderhoudsdoses van digoxine te worden verlaagd. In het geval van hyperthyreoïdie is er een relatieve resistentie voor digoxine en kan de dosis eventueel worden verhoogd. Bij de behandeling van thyreotoxicose dient de dosis digoxine te worden verlaagd zodra de thyreotoxicose onder controle is gebracht.

Bij patiënten met een malabsorptiesyndroom of met gastro-intestinale reconstructies in de anamnese kunnen hogere doses digoxine noodzakelijk zijn.

Indien bij digitalistoxiciteit elektrische cardioversie wordt toegepast, verhoogt dit in sterke mate en evenredig met de hoeveelheid gebruikte energie het risico van het ontstaan van gevaarlijke aritmieën

Als electieve elektrische cardioversie moet worden toegepast bij een patiënt die digoxine gebruikt, dient 24 uur van tevoren de toediening van dit geneesmiddel te worden gestaakt. In noodgevallen, zoals hartstilstand, dient bij pogingen tot elektrische cardioversie de laagste energie te worden toegepast.

Elektrische cardioversie is ongeschikt voor de behandeling van aritmieën met als vermoedelijke oorzaak digitalistoxiciteit.

De nuttige werking van digoxine bij aritmieën is in belangrijke mate te danken aan een zekere mate van onderdrukking van de atrioventriculaire geleiding. Bij een reeds aanwezig partieel atrio-ventriculair blok dient rekening te worden gehouden met een snelle progressie hiervan. Bij een volledig blok kan het idioventriculaire 'escape rhythm' onderdrukt zijn.

De toediening van digoxine in de periode onmiddellijk na een myocardinfarct is niet gecontraïndiceerd. Het gebruik van inotrope geneesmiddelen kan echter bij sommige patiënten leiden tot een verhoogde zuurstofbehoefte van het myocard en ischemie, en enkele retrospectieve studies brachten digoxine in verband met een verhoogd mortaliteitsrisico. Men dient echter rekening te houden met de mogelijkheid van aritmieën bij patiënten met een eventuele hypokaliëmie na een myocardinfarct en met cardiologische instabiliteit. Eveneens dient rekening te worden gehouden met de hieruit voortvloeiende beperkingen voor de toepassing van elektrische cardioversie.

Digoxine verbetert de inspanningstolerantie bij patiënten met verminderde contractiekracht van de linkerkamer en normaal sinusritme. Dit kan eventueel gepaard gaan met een verbetering in hemodynamisch profiel. Bij patiënten die tegelijkertijd diuretica en een ACE remmer krijgen, of een diureticum alleen, kan het staken van de digoxinetoediening dan ook leiden tot een verslechtering van de klinische toestand.

Het gebruik van therapeutische doses digoxine kan leiden tot verlenging van het PR interval en verlaging van het ST segment in het ECG. Digoxine kan vals positieve ST-T veranderingen teweeg brengen bij inspanningsbelastingstesten. Deze veranderingen zijn te verwachten effecten van het middel, en hoeven geen indicatie voor digoxine-intoxicatie te zijn.

Ofschoon vele patiënten met chronisch congestief hartfalen baat hebben bij de acute toediening van digoxine, hoeft dit in sommige gevallen niet te leiden tot een constante, opvallende of

blijvende hemodynamische verbetering. Om deze reden dient bij iedere patiënt de respons bij langdurige behandeling met digoxine te worden geëvalueerd.

De intramusculaire toediening is pijnlijk en wordt in verband gebracht met necrose van de spier en kan bijgevolg niet worden aanbevolen.

Bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening kan een verhoogde gevoeligheid van het myocard voor digitalisglycosiden bestaan.

Bij patiënten met sinusritme en een in- of uitstroombemmering van het hart, zoals bij pericarditis constrictiva of mitralisstenose, bestaat de mogelijkheid dat zij niet reageren op toepassing van digoxine. Digoxine kan echter van waarde zijn bij patiënten met mitralisstenose die gepaard gaat met atriumfibrilleren en een hoge ventrikelfrequentie.

Patiënten met hartfalen op basis van amyloïdose, myocarditis of 'wet' beri-beri reageren mogelijk slecht op behandeling met digoxine.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet gebruikt worden tijdens de behandeling met Lanoxin, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Lanoxin (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties kunnen ontstaan als gevolg van effecten op de renale uitscheiding, binding aan weefsels, plasma-eiwitbinding, verdeling in het lichaam, absorptievermogen in de darm en gevoeligheid voor digoxine. Als voorzorgsmaatregel dient steeds bij het gelijktijdig voorschrijven van een andere therapie rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een interactie. Bij twijfel dient de serum digoxineconcentratie te worden bepaald.

Stoffen, die hypokaliëmie of intracellulaire kaliumdepletie veroorzaken, verhogen de gevoeligheid van het hart voor digoxine. Dergelijke stoffen zijn: diuretica, lithiumzouten, corticosteroiden en carbenoxolon.

De serumspiegel van digoxine kan door gelijktijdige toediening van de volgende stoffen worden verhoogd:

- amiodaron
- captopril
- flecaïnide
- prazosine
- propafenon
- kinidine
- spironolacton
- tetracycline, (alsmede mogelijk ook andere antibiotica)
- erythromycine
- gentamycine
- trimetoprim
- itraconazol

- kinine
- alprazolam
- difenoxylaat met atropine
- indometacine
- propantheline
- verapamil

De serumspiegel van digoxine kan door gelijktijdige toediening van de volgende stoffen worden verlaagd:

- antacida
- kaoline–pectine mengsels
- bulkvormende laxantia en colestyramine
- difenoxylaat
- sulfasalazine
- neomycine
- penicillamine
- rifampicine
- cytostatica
- fenytoïne
- metoclopramide
- adrenaline
- salbutamol
- St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de serumconcentraties van digoxine als gevolg van de inductie van (lever)enzymen en/of P-glycoproteïne door Sint Janskruid. Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten dus niet in combinatie met Lanoxin gebruikt worden. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet de digoxineconcentratie bepaald worden en het gebruik van Sint Janskruid worden gestaakt. Digoxineconcentraties kunnen stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van digoxine aangepast moet worden.

Verminderde absorptie van digoxine, resulterend in verlaagde plasmaspiegels, kan het gevolg zijn van een behandeling met geactiveerde kool en colestipol.

Dihydropyridinen en diltiazem kunnen de serum spiegels van digoxine verhogen of wel hebben geen invloed op deze spiegel. Felodipine verhoogt de serumspiegel, nifidipine en diltiazem verhogen deze of hebben geen invloed, terwijl isradipine geen invloed heeft. Milrinon heeft geen invloed op de steady–state serumspiegel van digoxine.

Wanneer digoxine gelijktijdig wordt toegediend met middelen die de atrioventriculaire geleiding vertragen, zoals bèta–blokkers, klasse I/III anti–arrhythmica en verapamil, bestaat de mogelijkheid van een synergistisch effect op deze geleiding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel kan, voor zover bekend, zonder gevaar overeenkomstig het voorschrift

worden gebruikt in de zwangerschap. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Zolang de maternale digoxine bloedconcentraties binnen de normale waarden blijven worden geen nadelige effecten op de foetus gezien. De dosering kan in de zwangerschap minder voorspelbaar zijn; in sommige gevallen is een verhoging van de dosis digoxine nodig. Gesuggereerd wordt dat een directe invloed van digoxine op het myometrium zou kunnen leiden tot het optreden van relatieve vroeggeboorte of laag geboortegewicht, maar hierbij kan de onderliggende hartziekte eveneens een rol spelen. Aan de moeder toegediend digoxine is met succes gebruikt om foetale tachycardie en congestief hartfalen te behandelen. Indien bij de moeder verschijnselen van digitoxine toxiciteit optreden, zijn wél negatieve effecten op de foetus gezien.

Zoals geldt voor alle geneesmiddelen, dient bij toepassing in de zwangerschap een zorgvuldige afweging van het te verwachten klinische voordeel voor de moeder en een eventueel risico voor de foetus plaats te vinden.

Ofschoon digoxine in geringe hoeveelheid in de moedermelk wordt uitgescheiden, is het geven van borstvoeding niet gecontraïndiceerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gecontroleerde studies verricht naar de invloed van digoxine op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te bedienen. Een nadelig effect op dergelijke activiteiten wordt op grond van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel niet voorzien. Er zijn echter neurologisch reacties gemeld na toediening van digoxine.

4.8 Bijwerkingen

In het algemeen zijn bijwerkingen dosisafhankelijk, en treden vaker op bij hogere doses dan benodigd voor het therapeutisch effect. Dientengevolge zijn bijwerkingen minder frequent wanneer toediening binnen het aanbevolen doseringsschema of de gewenste therapeutisch concentraties blijft. Hierbij moet gelijktijdige medicatie nauwkeurig in overweging worden genomen.

Niet cardiale bijwerkingen

De niet cardiale bijwerkingen zijn voornamelijk tekenen van overdosering, maar deze kunnen soms optreden als gevolg van tijdelijk hoge bloedspiegels bij een snelle absorptie. Zij omvatten anorexie, misselijkheid en braken en verdwijnen gewoonlijk binnen enige uren na de inname van het geneesmiddel. Diarree kan eveneens optreden. Het wordt ontraden af te gaan op misselijkheid als eerste teken van een overdosering met digoxine.

Bij chronische toediening kan gynaecomastie optreden.

Als bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel zijn gemeld: zwakte, apathie, vermoeidheid, malaise, hoofdpijn, visusstoornissen (met name een gestoorde kleurperceptie), depressie, verwardheid en zelfs psychose.

Na orale toepassing van digoxine is intestinale ischaemie gemeld en, in zeldzame gevallen, buikpijn en intestinale necrose.

Rashes, gelijkend op urticaria of roodvonk, zijn zeldzame bijwerkingen van digoxine en kunnen gepaard gaan met een uitgesproken eosinofilie.

In zeer zeldzame gevallen kan digoxine trombocytopenie veroorzaken.

Cardiale bijwerkingen

Toxiciteit ten gevolge van digoxine kan zich uiten in de vorm van ventriculaire en supraventriculaire ritmestoornissen en atrioventriculaire geleidingsstoornissen van uiteenlopende aard. Ook kunnen zich stoornissen in de sinusknop voordoen. Gewoonlijk is een eerste teken het optreden van extra-systolen; deze kunnen zich ontwikkelen tot bigeminie of zelfs tot trigeminie. Atriumtachycardie, ofschoon vaak juist een indicatie voor digoxine, kan optreden bij te hoge dosering. Atriumtachycardie met een zekere mate van atrioventriculair blok is bijzonder kenmerkend en de polsslag is dan niet noodzakelijk snel (zie ook rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Digoxine veroorzaakt verlenging van het PR interval en verlaging van het ST segment; hetgeen op zich geen aanwijzing voor digoxine-toxiciteit behoeft te zijn. Cardiale toxiciteit kan optreden bij therapeutische doseringen bij patiënten waarvan de conditie of de gevoeligheid voor digoxine is veranderd (zie ook rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Bijwerkingen bij kinderen zijn verschillend van aard dan die gezien bij volwassenen. Hoewel verlies van eetlust, misselijkheid, braken, diarree en CZS-stoornissen bij jonge patiëntjes voorkomen, zijn ze zelden de eerste symptomen van intoxicatie. De vroegste en meest voorkomende uitingen van overdosering bij kinderen zijn aritmieën, inclusief bradycardie.

Bij kinderen kan digoxine elk type aritmie veroorzaken. Het meest voorkomend zijn geleidingsstoornissen en supraventriculaire tachyaritmieën, zoals kamertachycardie (met of zonder AV-blok) en nodale tachycardie. Ventriculaire aritmieën komen minder voor. Sinusbradycardie kan een teken zijn van dreigende digoxine-intoxicatie, zelfs als een eerste graads hart-blok afwezig is. Elk bij een kind optredende aritmie of verandering in prikkelgeleiding moet worden opgevat als zijnde veroorzaakt door digoxine, totdat het tegendeel is aangetoond.

4.9 Overdosering

Bij een overdosering kunnen alle onder de rubriek 4.8 'Bijwerkingen' genoemde symptomen optreden. Vooral de cardiale symptomen staan op de voorgrond. Daarnaast, hoewel minder frequent, kunnen voorkomen: slaperigheid, verwardheid, opwinding, hallucinatie, psychose, hoofdpijn, visusstoornissen en dubbel zien. Gegeneraliseerde convulsies treden alleen bij zeer ernstige intoxicaties op. Zowel bij een acute als een chronische overdosering is continue bewaking van het ECG van groot belang. Na een eenmalige inname van een grote hoeveelheid dient de maag geledigd te worden door de patiënt te laten braken of de maag te spoelen. Dit is ook nog zinvol wanneer de inname reeds enige uren geleden heeft plaatsgevonden. Daarna actieve kool en een laxans toedienen. Daarna dient geactiveerde kool te worden toegediend teneinde absorptie te verminderen en digoxine dat vrijkomt in de entero-hepatische recirculatie te binden. Het toedienen van een laxans bespoedigt de darmpassage.

Bij een chronische overdosering dient de toediening gestaakt te worden.

Indien meer dan 25 mg digoxine werd ingenomen door een volwassene zonder hartziekte leidde dit tot de dood of sterk toenemende toxiciteit die uitsluitend op digoxine bindende F_{ab} antilichaamfragmenten reageert. Bij inname van meer dan 10 mg digoxine door een kind van 1–3 jaar zonder hartziekte was de afloop steeds fataal wanneer geen behandeling met F_{ab} fragmenten werd gegeven.

Indien de serum kaliumspiegel laag is, kan kaliumsuppletie worden gegeven onder continue bewaking van het ECG. Onder omstandigheden, waarin een grote hoeveelheid digoxine is ingenomen, kan ten gevolge van vrijzetting van kalium uit de skeletspieren hyperkaliëmie bestaan. Voordat bij een digoxine overdosering kaliumsuppletie wordt gegeven, dient de serumkaliumspiegel te zijn bepaald.

Wanneer de serum kaliumspiegel hoog is, dienen maatregelen te worden genomen om deze te verlagen. Dit kan allereerst worden gedaan door toediening van glucose samen met insuline en vervolgens door toediening van ionenwisselaars. N.B.: kaliumsuppletie is gecontra-indiceerd bij een ernstig AV-block, tenzij het bekend is dat het block geen verband houdt met toxiciteit van digoxine of wanneer de patiënt een tijdelijke of permanente pacemaker heeft.

Bradyaritmieën kunnen met atropine (intraveneus) behandeld worden. Soms is het nodig tijdelijk een pacemaker aan te brengen. Ventriculaire aritmieën kunnen op lignocaïne of fenytoïne reageren. Dialyse is niet bijzonder geschikt om digoxine uit het lichaam te elimineren in het geval van een eventueel levensbedreigende intoxicatie.

Bij een ernstige intoxicatie kan intraveneuze toediening van digoxine specifieke antilichamen (F_{ab} fragmenten van schapen afkomstig) overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Digoxine verhoogd de contractiliteit (positief inotrop) van het hart, verlaagt de hartfrequentie (negatief chronotrop) en vertraagt de AV geleiding (negatief dromotrop). De effecten zijn dosisafhankelijk. De belangrijkste werking van digoxine is gebaseerd op remming van adenosinetrifosfaat (ATP), en de daaruit voortvloeiende invloed op de natrium-kalium pomp. De veranderde verdeling van ionen over het celmembraan leidt tot een verhoogde calciuminflux, en dientengevolge een verhoogde beschikbaarheid van calcium ten tijde van de excitatie-contractiefase. De werkzaamheid van digoxine is verhoogd bij een lage extracellulaire kaliumconcentratie, terwijl hyperkaliëmie een tegengesteld effect heeft.

Digoxine heeft eenzelfde remmend effect op de natrium-kalium uitwisseling in het autonome zenuwstelsel, hetgeen leidt tot een indirecte beïnvloeding van het hart. De indirecte effecten die via het autonome zenuwstelsel verlopen, omvatten een

vagomimetisch effect, dat voor de effecten van hartglycosiden op de sino-auriculaire (SA) knoop en op de atrioventriculaire (AV) knoop verantwoordelijk is. Tevens resulteert sensibilisatie van de baroreceptoren in een verhoogde activiteit van de sinus caroticus en een versterkte afname van de sympathicustonus bij verhoging van de arteriële bloeddruk.

In een multi-centrisch, gerandomiseerd dubbel-blind placebo gecontroleerd onderzoek werd het effect van digoxine onderzocht op de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met chronisch hartfalen en een normaal sinusritme die als onderhoudsbehandeling aan ACE remmer en een diureticum kregen. In total werden 3397 patiënten met digoxine en 3403 patiënten met placebo behandeld. De patiënten werden gemiddeld gedurende 37 maanden vervolgd. In vergelijking met placebo, had behandeling met digoxine geen significant effect op de oorzaak-onafhankelijke mortaliteit (digoxine groep 34,8%, placebo groep 35,1%). Digoxine reduceerde wel het aantal patiënten dat opgenomen moest worden in een ziekenhuis (digoxine groep 26,8%, placebo groep 34,7%; $p < 0,001$) en er waren van de digoxine groep minder patiënten met een verergering van het hartfalen (digoxine groep 49,9%, placebo groep 54,4%; $p < 0,001$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt digoxine vanuit de maag en het bovenste deel van de dunne darm geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels worden bereikt in 1-2 uur. De biologische beschikbaarheid van Lanoxin na orale toediening is ongeveer 67%. De absorptie wordt vertraagd door gelijktijdige inname van voedsel, maar de totale hoeveelheid geabsorbeerde digoxine blijkt onveranderd.

Distributie

Digoxine heeft een distributie halfwaardetijd van ca. 50 minuten. Het distributievolume is groot (510 L bij gezonde vrijwilligers), hetgeen duidt op een sterke binding aan weefsels. De hoogste digoxineconcentraties worden gevonden in het hart, lever en nier; de concentratie in het hart ligt circa 30 maal hoger dan die in de systemische circulatie. Ook de skeletspieren vormen, door de grootte van dit orgaan (circa 40% van het lichaamsgewicht), een belangrijk depot, hoewel de concentratie in dit weefsel relatief laag is. Digoxine wordt voor ongeveer 25% aan plasma eiwitten gebonden.

Metabolisme en uitscheiding

Digoxine wordt voornamelijk als onveranderde stof met de urine uitgescheiden. Na intraveneuze toediening aan gezonde personen wordt in een periode van zes dagen ongeveer 60-75% met de urine onveranderd uitgescheiden. De totale lichaamsklaring is direct gerelateerd aan de nierfunctie, en daarmee met de creatinineklaring. Totale en renale klaring van digoxine bij gezonde mensen bedraagt resp. 193 ± 25 ml/min en 152 ± 24 ml/min.

In een klein gedeelte van de gebruikers wordt oraal toegediend digoxine door bacteriekolonies in het maagdarmkanaal omgezet in een cardio-inactief reductieproduct (digoxine reductieproducten of DRP's). Bij deze personen wordt meer dan 40% van het digoxine als DRP's in de urine uitgescheiden. De renale klaring van de twee belangrijkste metabolieten, dihydrodigoxine en digoxygenine, bedraagt resp. 79 ± 13 ml/min en 100 ± 26 ml/min. De halfwaardetijd van digoxine bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt 30-40 uur.

Bij nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd verlengd, en kan oplopen tot 100 uur bij anurische patiënten.

Bij pasgeborenen is de renale klaring van digoxine verminderd, en dienen dosisaanpassingen te worden doorgevoerd. Dit geldt vooral bij premature kinderen. Een digoxineklaring van $65,6 \pm 30$ ml/min/1,73m² werd bij kinderen van drie maanden gevonden, terwijl deze waarde 32 ± 7 en 88 ± 43 ml/min/1,73m² bedroeg bij kinderen van resp. 1 week en 12 maanden oud. Na het pasgeborene-stadium hebben kinderen, op basis van lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte, meestal hogere dosis nodig dan volwassenen.

Aangezien het merendeel van digoxine weefselgebonden is en niet circuleert, wordt bij gebruik van een cardiopulmonaire bypass digoxine niet effectief geklaard. Bovendien wordt gedurende vijf uur hemodialyse slechts ongeveer 3% van het circulerende digoxine verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg Lactose, zetmeel (uit rijst en maïs), indigokarmijn (E132), gehydrolyseerd maïszetmeel, polyvidon, magnesiumstearaat.

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg Lactose, zetmeel (uit rijst en maïs), gehydrolyseerd maïszetmeel, magnesiumstearaat.

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg Lactose, zetmeel (uit rijst en maïs), gehydrolyseerd maïszetmeel, magnesiumstearaat.

Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml

Suiker, natriumfosfaat, citroenzuur (E 330), chinolinegeel (E104), ethanol, propyleenglycol, limoensmaakstof, methylhydroxybenzoesaat (E218), water.

Lanoxin, injectievloeistof 0,25 mg/ml Ethanol, propyleenglycol, citroenzuur (E 330), natriumfosfaat, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Lanoxin PG Elixer dient niet te worden verdund.

Lanoxin injectievloeistof dient uitsluitend op de aangegeven wijze te worden verdund, zie rubriek 6.6 'Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies'.

6.3 Houdbaarheid

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg: 5 jaar.

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg: 5 jaar.

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg: 5 jaar.

Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml: 3 jaar.

Lanoxin injectievloeistof 0,25 mg/ml: 5 jaar.

De uiterste gebruiksdatum (maand en jaar) is op de verpakking vermeld na de woorden 'niet te gebruiken na'. Op de doordrukstrips met tabletten en op de ampullen injectievloeistof is deze datum vermeld na 'exp.'.

Houdbaarheid van Lanoxin injectievloeistof na verdunning

Lanoxin injectievloeistof kan in een verhouding van 1 : 250 met de volgende infuusvloeistoffen worden verdund:

- natriumchloride 0,9% m/v intraveneus infuus
- natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4% m/v intraveneus infuus
- glucose 5% m/v intraveneus infuus.

Deze verdunningen dienen in glas te worden bewaard. De aldus bereide infuusvloeistoffen zijn gedurende 48 uur bij 20–25 C stabiel.

Niet gebruikte injectievloeistof dient te worden vernietigd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Lanoxin PG, 125 en 250 tabletten, Lanoxin PG elixer en Lanoxin injectievloeistof dienen bij kamertemperatuur (15–25°C) bewaard te worden. Lanoxin injectievloeistof dient donker bewaard te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg:

verpakkingen à 50 (EAV) en 90 tabletten in doordrukstrip (PVC/Al).

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg:

verpakkingen à 50 (EAV) en 90 tabletten in doordrukstrip (PVC/Al).

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg:

verpakkingen à 50 (EAV) en 90 tabletten in doordrukstrip (PVC/Al).

Lanoxin, injectievloeistof 0,25 mg/ml:

verpakking met 5 ampullen (kleurloos glas, type I) à 2 ml (0,5 mg = 2 ml).

Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml:

bruine glazen flacon à 60 ml met maatpipet.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Verdunning van Lanoxin, injectievloeistof 0,25 mg/ml

Lanoxin kan onverdund of 1 : 250 verdund worden toegepast. Verdunningen dienen onder aseptische omstandigheden of onmiddellijk voor gebruik te worden bereid.

Ongebruikte oplossing moet worden vernietigd

In een verhouding van 1 : 250 kan Lanoxin injectievloeistof met de volgende infuusvloeistoffen worden verdund:

- natriumchloride 0,9% m/v intraveneus infuus
- natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4% m/v intraveneus infuus
- glucose 5% m/v intraveneus infuus

Men verkrijgt een verhouding 1 : 250 door bijv. één ampul à 2 ml te verdunnen met 500 ml infuusvloeistof.

De bij Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml verstrekte maatpipet dient te worden gebruikt voor het afmeten van alle doses.

6.7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

7. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg: RVG 07548.
Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg: RVG 08963.
Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg: RVG 01363.
Lanoxin PG Elixer, elixer 0,05 mg/ml: RVG1365.
Lanoxin, injectievloeistof 0,25 mg/ml: RVG 01364.

8. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.7: 31 juli 2014.