

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LANOXIN 0,125 mg tabletten

LANOXIN 0,250 mg tabletten

LANOXIN 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,125 of 0,250 mg digoxine.

De oplossing voor injectie bevat 0,500 mg digoxine per 2 ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

LANOXIN 0,125 mg tabletten:

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

LANOXIN 0,250 mg tabletten*:

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.

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze, steriele oplossing voor intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LANOXIN is aangewezen bij de behandeling van:

- congestieve hartinsufficiëntie;
- atriale fibrillatie om de hartfrequentie te remmen;
- op uitzonderlijke wijze: flutter en supraventriculaire tachycardie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aangegeven doseringen zijn slechts bedoeld als richtlijnen, omdat de dosis individueel dient te worden aangepast, op basis van het klinisch effect en de plasmaspiegelbepaling.

Verschillende « post-hoc » analyses bij patiënten met hartinsufficiëntie, en die een normaal sinusaal ritme hebben, die deelnamen aan de studie « Digitalis Investigation Group » geven aan dat de optimale basisserumspiegel voor digoxine tussen 0,5 ng/ml (0,64 nanomol/l) en 1,0 ng/ml (1,28 nanomol/l) ligt. De toxiciteit van digoxine komt vaker voor bij een serumconcentratie digoxine hoger dan 2 ng/ml. Toxiciteit kan echter ook voorkomen bij lagere serumconcentraties.

Het al of niet geven van een ladingsdosis zal afhangen van de snelheid waarmee men de patiënt wil digitaliseren en pas gebeuren na het zorgvuldig afwegen van de voordelen tegenover de risico's op intoxicatie voor de patiënt.

Volwassenen en kinderen ouder dan 10 jaar :

Ladingsdosis:

Snelle orale digitalisatie: 0,75 –tot 1 mg als enkelvoudige dosis.

Bij oudere patiënten, bij minder urgente digitalisatie of bij een verhoogd risico voor toxiciteit kan een lagere initiële dosis van 0,5 tot 0,75 mg gegeven worden.

Langzame orale digitalisatie: Bij bepaalde patiënten, bijvoorbeeld patiënten met hartfalen, kan een tragere digitalisatie bekomen worden met dosissen van 0,25 tot 0,75 mg per dag gedurende een week gevolgd door een aangepaste onderhoudsdosis. Klinische verbetering treedt gewoonlijk na één tot drie weken op.

De keuze voor snelle of langzame digitalisatie is afhankelijk van de ernst van de klinische toestand.

Veneuze digitalisatie (bij patiënten die in de voorafgaande 2 weken geen hartglycosiden toegediend hebben gekregen), IV toediening geeft een merkbaar elektrofysiologisch effect binnen de 10 minuten met een maximale werking na 2 uren. De totale digitalisatiedosis met parenteraal toegediend Lanoxin is 0,5 tot 1,0 mg, afhankelijk van de lichaamsoppervlakte en andere factoren die de gevoeligheid voor digoxine beïnvloeden, zoals bv. de leeftijd of nierfunctie.

De dosis zal toegediend worden in verdeelde doses, waarvan ongeveer de helft van de totale dosis tijdens de eerste injectie, vervolgens met kleine hoeveelheden van 4 tot 8 uur.

Alvorens een volgende dosis toe te dienen, moet de klinische respons geëvalueerd worden.

De intramusculaire toediening is afgeraden omdat zij pijnlijk is en geen sneller effect geeft.

Onderhoudsdosis:

0,25-0,5 mg per dag, indien nodig over de dag gespreid, zonder stopdagen, is gebruikelijk voor patiënten met een normale nierfunctie.

De meerderheid van de patiënten met hartinsufficiëntie zullen onderhouden worden aan digoxinedosissen van 0.125 tot 0.25 mg/ dag.

Maar, bij zeer gevoelige patiënten, kan de dosis 0,0625 mg dagelijks of zelfs minder bedragen.

Bepaalde patiënten zullen daarentegen een hogere dosis nodig hebben.

Zuigelingen en kinderen jonger dan 10 jaar (mg/kg/dag):

Bij de pasgeborene en bij de premature zuigeling in het bijzonder, is de renale klaring van digoxine verminderd. Een aangepaste dosisverlaging moet in acht genomen worden en moet de overhand hebben op de algemene dosisrichtlijnen.

Toedieningsweg	Pasgeborenen (< 1 maand)	Peuters (1 maand - 1 jaar)	Kinderen (1 - 10 jaar)
ORAAL			
- digitalisatie (1) (mg/kg/dag)	0,050	0,070	0,050
- onderhoud (2) (mg/kg/dag)	0,012	0,017	0,012

INTRAVENEUS

75%

75%

75%

van de hierboven vermelde waarden

- (1) 50 % van de dosis kan onmiddellijk worden toegediend, gevolgd door 1/4 van de dosis 8 en 16 uur later.
- (2) De dagelijkse onderhoudsdosis bedraagt ong. 1/4 van de digitalisatiedosis en kan worden toegediend 24 uur na de initiële digitalisatiedosis. Ze wordt gewoonlijk toegediend in twee afzonderlijke doses met een interval van 12 uur.

Gebruik bij nierinsufficiëntie:

Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd van digoxine verlengd en moeten zowel de onderhoudsdosis als de eventuele ladingsdosis gereduceerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Lanoxin is tegenaangewezen in geval van volledig intermitterend hartblok of van tweedegraads atrioventriculair blok, in het bijzonder bij antecedenten van Adams-Stokes aanvallen.

Lanoxin is tegenaangewezen in geval van supraventriculaire aritmieën met accessoire atrioventriculaire geleidingsbundel, zoals bij Wolff-Parkinson-White syndroom, tenzij de elektrofysiologische kenmerken van deze accessoire bundel en alle mogelijke nadelige effecten van digoxine op de kenmerken daarvan werden onderzocht. Lanoxin is ook tegenaangewezen als een accessoire bundel gekend is of als men de aanwezigheid daarvan vermoedt, ook als er geen antecedenten waren van eerdere supraventriculaire aritmieën.

Lanoxin is tegenaangewezen bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, tenzij bij gelijktijdige voorkamerfibrillatie en hartinsufficiëntie, maar zelfs in dat geval is voorzichtigheid bevolen als het noodzakelijk blijkt om Lanoxin te gebruiken.

Hypokaliëmie; gevorderde nierinsufficiëntie; overgevoeligheid voor digoxine en andere cardiotonische glycosiden; ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie.

Lanoxin is tegenaangewezen in geval van aritmieën ten gevolge van een intoxicatie met cardiotonische glycosiden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden indien Lanoxin wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen om een risico op intoxicatie te voorkomen (zie rubriek 4.5).

Digoxine intoxicatie geeft aanleiding tot verschillende vormen van aritmieën, waarvan sommige kunnen lijken op aritmieën waarvoor Lanoxin is voorgeschreven.

Supraventriculaire tachycardie met intermitterend A.V. blok is niet de meest frequente aritmie die door digoxine intoxicatie wordt veroorzaakt, maar vereist bijzondere zorgen aangezien het onregelmatig ritme klinisch gelijkenis vertoont met voorkamerfibrillatie.

In bepaalde gevallen van sino-atriale stoornissen (bijv. sick-sinus-syndroom), kan digoxine een sinusbradycardie veroorzaken of verergeren of een sino-atriaal blok veroorzaken.

Digoxinebehandeling moet over het algemeen vermeden worden bij patiënten met hartfalen in verband met cardiale amyloïdose. Indien er echter geen geschikt behandelingsalternatief is, mag digoxine gebruikt worden om het ventrikelritme onder controle te brengen bij patiënten met cardiale amyloïdose en voorkamerfibrillatie.

In zeldzame gevallen kan digoxine vasoconstrictie versnellen. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met myocarditis.

Het is mogelijk dat beriberipatiënten een onvoldoende respons op digoxine vertonen als het onderliggende thiaminetekort niet gelijktijdig behandeld wordt.

Digoxine mag niet gebruikt worden bij constrictieve pericarditis, tenzij om het ventrikelritme onder controle te brengen in geval van voorkamerfibrillatie of om systolische disfunctie te verbeteren.

Digoxine verbetert de inspanningstolerantie bij patiënten met systolische disfunctie van de linker ventrikel en normaal sinusaal ritme. Dit kan al dan niet gepaard gaan met een verbetering van het hemodynamisch profiel. De voordelen van digoxine bij patiënten met supraventriculaire aritmieën zijn echter meer uitgesproken bij rust en minder duidelijk bij inspanning.

Bij patiënten die diuretica en een ACE-inhibitor (angiotensine-conversie-enzym-inhibitor) krijgen, of enkel diuretica, heeft men aangetoond dat het stoppen van digoxine zich vertaalt in een klinische verergering.

Het gebruik van therapeutische doses digoxine kan het PR-interval verlengen en een depressie van het ST-segment meebrengen op het electrocardiogram.

Digoxine kan tijdens een inspanningsproef vals positieve wijzigingen van het ST-T-complex veroorzaken op het electrocardiogram. Deze elektrofysiologische effecten weerspiegelen een verwacht effect van het geneesmiddel en zijn geen teken van toxiciteit.

Bepaling van digoxineplasmaspiegels kan nuttig zijn bij doseringsbeslissingen. Wanneer glycosiden, andere dan digoxine in toxische doses gebruikt werden, kunnen zij, in een digoxine specifieke test, een onvolledige reactie geven en aldus ogenschijnlijk aanvaardbare serumspiegels suggereren, die evenwel niet correleren met de symptomen. Observatie gedurende een tijdelijke onderbreking van de therapie wordt aanbevolen.

Wanneer in de twee voorafgaande weken digitalispreparaten zijn gebruikt, moet de ladingsdosis verlaagd worden.

Een lagere ladings- en onderhoudsdosis moet ook gegeven worden bij bejaarden en bij patiënten met verminderde nierfunctie. In deze gevallen moet men alert zijn voor mogelijke intoxicatie.

De nierfunctie en de bloedelektrolyten moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die met digoxine worden behandeld. De frequentie van de controles hangt af van de klinische toestand van de patiënt.

Toediening van Lanoxin aan patiënten met schildklierlijden moet met omzichtigheid gebeuren.

Lagere ladings- en onderhoudsdoses dan normaal zijn voldoende bij een sub-normale schildklierfunctie. In geval van hyperthyroïdie bestaat er een relatieve digoxineresistentie waardoor het noodzakelijk kan zijn de dosis te verhogen. Wanneer Lanoxin wordt voorgeschreven tijdens thyreotoxicose dient de dosis verminderd te worden zodra de schildklieraandoening onder controle is.

Patiënten met een ernstige respiratoire aandoening kunnen een verhoogde myocardgevoeligheid vertonen op digitalisglycosiden.

Patiënten die lijden aan een malabsorptiesyndroom of die een gastro-intestinale reconstructie ondergaan hebben, kunnen hogere doses digoxine nodig hebben.

Het kan nodig zijn de dosis Lanoxin te verlagen bij patiënten die diuretica gebruiken. Deze farmaca kunnen kaliumdepletie veroorzaken, wat de gevoeligheid van het hart voor cardiotonische glycosiden vergroot. Hypokaliëmie kan ook ontstaan ten gevolge van glucocorticoïdenbehandeling, peritoneaal- en hemodialyse, aspiratie van de maag-darmsecreties, behandeling met ionenwisselaars en carbenoxolon. Hypokaliëmie kan tevens voorkomen bij ondervoeding, diarree, braken en cachexie.

Hypoxie, hypercalciëmie, magnesiumdeficiëntie en hypocalciëmie kunnen de gevoeligheid van het myocard verhogen.

Hypercalciëmie van om het even welke oorsprong maakt de patiënt voorbeschikt voor

digitalistoxiciteit. Bij gedigitaliseerde patiënten kan calcium ernstige aritmieën veroorzaken, in het bijzonder bij snelle intraveneuze toediening. Anderzijds kan een hypocalciëmie de effecten van digoxine bij de mens neutraliseren; digoxine kan dan ondoeltreffend zijn tot het herstel van normale calciumspiegels. Deze interacties zijn gebonden aan het feit dat digoxine de contractiliteit en de prikkelbaarheid van het hart beïnvloedt op gelijkaardige wijze als calcium.

Bij patiënten met een hypomagnesemie kan toxiciteit optreden ondanks serumconcentraties van digoxine lager dan 2,0 ng/ml, omdat een magnesiumtekort het myocard gevoeliger maakt voor digoxine. Bijgevolg is het wenselijk normale magnesiumserumspiegels te onderhouden bij patiënten die met digoxine behandeld worden.

Een hyperkaliëmie kan het effect van digoxine verminderen en in geval van ernstige hyperkaliëmie ook het optreden van hartritmestoornissen bevorderen.

De intramusculaire injectie is pijnlijk en gaat gepaard met musculaire necrose. Deze toedieningsweg kan niet worden aanbevolen.

Snelle intraveneuze injectie kan vasoconstrictie veroorzaken met hypertensie en/of verminderde coronaire doorbloeding als gevolg. Het langzaam inspuiten van Lanoxin is vooral belangrijk bij patiënten met hypertensieve hartinsufficiëntie en acuut myocard-infarct.

Cardioversie lijkt de prikkelbaarheid van het hart te vergroten, mogelijk doordat dit een abrupte reductie van de intracellulaire kaliumconcentratie van het myocard teweegbrengt. Daarom kan cardioversie aanleiding geven tot toxiciteit als digoxine in het lichaam aanwezig is. Daarom is het ook afgeraden digoxine toe te dienen 24 tot 48 uur vóór de cardioversie, afhankelijk van de tijd die nodig is voor de eliminatie van digoxine. In noodgevallen, zoals hartstilstand, dient de shock zo klein mogelijk gehouden te worden. Cardioversie is ongeschikt voor de behandeling van aritmieën ten gevolge van cardiotonische glycosiden. In de periode direct na een infarct is het myocard elektrisch onstabiel en snel geneigd een aritmie van kortere of langere duur te ontwikkelen. Het gebruik van inotrope geneesmiddelen bij bepaalde patiënten in deze conditie, kan leiden tot een ongewenst verhoogd gebruik van zuurstof van het myocard en tot ischemie. Enkele retrospectieve studies suggereerden dat digoxine geassocieerd kan worden met een verhoogd overlijdensrisico. Men moet dus de mogelijkheid van optreden van aritmie voor ogen houden bij patiënten met hypokaliëmie na een myocard infarct die tevens waarschijnlijk hemodynamisch onstabiel zijn.

Hieruit volgt dat men rekening dient te houden met de beperkingen van een mogelijke cardioversie.

De doeltreffendheid van digoxine bij aritmieën is in belangrijke mate te danken aan de blokkade van de AV geleiding. Bij een reeds aanwezig partieel AV blok dient rekening gehouden met de snelle progressie hiervan. Indien zich een compleet blok voordoet kan het idioventriculaire ritme onderdrukt zijn.

Laboratoriumtestverstoring

Er kunnen vals verhoogde serumspiegels van digoxine optreden wanneer monsters van patiënten die enzalutamide krijgen, worden geanalyseerd met behulp van de chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), ongeacht of de patiënt met digoxine werd behandeld of niet. In geval van twijfelachtige resultaten wordt aanbevolen de serumspiegels van digoxine te bevestigen met behulp van een alternatieve test zonder bekende verstoringseffecten, om onnodige stopzetting van digoxine of verlaging van de digoxine-dosis uit te sluiten (zie rubriek 4.5).

Door de aanwezigheid van lactose, zijn de tabletten Lanoxin niet aangewezen bij patiënten met galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie syndroom (zeldzame erfelijke aandoeningen).

Door de aanwezigheid van sacharose, is de drank Lanoxin niet aangewezen bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie (zeldzame erfelijke aandoeningen).

De drank Lanoxin bevat chinolinegeel (E104) en kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

De drank Lanoxin bevat 10 vol % ethanol (alcohol), d.w.z. max. 84 mg per ml, hetgeen overeenkomt met 2 ml bier of 0,83 ml wijn per ml.

De oplossing voor injectie bevat 10 vol % ethanol (alcohol), d.w.z. max. 168 mg per dosis van 2 ml, hetgeen overeenkomt met 4 ml bier of 1,7 ml wijn per dosis. Schadelijk bij alcoholisme.

Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

a.Toegelateninteracties:

- Bij hartinsufficiëntie kan Lanoxin samen gebruikt worden met diuretica en vasodilatoren.
- In bepaalde klinische toestanden die gepaard gaan met aritmie kan het gelijktijdig voorschrijven van LANOXIN en van een anti-aritmicum gerechtvaardigd zijn. Behalve in uitzonderlijke omstandigheden, zal deze gelijktijdige toediening echter tegenaangewezen zijn bij patiënten met sino-atriale functiestoornissen of met een partieel of volledig atrioventriculair blok. In ieder geval en zolang als LANOXIN gelijktijdig met een anti-aritmicum wordt voorgeschreven, is een aandachtige opvolging van de sinusfunctie en van de atrioventriculaire transmissie noodzakelijk;

voorzichtigheid is eveneens geboden ten opzichte van het risico van een mogelijke stijging van de serumspiegels van digoxine en van een eventuele digitalisintoxicatie.

b. Ongewenste interacties:

Deze kunnen het gevolg zijn van een gevoeligheid t.o.v. digoxine, de renale excretie, de weefselbinding, de plasmaproteïnebinding, van de lichaamsdistributie en het resorptievermogen van de darm. Het voor ogen hebben van mogelijke interacties tijdens de behandeling is de beste voorzorg en in geval van twijfel zal men de plasmaconcentratie laten bepalen.

Producten die een hypokaliëmie of een intracellulaire kaliumdeficiëntie veroorzaken, kunnen de gevoeligheid van het hart t.o.v. Lanoxin verhogen.

Tot deze stoffen behoren

- diuretica
- lithiumzouten
- corticosteroiden
- carbenoxolon.

Patiënten die Lanoxin krijgen zijn gevoeliger aan de effecten van een toegenomen hyperkaliëmie door suxamethonium.

De serumspiegels van digoxine kunnen gestegen zijn bij de gelijktijdige toediening van de volgende stoffen:	De serumspiegels van digoxine kunnen gedaald zijn bij de toediening van de volgende stoffen:
• amiodaron	• antacida
• flecaïnide	• sommige ballastlaxativa
• prazosine	• associatie kaolin – pectine
• propafenon	• acarbose
• kinidine *	• neomycine
• spironolacton	• penicillamine
• macroliden: erythromycine, clarithromycine	• rifampicine
• tetracycline	• sommige cytostatica
• gentamicine	• metoclopramide
• itraconazol	• sulfasalazine
• kinine	• adrenaline
• trimethoprim	• salbutamol
• alprazolam	• colestyramine
• indometacine	• fenytoïne
• propantheline	• Sint-Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)**
• atorvastatine	•
• ciclosporine	
• posaconazol	
• osimertinib	

* In de gebruikelijke dosissen van kinidine, stijgt de concentratie van digoxine met ongeveer 50 %.

** De inname van Sint-Janskruid moet stopgezet worden vooraleer men een behandeling met digoxine start. Indien deze stopzetting gebeurt tijdens de behandeling, kunnen de digoxinespiegels stijgen en bijgevolg een intoxicatie induceren. Een dosisverlaging van digoxine kan dan noodzakelijk blijken te zijn.

De *calciumantagonisten* kunnen de serumspiegels van digoxine hetzij verhogen, hetzij ongewijzigd laten:

verapamil, felodipine en tiapamil verhogen de serumspiegels van digoxine.

nifedipine en diltiazem kunnen de serumspiegels van digoxine verhogen of niet veranderen. Isradipine heeft geen invloed op de serumspiegels van digoxine.

De *angiotensine-conversie-enzym inhibitoren* kunnen de serumspiegels van digoxine ook verhogen of ongewijzigd laten.

Milrinon heeft geen invloed op de steady-state serumconcentraties van digoxine.

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Daarom kunnen P-glycoproteïne-remmers de serumconcentraties digoxine verhogen door toename van zijn absorptie en/of door afname van zijn renale excretie (zie rubriek 5.2).

Intraveneuze toediening van *calcium* kan ernstige aritmieën veroorzaken bij gedigitaliseerde patiënten.

Het gebruik van *β-blokkers* brengen een risico met zich mee op auriculo-ventriculair blok. Bij gebruik van reserpine is er een groter risico op bradycardie, terwijl *β-mimetica* het risico op aritmieën vergroten.

De dosis digoxine kan moeten verhoogd worden bij gelijktijdige toediening van schildklierhormonen bij gedigitaliseerde hypothyroïdiepatiënten.

Meting van de serumconcentraties van digoxine met behulp van de chemiluminescent microdeeltjesimmunoassay (CMIA) kan bij gebruik van enzalutamide vals verhoogde serumconcentratiewaarden voor digoxine opleveren. De gemeten waarden moeten worden bevestigd met behulp van een ander type test (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Teratogeniciteit:

Tot op heden zijn er geen gegevens over teratogeniciteit bij de mens bekend.

Fertiliteit:

Men beschikt niet over gegevens betreffende het effect van digoxine op de menselijke vruchtbaarheid.

Zwangerschapenborstvoeding:

Het gebruik van digoxine is niet tegenaangewezen tijdens de zwangerschap. De dosering kan minder voorzienbaar zijn bij zwangere vrouwen, wat bij sommige van deze vrouwen een verhoging van de dosis digoxine noodzakelijk maakt. Zoals voor alle geneesmiddelen het geval is, zal het gebruik van digoxine slechts overwogen worden wanneer het verwacht klinisch voordeel van de behandeling voor de moeder de bovenhand haalt op elk eventueel risico voor de zich ontwikkelende foetus.

Ondanks een belangrijke antenatale blootstelling aan digitalispreparaten, werden geen ongewenste effecten waargenomen bij de foetus noch bij de pasgeborene, wanneer de digoxine serumspiegels bij de moeder binnen de normale grenzen worden gehouden. Ofschoon men dacht dat een direct effect van digoxine op het myometrium zich kan vertalen in een relatieve prematuriteit en een laag geboortegewicht, kan een bijdragende rol van de onderliggende hartziekte niet worden uitgesloten.

Er werd melding gemaakt van ongewenste effecten bij de foetus van moeders met een digitalisintoxicatie.

Digoxine wordt in de moedermelk uitgescheiden doch in klinisch verwaarloosbare hoeveelheden.

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

Aangezien stoornissen van het centraal zenuwstelsel en gezichtsstoornissen werden gemeld bij patiënten die Lanoxin krijgen, dienen de patiënten voorzichtig te zijn alvorens een voertuig te besturen, machines te gebruiken of deel te nemen aan gevaarlijke activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Doorgaans zijn de bijwerkingen van digoxine dosisgebonden en treden ze op bij dosissen die hoger zijn dan deze die vereist zijn voor een therapeutisch effect.

Bijgevolg zijn bijwerkingen minder frequent als digoxine wordt toegediend binnen de aanbevolen doseringsgrenzen of therapeutische serumspiegels en als bijzondere aandacht wordt besteed aan gelijktijdige behandelingen en aandoeningen.

Gezien de geringe marge tussen de therapeutische en toxische doses van digoxine, gaan de nevenwerkingen vaak gepaard met tekens van overdosering.

Deze symptomen kunnen evenwel te wijten zijn aan een tijdelijke te hoge plasmaspiegel, veroorzaakt door een snelle resorptie. Zij kunnen o.m. bestaan in anorexie, nausea en braken en verdwijnen meestal na enkele uren.

De toxiciteit van digoxine kan diverse aritmieën en geleidingsstoornissen veroorzaken.

Plasmaspiegels hoger dan 2 ng/ml veroorzaken bij volwassenen dikwijls intoxicatie-verschijnselen. Zij verdwijnen langzamer dan de niet-cardiale bijwerkingen.

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie.

De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (1/10), vaak (1/100 en <1/10), soms (1/1000 en <1/100), zelden (1/10.000 en <1/1000) en zeer zelden (<1/10.000 met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

De zeer vaak en vaak voorkomende bijwerkingen werden doorgaans bepaald op basis van gegevens van klinische studies. De frequentie werd niet berekend voor de andere voorvallen omdat deze ofwel gemeld werden in het kader van spontane geneesmiddelenbewaking, ofwel omdat er geen gegevens beschikbaar waren om de frequentie te ramen.

Bijwerkingen bepaald op basis van gegevens van klinische studies en gemeld tijdens postmarketing surveillance.

Hart- en bloedvataandoeningen:

Vaak: aritmie, hartgeleidingsstoornissen, bigeminie, trigeminie, verlenging van het PR-interval, sinusbradycardie.

Zeer zelden: supraventriculaire tachyarritmie, atriale tachycardie (met of zonder blok), junctionele (nodale) tachycardie, ventrikularitmie, voortijdige ventrikelcontractie, ST-segmentdaling.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: nausea, braken, diarree.

Zeer zelden: intestinale ischemie, darmnecrose.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: neurologische stoornissen, vertigo.

Zeer zelden: hoofdpijn, onverschilligheid, somnolentie.

Psychische stoornissen:

Soms: depressie.

Zeer zelden: psychose, apathie, verwardheid.

Visuele stoornissen:

Vaak: visuele stoornissen, bijvoorbeeld een gestoord kleurenzicht (geel zien), dubbelzicht, scotomen.

Endocrien systeem stoornissen:

Zeer zelden: gynaecomastie kan optreden bij langdurige toediening.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: trombocytopenie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zelden: anorexia.

Huidaandoeningen :

Vaak: urticariële of scarlatiniforme huidrash zijn zeldzame reacties en kunnen gepaard gaan met een uitgesproken eosinofilie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer zelden: moeheid, malaise, zwakte.

De nevenwerkingen van digoxine bij de zuigeling en het kind verschillen van deze die waargenomen worden bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen:

De symptomen en uitingen van toxiciteit zijn doorgaans vergelijkbaar met deze die beschreven worden in de rubriek 4.8 maar kunnen vaker voorkomen en ernstiger zijn.

De tekenen en uitingen van intoxicatie door digoxine komen vaker voor bij concentraties hoger dan 2,0 nanogram/ml (2,56 nanomol/l). Er zijn echter sterke inter-individuele variaties. De klinische toestand, het ionogram en de schildklierfunctie zijn belangrijke factoren om te bepalen of de symptomen van een patiënt te wijten zijn aan digoxine (zie rubriek 4.2).

Volwassenen

Bij volwassenen zonder cardiopathie lijken de klinische waarnemingen aan te geven dat een bovenmaatse dosis van 10 à 15 mg digoxine dodelijk is voor de helft van de patiënten. Inname van een dosis hoger dan 25 mg digoxine door een volwassene zonder cardiopathie leidt tot de dood of tot een progressieve toxiciteit die uitsluitend reageert op toediening van Fab antidigoxine antilichaamfragmenten.

Cardiale uitingen

De cardiale symptomen zijn de vaakst voorkomende en ernstigste tekenen van zowel acute als chronische intoxicatie. De belangrijkste cardiale effecten treden meestal op 3 à 6 uur na intoxicatie en kunnen 24 uur of langer aanhouden. Intoxicatie met digoxine kan nagenoeg alle types aritmie veroorzaken. Vaak worden bij eenzelfde patiënt verschillende ritmestoornissen waargenomen. Het kan daarbij gaan om paroxysmale voorkamertachycardie met variabel atrioventriculair blok (VAB), versneld junctioneel ritme, trage ventrikelfibrillatie (met zeer weinig variatie in ventrikelritme) en om bidirectionele ventrikeltachycardie.

Premature ventrikelcontracties (PVC) zijn vaak de eerste aritmieën. Ze komen ook vaker voor. Vaak wordt ook bigeminie of trigeminie waargenomen.

Sinusbradycardie en andere bradyaritmieën komen zeer vaak voor.

Eerste-, tweede- en derdegraad AV-blok alsook AV-dissociatie komen eveneens vaak voor.

De eerste tekenen van intoxicatie kunnen uitsluitend bestaan uit verlenging van het PR-interval.

Ventrikeltachycardie kan eveneens een intoxicatieteken zijn.

Meestal is hartstilstand ten gevolge van asystolie of ventrikelfibrillatie ten gevolge van digoxine-intoxicatie dodelijk.

Massale, acute overdosering met digoxine kan een lichte tot duidelijke hyperkaliëmie veroorzaken als gevolg van remming van de natrium/kaliumpomp. De hypokaliëmie kan bijdragen tot de toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Extracardiale uitingen

Spijsverteringssymptomen komen zeer vaak voor bij zowel acute als chronische intoxicatie. In de meeste gepubliceerde gevallen gaan bij ongeveer de helft van de patiënten de spijsverteringssymptomen de cardiale tekenen vooraf. Anorexia, nausea en braken worden gemeld met een frequentie gaande tot 80 %. Deze symptomen uiten zich doorgaans bij het begin van de intoxicatie.

De neurologische en visustekenen komen zowel voor bij acute als chronische intoxicatie. Vertigo, verscheidene stoornissen van het centraal zenuwstelsel, moeheid en malaise komen zeer vaak voor. De vaakst voorkomende visusstoornissen zijn verwarrend kleurenzicht (overwicht van geelgroen). Deze neurologische en visussymptomen kunnen voortduren, ook na het verdwijnen van de andere toxiciteittekenen.

In geval van chronische intoxicatie kunnen de aspecifieke, extracardiale symptomen, zoals malaise en zwakte, overheersen.

Kinderen

Bij kinderen van 1 tot 3 jaar zonder cardiopathie lijken de klinische waarnemingen aan te geven dat een bovenmaatse dosis van 6 tot 10 mg digoxine dodelijk is voor de helft van de patiënten. Inname van een dosis hoger dan 10 mg digoxine door een kind van 1 tot 3 jaar zonder cardiopathie is altijd dodelijk zonder behandeling met Fab antidigoxine antilichaamfragmenten.

Bij kinderen treden de meeste toxiciteitsymptomen op tijdens of net na de ladingsfase van digoxine.

Cardiale uitingen

Bij kinderen komen dezelfde aritmieën of aritmiecombinaties voor als bij volwassenen. Sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie en snelle voorkamerfibrillatie komen minder vaak voor bij kinderen.

Het risico op AV-geleidingsstoornis of sinusbradycardie is hoger bij kinderen.

Ventrikelectopie komt minder vaak voor; toch werden gevallen van ventrikelectopie, ventrikeltachycardie en ventrikelfibrillatie gemeld bij massale overdosering.

Bij pasgeborenen zijn sinusbradycardie, sinusarrest en/of verlenging van het PR-interval vaak voorkomende toxiciteittekenen. Sinusbradycardie komt vaak voor bij zuigelingen en kinderen. Bij grotere kinderen is AV-blok de vaakst voorkomende geleidingsstoornis.

Men moet er van uitgaan dat elke aritmie en hartgeleidingsstoornis bij een kind dat digoxine neemt, veroorzaakt wordt door digoxine, tot bewijs van het tegendeel door andere onderzoeken.

Extracardiale uitingen

De vaak voorkomende extracardiale symptomen zijn dezelfde als bij volwassenen: symptomen van het spijsverteringsstelsel, CZS en de visus. Nausea en braken komen echter niet vaak voor bij zuigelingen

en kleine kinderen.

Naast de bijwerkingen die waargenomen worden met de aanbevolen dosissen, werd bij overdosering gewichtsafname gemeld bij de hogere leeftijdsgroepen en een slechte ontwikkeling van zuigelingen, buikpijn ten gevolge van mesenteriumischemie, slaperigheid en gedragsstoornissen, waaronder psychotische symptomen, gemeld.

Behandeling

Bij acute intoxicatie is opname in een ziekenhuis vereist. Maagspoeling en ECG monitoring zijn voldoende als de dosis kort te voren is ingenomen, zoals bij accidentele vergiftiging of poging tot zelfdoding.

Na inname van grote hoeveelheden moeten de patiënten hoge doses actieve kool krijgen om absorptie te verhinderen.

Bij een sluimerende toxiciteit wordt aangeraden, indien het stopzetten van de behandeling op zichzelf niet volstaat, eerst de hypokaliëmie te corrigeren.

In spoedgevallen wordt een langzame intraveneuze infusie aangeraden van 20-80mEq als kaliumchloride oplossing à 60mEq/l toegediend over een tijdsspanne van ongeveer 3 uur. Anders kunnen orale supplementen van kaliumchloride toegediend worden.

Dit moet evenwel onder monitoring gebeuren. Bij ernstige vergiftiging kan fatale hyperkaliëmie optreden doordat kalium vrijkomt uit de skeletspieren. Voordat kalium wordt voorgeschreven dient een bepaling van de kaliëmie gedaan te worden. Bij bradycardie kan atropine gegeven worden.

Voorkamer-tachyaritmieën gaan dikwijls gepaard met AV blok en behoeven geen actieve behandeling indien de ventriculaire hartslag niet te snel is. Zij kunnen op fenytoïne reageren, maar reageren doorgaans niet op lidocaïne dat vaker gebruikt wordt bij ventriculaire tachyaritmieën.

Als de klassieke reanimatietechnieken niet toelaten om de intoxicatiesymptomen onder controle te krijgen, kan men Fab anti-digoxine antilichamen gebruiken (Digitalis Antidot BM) die verkrijgbaar zijn bij het Antigifcentrum (tel.: 070/245.245) of bij Roche Belgium (tel.: 02/525.82.65).

Dialyse is niet aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : cardiotonisch glycoside, ATC-code : C01A A05.

Digoxine verhoogt de contractiliteit van het myocard door een direct effect. Dit effect is dosisafhankelijk bij lagere dosissen en een zeker effect wordt bekomen met een vrij lage dosis. Het wordt zelfs waargenomen in een normaal myocard, hoewel dit dan helemaal geen fysiologisch belang heeft. Het primair effect van digoxine bestaat er in specifiek het adenosine-trifosfatase te inhiberen en bijgevolg de natrium-kalium ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) uitwisseling, waarbij de gewijzigde ionendistributie ter hoogte van de membraan leidt tot een verhoogde influx van calciumionen en dus tot een toegenomen beschikbaarheid van calcium op het moment van de koppeling excitatie – contractie. De efficiëntie van digoxine kan bijgevolg aanzienlijk versterkt zijn, indien de extracellulaire kaliumconcentratie laag is, terwijl hyperkaliëmie een omgekeerd effect heeft.

Digoxine heeft hetzelfde fundamenteel effect van inhibitie van de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ uitwisseling ter hoogte van de cellen van het autonoom zenuwstelsel; ze worden gestimuleerd tot een indirecte cardiale activiteit. Toename van de efferente vagale influx leidt tot een vermindering van de sympathische tonus en tot een vertraging van de geleidingsnelheid van de prikkel in de atria en in de atrioventriculaire knoop. Bijgevolg is het belangrijkste positief effect van digoxine een verminderde ventrikelfrequentie.

De indirecte wijziging van de hartcontractiliteit is ook het resultaat van wijzigingen in de veneuze tonus geïnduceerd door de wijziging in de autonome activiteit en de directe veneuze stimulatie. De interactie tussen de directe en de indirecte activiteit bepaalt de totale circulatoire gevoeligheid die niet bij iedereen identiek is. In geval van bepaalde supraventriculaire aritmieën, domineert de vertraging van de atrio-ventriculaire geleiding, gemedieerd door het zenuwstelsel.

De graad van neurohormonale activering bij patiënten met hartinsufficiëntie gaat gepaard met een klinische deterioratie en een verhoogd risico op overlijden. Digoxine reduceert de activering van het

sympathisch zenuwstelsel en het renine-angiotensine systeem, onafhankelijk van zijn inotrope effecten en kan dus theoretisch een invloed hebben op de overleving. Er bestaan echter geen studies die aantonen dat digoxine de overleving verbetert bij patiënten met hartdecompensatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De intraveneuze toediening geeft een merkbaar elektrofysiologisch effect binnen de 10 minuten met een maximale werking na 2 uren. Oraal toegediend begint de werking na 30 tot 60 minuten met een maximum na 4 tot 6 uren. Lanoxin wordt op passieve wijze van uit de darm geresorbeerd.

De resorptie is sterk variabel naargelang het individu.

De resorptie wordt vertraagd, maar niet verminderd, wanneer Lanoxin gelijktijdig met een maaltijd wordt ingenomen. Wanneer Lanoxin wordt toegediend met een vezelrijke maaltijd, kan de hoeveelheid geabsorbeerde digoxine na orale inname lager zijn.

Op die manier kunnen hoge piekplasmaconcentraties worden vermeden, wanneer men vermoedt dat deze symptomen zouden kunnen veroorzaken. Maximale bloedspiegels worden in een tot twee uur na de orale inname bereikt. Daarna volgt een periode van 3 tot 5 uren tijdens dewelke de concentratie snel daalt, wat overeenkomt met de distributiefase.

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Als eiwit in het apicale membraan van enterocyten, kan P-glycoproteïne de absorptie van digoxine beperken. P-glycoproteïne in de proximale niertubuli blijkt een belangrijke factor te zijn voor de renale excretie van digoxine (zie rubriek 4.5).

Bij normale individuen neemt de plasmaconcentratie exponentieel af met een halfleven van 1,5 tot 2 dagen. Wenst men de plasmaconcentratie te bepalen, dan zal men tijdens deze periode van langzame veranderingen een bloedstaal nemen, niet eerder dan 6 uren na de orale inname.

Ongeveer 75 % van het beschikbare Lanoxin wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden, door zowel tubulaire excretie als glomerulaire filtratie.

Bij verminderde nierfunctie blijft digoxine langer in het lichaam en de vermindering in klaring is evenredig aan de verminderde creatinineklaring.

De digoxine aanwezig in het lichaam is hoofdzakelijk gebonden aan de cellen en de skeletspieren vormen de belangrijkste depots. 30 % van het kleine gedeelte dat in het plasma circuleert is gebonden aan eiwitten. Dialyse zal derhalve de concentratie van digoxine in het lichaam niet beduidend verlagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens betreffende de mutagene of carcinogene effecten van digoxine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lanoxin 0,125 en 0,250 mg tabletten:

Lactose monohydraat – maïszetmeel - gemodificeerd maïszetmeel– rijstzetmeel - magnesiumstearaat.

Lanoxin 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie:

Watervrij dinatriumfosfaat - citroenzuur monohydraat – propyleenglycol – ethanol - water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bezorgd.

6.3 Houdbaarheid

LANOXIN 0,125 en 0,250 mg tabletten: 5 jaar.

LANOXIN 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie: 5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tabletten: geen speciale instructies voor bewaring.

Oplossing voor injectie: niet bewaren boven 25°C.

De ampullen dienen eveneens bewaard te worden tegen het licht beschut.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lanoxin 0,125 mg tabletten: Een witte, ronde, platte tablet met de inscriptie "DO12" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Doos met 60 en 90 tabletten

Lanoxin 0,250 mg tabletten: 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.

Doos met 60, 90 en 120 tabletten (250 tabletten : ziekenhuisverpakking)

Lanoxin 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie: Heldere, kleurloze, steriele oplossing voor intraveneuze toediening.

5 ampullen van 2 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De ampullen kunnen verdund worden met behulp van glucose 5 % of natriumchloride 0,9 %.

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Naam van het geneesmiddel	België
LANOXIN 0.125 mg tabletten	BE158295
LANOXIN 0.250 mg tabletten	BE158207
LANOXIN 0.500 mg/2ml oplossing voor injectie	BE058213

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van de eerste vergunning :

Naam van het geneesmiddel	België
LANOXIN 0,125 mg tabletten	17/09/1986
LANOXIN 0,250 mg tabletten	10/05/1962
LANOXIN 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie	01/05/1962

B. Datum van hernieuwing van de vergunning :

Naam van het geneesmiddel	België
LANOXIN 0,125 mg tabletten	11/08/2003
LANOXIN 0,250 mg tabletten	11/08/2003
LANOXIN 0,500 mg/2ml oplossing voor injectie	11/08/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2025