

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lanoxin PG bevat 0,0625 mg digoxine per tablet.

Hulpstof met bekend effect: 58,131 mg lactosemonohydraat

Lanoxin 125 bevat 0,125 mg digoxine per tablet.

Hulpstof met bekend effect: 47,763mg lactosemonohydraat

Lanoxin 250 bevat 0,25 mg digoxine per tablet.

Hulpstof met bekend effect: 95,525 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg:

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

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg:

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

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg:

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 om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hartfalen

Digoxine is geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hartfalen waarbij het dominante probleem systolische disfunctie is. Het therapeutische voordeel van dit middel is het grootst bij patiënten met ventriculaire dilatatie.

Digoxine is specifiek geïndiceerd wanneer hartfalen gepaard gaat met atriumfibrilleren.

##### Supraventriculaire aritmieën

Digoxine is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde supraventriculaire aritmieën, in het bijzonder chronische atriumflutter en fibrilleren.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosis digoxine moet voor elke patiënt individueel worden vastgesteld afhankelijk van leeftijd, vetvrij lichaamsgewicht en nierfunctie.

De aangegeven doses zijn slechts bedoeld als een eerste richtlijn.

In gevallen waarin hartglycosiden werden genomen in de voorgaande twee weken, moeten de aanbevelingen voor initiële dosering bij een patiënt worden herzien en wordt een verlaagde dosis aangeraden.

Wanneer wordt overgeschakeld van de ene toedieningsvorm op de andere, moet rekening worden gehouden met het verschil in biologische beschikbaarheid tussen injecteerbaar digoxine en orale formuleringen. Bijvoorbeeld: indien patiënten worden overgeschakeld van de orale op de intraveneuze formulering, moet de dosis met ongeveer 33 % worden verlaagd.

#### *Volwassen en pediatrische patiënten ouder dan 10 jaar*

##### *Snelle orale lading:*

In het geval van medische geschiktheid kan digitalisering snel worden bereikt op een aantal manieren, zoals 750 tot 1500 microgram (0,75 tot 1,5 mg) als een enkele dosis.

Wanneer de nood niet zo dringend is, of bij een hoger risico op toxiciteit, bv. bij ouderen, moet de orale laaddosis in verdeelde doses worden gegeven met zes uur tussentijd, waarbij ongeveer de helft van de totale dosis als eerste dosis wordt gegeven.

De klinische respons moet worden beoordeeld vóór toediening van iedere bijkomende dosis (zie rubriek 4.4).

##### *Langzame orale lading:*

Bij sommige patiënten, bijvoorbeeld bij patiënten met mild hartfalen, kan digitalisering langzamer worden bereikt met doses van 250 tot 750 microgram (0,25 tot 0,75 mg) per dag gedurende één week, gevolgd door een gepaste onderhoudsdosis. Normaal gezien moet binnen één week een klinische respons optreden.

De keuze tussen een langzame en snelle orale lading hangt af van de klinische toestand van de patiënt en de urgentie van de aandoening.

##### *Onderhoudsdosis:*

De onderhoudsdosis moet worden gebaseerd op het percentage peak body stores dat dagelijks via eliminatie verloren gaat. De volgende formule heeft een brede klinische toepassing:

$$\text{Onderhoudsdosis} = \text{Peak body stores} \times \frac{\text{percentage dagelijks verlies}}{100}$$

Waarbij: Peak body stores = gepersonaliseerde laaddosis  
dagelijks verlies (procentueel) =  $14 + \text{creatinineklaring } (C_{cr})/5$

$C_{cr}$  is creatinineklaring gecorrigeerd voor 70 kg lichaamsgewicht of  $1,73 \text{ m}^2$  lichaamsoppervlakte. Indien alleen de serumspiegel van creatinine ( $S_{cr}$ ) beschikbaar is, kan een  $C_{cr}$  (gecorrigeerd voor 70 kg lichaamsgewicht) bij mannen worden geschat als

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

**OPMERKING:** Serumcreatininewaarden in micromol/l, kunnen als volgt naar mg/100 ml (mg %) worden omgezet:

$$\begin{aligned} S_{cr}(\text{mg}/100 \text{ ml}) &= \frac{S_{cr}(\text{micromol}/l) \times 113,12}{10.000} \\ &= \frac{S_{cr}(\text{micromol}/l)}{88,4} \end{aligned}$$

waarbij 113,12 het molecuulgewicht van creatinine is.

**Voor vrouwen** moet dit resultaat worden vermenigvuldigd met 0,85.

**N.B.** Deze formules kunnen niet worden gebruikt voor creatinineklaring bij kinderen.

In de praktijk betekent dit dat de onderhoudsbehandeling voor de meeste patiënten met hartfalen een dagelijkse dosis van 125 tot 250 microgram (0,125 tot 0,25 mg) digoxine zal zijn; bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen van digoxine, kan een dosis van 62,5 microgram (0,0625 mg) per dag of minder reeds volstaan. Anderzijds kunnen sommige patiënten een hogere dosis nodig hebben.

*Neonaten, zuigelingen en pediatrische patiënten tot de leeftijd van 10 jaar*

Indien in de twee weken vóór de start van de behandeling hartglycosiden werden gegeven, dient ermee rekening gehouden te worden dat de optimale laaddosis van digoxine lager zal zijn dan de hieronder aanbevolen dosis.

Bij pasgeborenen, in het bijzonder bij te vroeg geboren zuigelingen, is de klaring van digoxine via de nieren verminderd en moet men zich aan de geschikte dosisverlagingen houden, in aanvulling op de algemene instructies voor dosering.

Buiten de periode onmiddellijk na de geboorte moeten kinderen over het algemeen proportioneel lagere doses krijgen dan volwassenen op basis van het lichaamsgewicht of de lichaamsoppervlakte, zoals aangegeven in het onderstaande schema. Kinderen ouder dan tien jaar krijgen volwassen doses evenredig met hun lichaamsgewicht.

*Orale laaddosis:*

Deze moet worden toegediend volgens het volgende schema:

Te vroeg geboren neonaten van minder dan 1,5 kg	-	25 microgram/kg per 24 uur
Te vroeg geboren neonaten 1,5 kg tot 2,5 kg	-	30 microgram/kg per 24 uur
Voldragen neonaten tot 2 jaar	-	45 microgram/kg per 24 uur
2 tot 5 jaar	-	35 microgram/kg per 24 uur
5 tot 10 jaar	-	25 microgram/kg per 24 uur

De laaddosis moet in verdeelde doses worden toegediend waarbij ongeveer de helft van de totale dosis als eerste dosis wordt toegediend en de overige delen van de totale dosis met intervallen van 4 tot 8 uur worden gegeven; de klinische respons moet worden beoordeeld vóór het toedienen van iedere volgende bijkomende dosis.

*Onderhoudsdosis:*

De onderhoudsdosis moet worden toegediend volgens het volgende schema:

Te vroeg geboren neonaten:

dagelijkse dosis = 20 % van de laaddosis over 24 uur.

Voldragen neonaten en kinderen tot 10 jaar:

dagelijkse dosis = 25 % van de laaddosis over 24 uur.

Deze doseringsschema's zijn bedoeld als richtlijn; zorgvuldige klinische observatie en monitoring van de serumspiegels van digoxine (zie rubriek 4.4) moeten worden toegepast als basis voor dosisaanpassingen bij deze pediatrische patiëntgroepen.

#### Ouderen

Bij oudere patiënten moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verminderde nierfunctie en een lagere vetvrije lichaamsmassa. Zo nodig moet de dosering worden verminderd en aangepast aan de veranderde farmacokinetiek om verhoogde serumspiegels van digoxine en het risico van toxiciteit te voorkomen. De serumspiegels van digoxine moeten regelmatig worden gecontroleerd en hypokaliëmie moet worden vermeden.

#### Nierfunctiestoornis

De dosisaanbevelingen moeten worden herzien voor oudere patiënten of indien er andere redenen zijn voor een verminderde klaring van digoxine via de nieren. Vermindering moet voor zowel de initiële als voor de onderhoudsdoses worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Digoxine is gecontra-indiceerd bij:

- intermitterend volledig hartblok of tweedegraads atrioventriculair blok, vooral indien er een voorgeschiedenis is van Stokes-Adams-aanvallen.
- aritmieën veroorzaakt door intoxicatie met hartglycosiden.
- supraventriculaire aritmieën geassocieerd met een accessoire atrioventriculaire geleidingsbaan, zoals bij het Wolff-Parkinson-White syndroom, tenzij de elektrofysiologische kenmerken van de accessoire geleidingsbaan en een mogelijk schadelijk effect van digoxine op deze kenmerken geëvalueerd zijn. Indien de aanwezigheid van een accessoire geleidingsbaan bekend is of vermoed wordt en er geen voorgeschiedenis van eerdere supraventriculaire aritmieën bestaat, dan is digoxine ook gecontra-indiceerd.
- ventriculaire tachycardie of ventrikelfibrilleren.
- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, behalve bij gelijktijdig atriumfibrilleren en hartfalen, maar zelfs dan moet voorzichtigheid worden betracht indien digoxine moet worden gebruikt.
- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere digitalisglycosiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Monitoring:

Patiënten die digoxine krijgen moeten hun serumelektrolyten en nierfunctie (serumspiegel van creatinine) periodiek laten evalueren; de frequentie van deze evaluaties zal afhangen van de klinische setting.

Serumconcentraties van digoxine kunnen worden uitgedrukt in de conventionele eenheid nanogram/ml of in de SI-eenheid nanomol/l. Om nanogram/ml om te zetten in nanomol/l, wordt nanogram/ml vermenigvuldigd met 1,28.

De serumspiegel van digoxine kan worden bepaald met een radioimmunoanalyse.

Het bloed moet zes uur of later na de laatste dosis digoxine worden afgenomen.

Er zijn geen strikte richtlijnen over het bereik van de meest doeltreffende serumspiegels. Post-hoc analyses van patiënten met hartfalen in het onderzoek Digitalis Investigation Group wijzen erop dat de optimale dalconcentratie van digoxine in serum 0,5 nanogram/ml (0,64 nanomol/l) tot 1,0 nanogram/ml (1,28 nanomol/l) kan zijn.

Digoxine-intoxicatie wordt vaker geassocieerd met serumspiegels van digoxine hoger dan 2 nanogram/ml. De serumspiegel van digoxine moet echter in de klinische context worden geïnterpreteerd. Toxiciteit kan optreden met lagere serumspiegels van digoxine. Om te besluiten of de symptomen van een patiënt te wijten zijn aan digoxine, zijn de klinische toestand samen met het kaliumgehalte in serum en de schildklierfunctie belangrijke factoren (zie rubriek 4.9).

Het bepalen van de serumspiegel van digoxine kan zeer nuttig zijn bij de beslissing om verder met digoxine te behandelen, maar andere glycosiden en endogene digoxine-achtige stoffen, waaronder metabolieten van digoxine, kunnen een kruisreactie aangaan in de analyse en fout-positieve resultaten opleveren. Observatie tijdens een tijdelijke stopzetting van digoxine is mogelijk beter geschikt.

#### Aritmieën

Aritmieën kunnen worden versneld door digoxine-intoxicatie, en sommige ervan kunnen gelijkenis vertonen met aritmieën waarvoor het geneesmiddel mogelijk wordt aanbevolen. Bijvoorbeeld: atriale tachycardie met variërend atrioventriculair blok vereist een bijzondere zorg omdat het ritme vanuit klinisch oogpunt op atriumfibrilleren lijkt.

Veel van de gunstige effecten van digoxine op aritmieën zijn het gevolg van een graad van atrioventriculair geleidingsblok. Maar wanneer een partieel atrioventriculair blok reeds bestaat, moet rekening worden gehouden met de effecten van een snelle progressie in het blok. Bij een totaal hartblok kan het idioventriculaire escaperitme worden onderdrukt.

#### Sinoatriale stoornis

In sommige gevallen van sinoatriale stoornis (d.w.z. sick sinus syndroom) kan digoxine sinusbradycardie veroorzaken of verhevigen, of sinoatriaal blok veroorzaken.

#### Myocardinfarct

De toediening van digoxine in de periode onmiddellijk na een myocardinfarct is niet gecontra-indiceerd. Het gebruik van inotrope geneesmiddelen bij sommige patiënten in dit kader kan echter leiden tot een ongewenste toename van de myocardiale zuurstofbehoefte en ischemie, en sommige retrospectieve follow-upstudies hebben erop gewezen dat digoxine geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op overlijden. Er moet rekening worden gehouden met de kans op het optreden van aritmieën bij patiënten met hypokaliëmie na een myocardinfarct en die waarschijnlijk hemodynamisch onstabiel zijn. De daarna opgelegde beperkingen inzake gelijkstroom cardioversie mogen ook niet uit het oog worden verloren.

#### Cardiale amyloïdose

Behandeling met digoxine moet over het algemeen worden vermeden bij patiënten met hartfalen geassocieerd met cardiale amyloïdose. Indien alternatieve behandelingen echter niet geschikt zijn, kan digoxine worden gebruikt om de ventriculaire frequentie bij patiënten met cardiale amyloïdose en atriumfibrilleren onder controle te houden.

### Myocarditis

Digoxine kan in zeldzame gevallen vasoconstrictie versnellen en moet daarom worden vermeden bij patiënten met myocarditis.

### Beriberi hartziekte

Het is mogelijk dat patiënten met beriberi hartziekte niet adequaat reageren op digoxine indien de onderliggende thiaminedeficiëntie niet tegelijkertijd wordt behandeld.

### Constrictieve pericarditis

Digoxine mag niet worden gebruikt bij constrictieve pericarditis tenzij het wordt gebruikt om de ventriculaire frequentie bij atriumfibrilleren onder controle te houden of om verbetering te brengen in systolische disfunctie.

### Inspanningstolerantie

Digoxine verbetert de inspanningstolerantie bij patiënten met systolische linkerventrikeldisfunctie en normaal sinusritme. Dit kan al dan niet gepaard gaan met een verbeterd hemodynamisch profiel. Het voordeel van digoxine bij patiënten met supraventriculaire aritmieën is echter het meest evident in rust, en minder evident bij lichamelijke inspanning.

### Stoppen met de behandeling

Bij patiënten die diuretica en een ACE-remmer krijgen, of alleen diuretica, is gebleken dat stoppen met de behandeling met digoxine tot klinische achteruitgang leidt.

### Elektrocardiografie

Het gebruik van therapeutische doses digoxine kan verlenging van het PR-interval en onderdrukking van het ST-segment veroorzaken.

Digoxine kan fout-positieve ST-T-veranderingen veroorzaken op het cardiogram tijdens de inspanningstest. Deze elektrofysiologische effecten zijn een verwacht effect van het geneesmiddel en wijzen niet op toxiciteit.

### Ernstige respiratoire aandoening

Bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening kan de gevoeligheid van het myocardium voor digitalis-glycosiden verhoogd zijn.

### Hypokaliëmie

Hypokaliëmie maakt het myocardium gevoeliger voor de werking van hartglycosiden.

### Hypoxie, hypomagnesiëmie en hypercalciëmie

Hypoxie, hypomagnesiëmie en merkbare hypercalciëmie verhogen de gevoeligheid van het myocardium voor hartglycosiden.

### Schildklier-aandoening

Toediening van digoxine aan een patiënt met een schildklier-aandoening vereist de nodige zorg. De initiële en de onderhoudsdoses digoxine moeten worden verlaagd wanneer de schildklierfunctie subnormaal is. Bij hyperthyreoïdie is er een relatieve resistentie tegen digoxine en is het mogelijk dat de dosis moet worden verhoogd. Tijdens het verloop van de behandeling van thyreotoxicose, moet de dosering worden verlaagd naarmate de thyreotoxicose onder controle wordt gebracht.

### Malabsorptie

Patiënten met malabsorptiesyndroom of gastro-intestinale reconstructies kunnen hogere doses nodig hebben.

### Chronisch congestief hartfalen

Hoewel veel patiënten met chronisch congestief hartfalen voordeel hebben bij acute toediening van digoxine, zijn er andere bij wie dit niet leidt tot een constante, merkbare of aanhoudende

hemodynamische verbetering. Daarom is het belangrijk om de respons van elke patiënt individueel te evalueren wanneer digoxine op lange termijn wordt voortgezet.

#### Gelijkstroom cardioversie

Het risico op het uitlokken van gevaarlijke aritmieën met gelijkstroom cardioversie is aanzienlijk verhoogd bij digitalis-intoxicatie en is evenredig aan de gebruikte energie bij cardioversie.

Voor electieve elektrische (DC) cardioversie van een patiënt die digoxine gebruikt, moet het geneesmiddel gedurende 24 uur vóór de uitvoering van de cardioversie worden gestopt. In noodgevallen, zoals bij een hartstilstand, moet bij pogingen om cardioversie toe te passen, de laagste werkzame hoeveelheid energie worden gebruikt.

Elektrische (DC) cardioversie is niet geschikt bij de behandeling van aritmieën die vermoedelijk door hartglycosiden zijn veroorzaakt.

#### Lanoxin tabletten bevatten lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties kunnen het gevolg zijn van een invloed op de uitscheiding via de nieren, weefselbinding, plasma-eiwitbinding, verdeling in het lichaam, de absorptiecapaciteit van de darm, activiteit van P-glycoproteïne en gevoeligheid voor digoxine. Rekening houden met de mogelijkheid van een interactie wanneer een gelijktijdige behandeling wordt overwogen, is de beste voorzorgsmaatregel, en bij twijfel is controle van de serumspiegel van digoxine aanbevolen.

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Remmers van P-glycoproteïne kunnen dus de bloedspiegel van digoxine verhogen door versterkte absorptie en/of door verminderde klaring via de nieren (zie rubriek 5.2). Inductie van P-glycoproteïne kan leiden tot dalingen in de plasmaspiegel van digoxine.

#### Combinaties die vermeden moeten worden

*Combinaties die bij gelijktijdige toediening de effecten van digoxine kunnen versterken:*

Digoxine kan bij gelijktijdige toediening met bèta-adrenoceptorblokkerende middelen de atrioventriculaire conductietijd verlengen.

Middelen die hypokaliëmie of intracellulaire kaliumdeficiëntie veroorzaken, kunnen verhoogde gevoeligheid voor digoxine veroorzaken; dit zijn lithiumzouten, corticosteroïden, carbenoxolon en sommige diuretica. Toediening in combinatie met diuretica zoals lisdiuretica of hydrochloorthiazide moet onder nauw toezicht van serumelektrolyten en nierfunctie gebeuren.

Calcium kan ernstige aritmieën veroorzaken bij gedigitaliseerde patiënten, in het bijzonder bij snelle intraveneuze toediening.

Sympathicomimetica hebben rechtstreekse chronotrope effecten die kunnen bijdragen aan hartaritmieën en die ook tot hypokaliëmie kunnen leiden, wat hartaritmieën kan veroorzaken of verslechteren. Gelijktijdig gebruik van digoxine en sympathicomimetica kan het risico op hartaritmieën verhogen.

## Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

*Combinaties die bij gelijktijdige toediening de effecten van digoxine kunnen versterken:*

amiodaron, canagliflozine, daclatasvir, flibanserine, flecaïnide, prazosine, propafenon, kinidine, spironolacton, macrolide antibiotica (bv. erytromycine en clarytromycine), tetracycline (en mogelijk andere antibiotica), gentamicine, isavuconazol, itraconazol, ivacaftor, kinine, trimethoprim, alprazolam, indometacine, propantheline, mirabegron, nefazodon, atorvastatine, ciclosporine, epoprostenol (transiënt), vasopressinereceptor antagonisten (tolvaptan en conivaptan), carvedilol, ritonavir/ritonavir bevattende behandelingschema's, telaprevir, dronedaron, ranolazine, simeprevir, telmisartan, lapatinib, ticagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoclax en vemurafenib. Voorzichtigheid is geboden wanneer een van bovenstaande geneesmiddelen in combinatie met digoxine wordt gebruikt. De serumconcentraties van digoxine moeten worden gemonitord en gebruikt voor de titratie van de digoxine.

Gelijktijdig gebruik van digoxine en sennosiden kan gepaard gaan met een matig verhoogd risico op digoxine-intoxicatie bij patiënten met hartfalen.

Patiënten die digoxine krijgen zijn gevoeliger voor de effecten van door suxamethonium verergerde hyperkaliëmie.

Toediening van lapatinib in combinatie met oraal toegediende digoxine, leidt tot een toename van de AUC van digoxine. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer digoxine tegelijkertijd met lapatinib wordt gebruikt.

Geneesmiddelen die de vasculaire tonus van afferente en efferente arteriolen veranderen, kunnen de glomerulaire filtratie beïnvloeden. Remmers van het angiotensineconverterende enzym (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI's) en angiotensinereceptor blokkers (ARB's) verlagen de angiotensine II-gemedieerde vasoconstrictie van de efferente arteriolen, terwijl niet-steroïdale ontstekingsremmers (anti-inflammatory drugs, NSAID's) en cyclo-oxygenase-2-enzym (COX-2)-remmers de prostaglandine-gemedieerde vasodilatatie van de afferente arteriolen doen dalen. ARB's, ACEI's, NSAID's, en COX-2-remmers brachten geen significante verandering in de farmacokinetiek van digoxine en wijzigden de PK-parameters niet op consistente wijze. Deze geneesmiddelen kunnen echter de nierfunctie beïnvloeden bij sommige patiënten, met een secundaire stijging van digoxine als gevolg.

Calciumkanaal-blokkerende middelen kunnen ofwel een stijging ofwel geen verandering in de serumspiegel van digoxine teweegbrengen. Verapamil, felodipine en tiapamil doen de serumspiegel van digoxine stijgen. Nifedipine en diltiazem kunnen in de serumspiegel van digoxine een stijging of geen effect teweegbrengen, terwijl isradipine geen verandering brengt. Van calciumkanaal-blokkerende middelen is ook bekend dat ze een onderdrukkend effect hebben op de geleiding via de sinoatriale en atrioventriculaire knoop; dit geldt vooral voor diltiazem en verapamil.

Protonpompremmers (PPI's) kunnen de plasmadigoxinespiegel verhogen. De absorptie van onveranderde digoxine wordt verbeterd en het metabolisme van digoxine in het maag-darmkanaal wordt geremd door omeprazol, wat resulteert in een verhoogde plasmadigoxinespiegel. Vergelijkbare effecten zijn in mindere mate gemeld bij gebruik van pantoprazol en rabeprazol.

*Combinaties die bij gelijktijdige toediening de effecten van digoxine kunnen verminderen:*

antacida, bepaalde bulkvormende laxeremiddelen, kaolien-pectine, acarbose, neomycine, penicillamine, rifampicine, sommige cytostatica, metoclopramide, sulfasalazine, adrenaline, salbutamol, cholestyramine, fenytoïne, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), bupropion en enterale aanvullende voeding.

Bupropion en zijn belangrijkste circulerende metabooliet, met en zonder digoxine, stimuleren het OATP4C1-gemedieerde digoxinetransport. Digoxine werd geïdentificeerd als een substraat voor OATP4C1 in de basolaterale zijden van de proximale niertubuli. De binding van bupropion en zijn



metabolieten aan OATP4C1 kan mogelijk het transport van digoxine verhogen en bijgevolg de uitscheiding van digoxine via de nieren verhogen.

#### Overige interacties

Milrinon brengt geen verandering in de steady-state serumspiegels van digoxine.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van digoxine tijdens de zwangerschap is niet gecontra-indiceerd, maar de dosering kan minder voorspelbaar zijn bij zwangere dan bij niet-zwangere vrouwen, en voor sommigen kan een verhoogde dosis digoxine nodig zijn tijdens de zwangerschap. Net zoals met alle geneesmiddelen, dient het gebruik alleen te worden overwogen wanneer het verwachte klinische voordeel van de behandeling voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de zich ontwikkelende foetus.

Ondanks extensieve antenatale blootstelling aan digitalispreparaten, werden geen negatieve effecten waargenomen bij de foetus of bij de pasgeborene wanneer de serumspiegel van digoxine bij de moeder binnen het normale bereik wordt gehouden. Hoewel wordt aangenomen dat een rechtstreeks effect van digoxine op het myometrium tot een relatieve prematuriteit en laag geboortegewicht kan leiden, kan de rol van de onderliggende hartziekte als bijdragende factor niet worden uitgesloten. Aan de moeder toegediend digoxine werd met succes gebruikt voor de behandeling van foetale tachycardie en congestief hartfalen.

Negatieve effecten bij de foetus werden gemeld bij moeders met digitalisintoxicatie.

#### Borstvoeding

Hoewel digoxine in de moedermelk wordt uitgescheiden, zijn de hoeveelheden miniem en is borstvoeding niet gecontra-indiceerd.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van digoxine op de vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen gegevens beschikbaar over al dan niet teratogene effecten van digoxine.

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

Omdat er meldingen zijn geweest van stoornissen van het centrale zenuwstelsel en visuele stoornissen bij patiënten die digoxine kregen, moeten patiënten bijzonder voorzichtig zijn voordat ze een voertuig gaan besturen, machines gaan bedienen, of deelnemen aan gevaarlijke activiteiten.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Over het algemeen zijn de bijwerkingen van digoxine dosisafhankelijk en treden ze op met doses die hoger zijn dan wat nodig is om een therapeutisch effect te bereiken.

Bijgevolg komen bijwerkingen minder vaak voor wanneer digoxine wordt gebruikt binnen het aanbevolen dosisbereik of het bereik van de therapeutische serumspiegels en wanneer speciale aandacht wordt besteed aan gelijktijdige geneesmiddelen en aandoeningen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen staan hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

Vaak  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$

Soms  $\geq 1/1000$  en  $< 1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1000$

Zeer zelden  $< 1/10.000$ , inclusief sporadische meldingen.

Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld aan de hand van klinische onderzoeksgegevens. Er werd rekening gehouden met de incidentie met placebo. Bijwerkingen van geneesmiddelen vastgesteld tijdens het veiligheidstoezicht na het in de handel brengen van het geneesmiddel (postmarketing surveillance) werden als zeldzaam tot zeer zeldzaam beschouwd (inclusief sporadische meldingen).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Depressie
	Zeer zelden	Psychotische stoornis, apathie, verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Zenuwstelselaandoening, duizeligheid
	Zeer zelden	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen afgenomen (wazig zien of xanthopsie)
Hartaandoeningen	Vaak	Aritmieën, geleidingsstoornis, bigeminie, trigeminie, PR-verlenging, sinusbradycardie
	Zeer zelden	Supraventriculaire tachyritmie, atriale tachyritmie (met of zonder blok), supraventriculaire tachycardie (nodusaritmie), ventriculaire aritmie, ventriculaire extrasystoles, elektrocardiogram ST-segment depressie
Maagdarmsstelselaandoening en	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree
	Zeer zelden	Intestinale ischemie, maag-darmsstelsel necrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie*
Algemene stoornissen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Vermoeidheid, malaise, asthenie

\* Zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Huiduitslag van urticariële of scarlatiniforme aard kan gepaard gaan met uitgesproken eosinofilie.

##### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Gynaecomastie kan optreden met langdurige toediening.

#### 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 vermoede bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

### Tekenen en symptomen

De symptomen en tekenen van toxiciteit zijn doorgaans vergelijkbaar met wat beschreven staat in rubriek 4.8, maar ze kunnen vaker voorkomen en ze kunnen ernstiger zijn.

Tekenen en symptomen van digoxine-intoxicatie komen vaker voor met concentraties hoger dan 2,0 nanogram/ml (2,56 nanomol/l) hoewel er een aanzienlijke variatie bestaat tussen individuele patiënten. Om te besluiten of de symptomen van een patiënt aan digoxine te wijten zijn, zijn echter de klinische toestand, samen met de serumconcentraties van elektrolyten en de schildklierfunctie, belangrijke factoren (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, is digoxine geassocieerd met verhoogde mortaliteit; patiënten met een laag gehalte aan kalium vóór de dialyse, lopen het meeste risico.

### *Volwassenen*

Bij volwassenen zonder hartziekte wijst klinische observatie erop dat een overdosering met digoxine van 10 tot 15 mg de dosis was die tot overlijden leidde bij de helft van de patiënten. Indien een volwassene zonder hartziekte meer dan 25 mg digoxine innam, trad de dood in, of progressieve toxiciteit die alleen reageerde op digoxine-bindende Fab-antilichaamfragmenten.

### *Cardiale manifestaties*

Cardiale manifestaties zijn het meest frequente en ernstigste teken van zowel acute als chronische toxiciteit. Cardiale piekeffecten treden doorgaans 3 tot 6 uur na overdosering op en kunnen gedurende de volgende 24 uur of langer aanhouden. Digoxine-intoxicatie kan tot bijna elke vorm van aritmie leiden. Meerdere ritmestoornissen bij dezelfde patiënt komen vaak voor. Ze omvatten paroxysmale atriale tachycardie met variabel atrioventriculair (AV) blok, geaccelereerd junctioneel ritme, langzaam atriumfibrilleren (met zeer weinig variatie in de ventriculaire frequentie) en bi-directionele ventriculaire tachycardie.

Premature ventriculaire contracties (PVC's) zijn vaak de eerste en meest voorkomende aritmie. Bigeminie of trigeminie komen ook vaak voor.

Sinusbradycardie en andere bradyaritmieën komen zeer vaak voor.

Eerste-, tweede-, derdegraads hartblok en AV-dissociatie komen ook vaak voor.

Vroege toxiciteit manifesteert zich mogelijk alleen door verlenging van het PR-interval.

Ventriculaire tachycardie kan ook een manifestatie van toxiciteit zijn.

Hartstilstand door asystole of ventrikelfibrilleren door digoxine-intoxicatie is doorgaans fataal. Acute massieve overdosering met digoxine kan leiden tot lichte tot meer uitgesproken hyperkaliëmie wegens remming van de natrium-kalium ( $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ) pomp. Hypokaliëmie kan toxiciteit bevorderen (zie rubriek 4.4).

### *Niet-cardiale manifestaties*

Gastro-intestinale symptomen komen zeer vaak voor bij zowel acute als chronische toxiciteit. In de meeste rapporteringen uit de literatuur gaan de symptomen aan de cardiale manifestaties vooraf bij ongeveer de helft van de patiënten. Anorexia, misselijkheid en braken werden gemeld met een incidentie tot 80 %. Deze symptomen treden doorgaans vroegtijdig op in het verloop van een overdosering.

Neurologische en visuele manifestaties komen zowel bij acute als chronische toxiciteit voor. Duizeligheid, verschillende stoornissen van het centraal zenuwstelsel, vermoeidheid en malaise komen zeer vaak voor. De meest frequente visuele stoornis is een afwijking in het kleuren zien (overheersing van geelgroen). Deze neurologische en visuele symptomen kunnen blijven aanhouden ook nadat andere tekenen van toxiciteit verdwenen zijn.

Bij chronische toxiciteit kunnen niet-specifieke niet-cardiale symptomen, zoals malaise en zwakte, prevaleren.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen zonder hartziekte in de leeftijd van 1 tot 3 jaar, wijst de klinische observatie erop dat een overdosering met digoxine van 6 tot 10 mg de dosis was die tot overlijden leidde bij de helft van de patiënten.

Indien meer dan 10 mg digoxine werd ingenomen door een kind zonder hartziekte in de leeftijd van 1 tot 3 jaar, was het resultaat onveranderlijk fataal indien geen behandeling met Fab-fragment werd gegeven.

De meeste manifestaties van chronische toxiciteit bij kinderen treden op tijdens of kort na de overdosering.

#### *Cardiale manifestaties*

Dezelfde aritmieën of de combinatie van aritmieën die optreden bij volwassenen, kunnen bij pediatrische patiënten optreden. Sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie, en snel atriumfibrilleren worden minder vaak waargenomen bij pediatrische patiënten.

Er is meer kans dat pediatrische patiënten een AV-geleidingsstoornis of een sinusbradycardie vertonen.

Ventriculaire ectopie komt minder vaak voor, maar bij massieve overdosering werden ventriculaire ectopie, ventriculaire tachycardie en ventriculair fibrilleren gerapporteerd.

Bij neonaten zijn sinusbradycardie of sinusarrest en/of verlengde PR-intervallen frequente tekenen van toxiciteit. Sinusbradycardie komt vaak voor bij zuigelingen en jonge kinderen. Bij oudere kinderen is AV-blok de meest voorkomende geleidingsstoornis.

Voor alle aritmieën of veranderingen in de hartgeleiding bij een kind dat digoxine krijgt, moet worden verondersteld dat dit veroorzaakt wordt door digoxine, tot verdere evaluatie bewijs van het tegendeel oplevert.

#### *Niet-cardiale manifestaties*

De frequente niet-cardiale manifestaties zijn vergelijkbaar met wat bij volwassenen wordt waargenomen, en zijn van gastro-intestinale, centraal zenuwstelsel en visuele aard. Misselijkheid en braken komen echter niet vaak voor bij zuigelingen en jonge kinderen.

Naast de bijwerkingen waargenomen met de aanbevolen doses, werden gewichtsverlies in de oudere leeftijdsgroepen en groeiachterstand bij zuigelingen, buikpijn door mesenteriale ischemie, slaperigheid en gedragsstoornissen, inclusief psychotische manifestaties, gemeld bij overdosering.

#### Behandeling

Na recente inname, zoals bij toevallige of vrijwillige zelfvergiftiging, kan de lading die beschikbaar is voor absorptie worden verminderd door een maagspoeling. Een maagspoeling verhoogt de vagale tonus en kan aritmieën versnellen of verslechteren. Overweeg voorbehandeling met atropine wanneer een maagspoeling wordt uitgevoerd. Door behandeling met digitalis Fab-antilichaam wordt een maagspoeling vaak onnodig. In de zeldzame gevallen waarin een maagspoeling geïndiceerd is, mag die alleen worden uitgevoerd door personen met de gepaste opleiding en deskundigheid.

Patiënten die een massieve hoeveelheid digitalis hebben ingenomen, moeten hoge doses actieve kool krijgen om absorptie tegen te gaan en de digoxine in de darm te binden tijdens entero-enterische recirculering.

Bij hypokaliëmie, moet de hypokaliëmie worden gecorrigeerd met kaliumsupplementen, hetzij oraal, hetzij intraveneus, afhankelijk van de graad van urgentie van de situatie. In gevallen waarin een grote hoeveelheid digoxine werd ingenomen, kan hyperkaliëmie aanwezig zijn door de vrijgave van kalium uit de skeletspieren. Vóór toediening van kalium bij overdosering met digoxine, moet de serumspiegel van kalium bekend zijn.

Bradyaritmieën kunnen op atropine reageren maar tijdelijke hartpacing kan vereist zijn. Ventriculaire aritmieën kunnen reageren op lignocaïne of fenytoïne.

Dialyse is niet bijzonder efficiënt bij het verwijderen van digoxine uit het lichaam bij een mogelijk levensbedreigende toxiciteit.

Digoxine-specifiek antilichaam Fab is een specifieke behandeling voor digoxine-intoxicatie en is zeer efficiënt. Na intraveneuze toediening van digoxine-specifieke (van schapen afkomstig) antilichaamfragmenten (Fab) volgt een snelle omkering van de complicaties die gepaard gaan met ernstige vergiftiging met digoxine, digitoxine en gerelateerde glycosiden. Raadpleeg de productbeschrijving die bij antilichaamfragmenten wordt geleverd voor meer details.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Harttherapie, hartglycosiden, digitalisglycosiden.

ATC-code: C01AA05

#### Werkingsmechanisme

Digoxine verhoogt de contractiliteit van het myocardium door rechtstreekse werking. Dit effect is evenredig aan de dosis in het lagere bereik en er wordt enig effect bereikt met een tamelijk lage dosering; het effect treedt zelfs in bij een normaal myocardium, maar heeft dan evenwel geen fysiologisch voordeel. De primaire werking van digoxine bestaat er specifiek in om adenosine trifosfatase, en zo de natrium-kalium ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ) uitwisseling te remmen; de gewijzigde ionische verdeling binnen het membraan leidt tot een verhoogde instroom van calciumionen wat de beschikbaarheid van calcium verhoogt op het tijdstip van de excitatie-contractie koppeling. De sterkte van digoxine kan daarom aanzienlijk groter lijken wanneer de extracellulaire kaliumconcentratie laag is, waarbij hyperkaliëmie het omgekeerde effect heeft.

Digoxine oefent hetzelfde fundamentele remmende effect uit op de cellen van het autonome zenuwstelsel als het uitwisselingsmechanisme van  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ , wat hen stimuleert om indirect in te werken op het hart. Verhogingen van efferente vagale impulsen leiden tot een verminderde sympathische tonus en verminderde impulsgeleidingsfrequentie via de atria en de atrioventriculaire knoop. Het belangrijkste gunstige effect van digoxine is de verlaging van de ventriculaire frequentie.

Intraveneuze toediening van een laaddosis leidt tot een merkbaar farmacologisch effect binnen 5 tot 30 minuten, en bij de orale route treedt het begin van de werking op binnen 0,5 tot 2 uur.

#### Farmacodynamische effecten

De PROVED-studie was opgezet om de effectiviteit van digoxine te bepalen bij 88 patiënten met chronisch, stabiel, mild tot matig hartfalen. Stopzetting of voortzetting van digoxine werd uitgevoerd in een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie in patiënten met chronisch, stabiel, mild tot matig hartfalen ten gevolge van linker ventriculaire systolische disfunctie, die een normaal sinusritme hadden en een langdurige behandeling met diuretica en digoxine kregen. Patiënten bij wie de behandeling met digoxine werd gestaakt, vertoonden een verslechterde maximale inspanningscapaciteit ( $p = 0,003$ ), een hogere incidentie van therapiefalen ( $p =$

0,039) en een verminderde tijd tot therapiefalen ( $p = 0,037$ ). Patiënten die digoxine toegediend bleven krijgen, hadden een lager lichaamsgewicht ( $p = 0,044$ ) en een lagere hartslag ( $p = 0,003$ ) en een hogere ejectiefractie van de linker ventrikel ( $p = 0,016$ ). Het totale percentage deelnemers dat een of meer bijwerkingen ondervond, was vergelijkbaar in de twee groepen: 59% in de placebogroep en 69% in de digoxinegroep. De soorten bijwerkingen waren niet gespecificeerd.

De RADIANCE-studie onderzocht de effecten van stopzetting van digoxine bij patiënten met stabiele NYHA-klasse II en III, die diuretica en ACE-remmers kregen. De 178 patiënten werden eerst gestabiliseerd op een combinatie van captopril of enalapril, diuretica en digoxine, en vervolgens gerandomiseerd naar voortzetting met digoxine-therapie of omzetting naar placebo. Het relatieve risico van verslechtering van de ziekte in de placebogroep was 5,9 vergeleken met de digoxinegroep. Stopzetting van digoxine ging gepaard met verslechterende symptomen, verminderde inspanningstolerantie, en een verslechterende kwaliteit van leven, wat aantoont dat patiënten met congestief hartfalen een aanzienlijk risico liepen door stopzetting van het geneesmiddel ondanks de voortzetting van de behandeling met diuretica en ACE-remmers. Circa 56% in de placebogroep en 49% in de digoxinegroep ondervond ongespecificeerde bijwerkingen.

In de DIG-studie werden 6800 patiënten met hartfalen gerandomiseerd op digoxine of placebo. Er werd geen verschil gevonden in algemene mortaliteit tussen patiënten die werden behandeld met digoxine en de patiënten die placebo kregen. In de digoxinegroep was er een trend in de richting van een afname van het sterfrisico toegeschreven aan verergerend hartfalen (risicoratio, 0.88; 95% betrouwbaarheidsinterval, 0,77 tot 1,01;  $p = 0,06$ ). De patiënten die digoxine kregen hadden echter significant ( $p < 0,001$ ) minder ziekenhuisopnamen toen het geneesmiddel als aanvulling op diuretica en ACE-remmers werd gegeven. Patiënten die het meeste baat hadden bij digoxinetherapie waren patiënten met ejectiefracties van  $\leq 25\%$ , patiënten met een vergroot hart (hart-longverhouding van  $> 0,55$ ), en patiënten in NYHA functionele klasse III of IV. In de DIG-studie bestond bij 11,9% van de patiënten in de digoxinegroep en 7,9% van de patiënten in de placebogroep het vermoeden dat zij digoxine-intoxicatie hadden, en de meest voorkomende symptomen waren nieuwe episodes van ventrikelfibrillatie, supraventriculaire aritmie, tachycardie, of voortgeschreden atrioventriculair blok.

De AFFIRM-studie betrof in totaal 4060 patiënten die werden geworven voor een gerandomiseerde multicentrische vergelijking van twee behandelingsstrategieën bij patiënten met atriumfibrillatie en een hoog risico op beroerte of overlijden. Het primaire eindpunt was algemene mortaliteit. Er waren 356 sterfgevallen onder de patiënten die ritmecontrolebehandeling (amiodaron, disopyramide, flecainide, moricizine, procainamide, propafenon, kinidine, sotalol, en combinaties van deze geneesmiddelen) kregen en 310 sterfgevallen onder de patiënten die frequentiecontrolebehandeling ( $\beta$ -blokkers, calciumkanaalblokkers [verapamil en diltiazem], digoxine, en combinaties van deze geneesmiddelen) kregen (mortaliteit na vijf jaar, respectievelijk 23,8% en 21,3%; hazardratio, 1,15 [95% betrouwbaarheidsinterval, 0,99 tot 1,34];  $p = 0,08$ ). Er werden meer patiënten van de ritmecontrolegroep in het ziekenhuis opgenomen dan van de frequentiecontrolegroep, en er waren ook meer bijwerkingen in de ritmecontrolegroep.

Indirecte veranderingen in de hartcontractiliteit zijn ook het gevolg van veranderingen in de veneuze compliantie, veroorzaakt door de veranderde autonome activiteit en door directe veneuze stimulering. De wisselwerking tussen directe en indirecte activiteit beheert de totale circulatoire respons die niet voor alle patiënten gelijk is. In aanwezigheid van bepaalde supraventriculaire aritmieën, is de neurogeen-gemedieerde vertraging van de AV-geleiding dominant.

De graad van neuro-hormonale activiteit die optreedt bij patiënten met hartfalen is geassocieerd met klinische achteruitgang en een verhoogd risico op overlijden. Digoxine vermindert de activiteit van zowel het sympathische zenuwstelsel als het (renine-angiotensine) systeem onafhankelijk van de inotrope werking ervan, en kan de overleving dus gunstig beïnvloeden. Of dit bereikt wordt via directe sympathico-inhibitoire effecten of via re-sensitiserende baroreflex-mechanismen, blijft onduidelijk.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De  $T_{max}$  na intraveneuze toediening is ongeveer 1 tot 5 uur, en de  $T_{max}$  voor orale toediening is 2 tot 6 uur. Na orale toediening wordt digoxine geabsorbeerd uit de maag en het bovenste deel van de dunne darm. Wanneer digoxine na de maaltijd wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid vertraagd, maar de totale hoeveelheid geabsorbeerde digoxine is doorgaans onveranderd. Bij inname met vezelrijke maaltijden kan de geabsorbeerde hoeveelheid van een orale dosis echter verminderd zijn.

De biologische beschikbaarheid van oraal toegediend digoxine is ongeveer 63 % in tabletvorm en 75 % als drank.

### Distributie

De initiële distributie van digoxine uit het centrale naar het perifere compartiment duurt over het algemeen 6 tot 8 uur. Dit wordt gevolgd door een meer geleidelijke daling in de serumconcentratie van digoxine, die afhangt van de eliminatie van digoxine uit het lichaam. Het distributievolume is hoog ( $V_{d_{ss}} = 510$  liter bij gezonde vrijwilligers), wat erop wijst dat digoxine zich in hoge mate bindt aan lichaamswefsel. De hoogste concentraties digoxine worden waargenomen in het hart, de lever en de nieren, en in het hart gemiddeld het 30-voud van de concentratie in de systemische circulatie. Hoewel de concentratie in de skeletspieren veel lager is, kan deze binding niet over het hoofd worden gezien, omdat de skeletspieren 40 % van het totale lichaamsgewicht uitmaken. Van het kleine aandeel digoxine dat in plasma circuleert, is ongeveer 25 % eiwitgebonden.

### Biotransformatie

Het grootste deel van de digoxine wordt als intact geneesmiddel uitgescheiden door de nieren, hoewel een klein deel van de dosis wordt gemetaboliseerd tot farmacologisch actieve en inactieve metabolieten.

De belangrijkste metabolieten van digoxine zijn dihydrodigoxine en digoxygenine.

### Eliminatie

De belangrijkste eliminatieroute is uitscheiding van het onveranderde geneesmiddel via de nieren.

Digoxine is een substraat van P-glycoproteïne. Als een effluxeiwit op het apicale membraan van enterocyten, kan het P-glycoproteïne de absorptie van digoxine beperken. P-glycoproteïne in proximale niertubuli blijkt een belangrijke factor te zijn bij de eliminatie van digoxine via de nieren (zie rubriek 4.5).

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers wordt tussen 60 en 75 % van een digoxinedosis onveranderd uitgescheiden in de urine over een follow-upperiode van zes dagen. De totale klaring van digoxine uit het lichaam bleek rechtstreeks gerelateerd aan de nierfunctie, en het percentage dagelijks verlies is dus in functie van de creatinineklaring. De totale en renale klaringen van digoxine waren  $193 \pm 25$  ml/min en  $152 \pm 24$  ml/min bij een gezonde controlegroep.

Bij een klein percentage personen wordt oraal toegediend digoxine omgezet in cardio-inactieve reductieproducten (digoxine reductieproducten of DRP's) door colonbacteriën in het maag-darmkanaal. Bij deze proefpersonen kan meer dan 40 % van de dosis in de urine worden uitgescheiden als DRP's. De renale klaring van de twee belangrijkste metabolieten, dihydrodigoxine en digoxygenine, was respectievelijk  $79 \pm 13$  ml/min en  $100 \pm 26$  ml/min.

Bij het merendeel van de gevallen was de belangrijkste eliminatieroute van digoxine echter uitscheiding door de nieren van het onveranderde geneesmiddel.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van digoxine bij patiënten met normale nierfunctie is 30 tot 40 uur.

Omdat het grootste deel van het geneesmiddel weefselgebonden is in plaats van circulerend in bloed, wordt digoxine niet doeltreffend uit het lichaam verwijderd tijdens een cardiopulmonale bypass. Bovendien wordt gedurende 5 uur hemodialyse slechts ongeveer 3 % van een dosis digoxine uit het lichaam verwijderd.

### Speciale patiëntgroepen

#### *Pediatrische patiënten*

In de periode pas na de geboorte is de klaring van digoxine verminderd en moeten geschikte dosisaanpassingen in acht worden genomen. Dit is vooral duidelijk bij vroeggeboren zuigelingen omdat de nierklaring de maturatie van de nierfunctie weerspiegelt. De digoxineklaring was  $65,6 \pm 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> na drie maanden, in vergelijking met slechts  $32 \pm 7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> na één week. Na 12 maanden is een digoxineklaring van  $88 \pm 43$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> gemeld. Buiten de periode onmiddellijk na de geboorte moeten kinderen over het algemeen proportioneel lagere doses krijgen dan volwassenen op basis van het lichaamsgewicht en de lichaamsoppervlakte.

#### *Nierfunctiestoornis*

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van digoxine is verlengd bij patiënten met nierfunctiestoornis, en kan bij anurische patiënten 100 uur bedragen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Verminderde leverfunctie heeft weinig effect op de digoxineklaring.

#### *Ouderen*

Leeftijdsgelateerde achteruitgang van de nierfunctie bij oudere patiënten kan leiden tot lagere percentages van digoxineklaring dan bij jongere proefpersonen, met gemelde digoxineklaring bij ouderen van 53 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### *Geslacht*

De digoxineklaring is 12% - 14% minder bij vrouwen dan bij mannen en moet mogelijk in overweging worden genomen in doseringsberekeningen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Carcinogenese, mutagenese*

Digoxine heeft geen genotoxisch potentieel vertoond in in-vitro studies (Ames-test en muislymfoom). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het carcinogene potentieel van digoxine.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg: Lactose monohydraat, maïszetmeel, rijstzetmeel (uit rijst en maïs), indigokarmijn (E132), gemodificeerd maïszetmeel, povidon (E1201), magnesiumstearaat.

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg: Lactose monohydraat, maïszetmeel, rijstzetmeel, gemodificeerd maïszetmeel, magnesiumstearaat.

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg: Lactose monohydraat, maïszetmeel, rijstzetmeel, gemodificeerd maïszetmeel, magnesiumstearaat.



## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **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. NUMMER(S) 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.

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Lanoxin PG, tabletten 0,0625 mg:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 1978

Datum van laatste verlenging: 19 juni 2013

Lanoxin 125, tabletten 0,125 mg:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 1981

Datum van laatste verlenging: 12 januari 2016

Lanoxin 250, tabletten 0,25 mg:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 1970

Datum van laatste verlenging: 22 april 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 10 februari 2020