

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 1 van 13

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 mg, tabletten

Flecaïnideacetaat Aurobindo 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg flecaïnideacetaat

Elke tablet bevat 100 mg flecaïnideacetaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 6.5 mm), biconvexe tabletten met de inscriptie “CC” op de ene zijde “11” op de andere zijde.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 100 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 8.5 mm), biconvexe, tabletten met de inscriptie "1" en "2" gescheiden door een diepe breukstreep aan de ene kant en “CC” aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- Re-entry tachycardie, uitgaande van de AV-knoop, Aritmieën geassocieerd met Wolff-Parkinson-White syndroom en gelijksoortige condities met bijbehorende geleiding, wanneer andere therapie geen effect heeft gehad.
- Ernstige symptomatische levensbedreigende paroxysmale ventriculaire aritmieën, welke op andere vormen van therapie niet hebben gereageerd. Ook wanneer andere therapieën niet goed worden verdragen.
- Behandeling van paroxysmale boezem aritmieën (boezem- fibrilleren, flutter en tachycardie) bij patiënten met invaliderende symptomen na conversie, indien er sprake is van een duidelijke noodzaak tot behandelen als gevolg van ernstige klinische symptomen en andere therapie geen effect heeft gehad. Structureel hartlijden en /of een slechte linkerkamerfunctie dient daarbij uitgesloten te zijn, vanwege de toegenomen kans op pro-aritmische effecten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 2 van 13

Dosering

De behandeling met flecaïnide-acetaat dient onder medisch toezicht te worden ingesteld en doseringsaanpassingen dienen onder medisch toezicht doorgevoerd te worden onder controle van ECG en plasmaspiegel. Het kan nodig zijn bepaalde patiënten in het ziekenhuis op te nemen tijdens zulke procedures, met name patiënten met levensbedreigende ventriculaire aritmieën. Deze beslissingen dienen in overleg met een specialist te worden gemaakt.

Bij patiënten met een onderliggende organische cardiomyopathie en vooral degene met een hartinfarct in de anamnese, dient flecaïnide behandeling alleen te worden geïnitieerd wanneer andere anti-arrhythmica, die niet behoren tot klasse IC (vooral amiodaron), ineffectief zijn of niet worden verdragen en waarbij is gegeven dat non-farmacologische therapie (operatie, ablatie of geïmplanteerde defibrillator) niet geïndiceerd is. Nauwlettende medische controle van ECG en plasmaspiegels tijdens de behandeling is hierbij vereist.

Volwassenen en adolescenten (13-17 jaar):

Supraventriculaire aritmieën: de aanbevolen begintdosering is 2 maal daags 50 mg en bij de meeste patiënten zal deze dosering gehandhaafd blijven. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmieën: de aanbevolen begintdosering is 2 maal daags 100 mg. De maximale dosering bedraagt 400 mg per dag en deze dosering wordt gewoonlijk toegepast bij patiënten met een groot postuur of indien snelle coupering van de aritmie vereist is. Aanbevolen wordt de dosering na 3-5 dagen stapsgewijs te verlagen tot de laagst mogelijke dosering waarmee de ritmestoornis nog te couperen is. Zo nodig kan tijdens langdurige behandeling de dosering verlaagd worden.

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten dient de maximale dagelijkse startdosering 100 mg te zijn (of twee maal daags 50 mg) omdat de plasma eliminatie snelheid kan zijn verlaagd bij personen op hoge leeftijd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij dosis aanpassingen. De dosis voor oudere patiënten dient niet hoger te zijn dan 300 mg per dag (of 150 mg tweemaal daags).

Kinderen: Flecaïnideacetaat 100 mg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en effectiviteit.

Plasmaspiegels: Vanwege PVC suppressie schijnt dat plasma spiegels van 200-1000 ng/ml nodig zijn om het maximale therapeutisch effect te bereiken. Plasma spiegels boven 700-1000 ng/ml zijn geassocieerd met toename van de kans op het optreden van bijwerkingen, met name cardiale bijwerkingen.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73 m²) is de maximale begintdosering 100 mg per dag (of 2 maal daags 50 mg). Aanbevolen wordt om bij zulke patiënten regelmatig de plasmaspiegel te bepalen. Afhankelijk van de werking en de tolerantie kan de dosering voorzichtig worden verhoogd. Na 6-7 dagen kan de dosering worden aangepast, afhankelijk van de werking en de tolerantie. Sommige patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie hebben een zeer lage klaring van flecaïnide en doordoor een verlengde halfwaardetijd (60-70 uur).

Verminderde leverfunctie:

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 3 van 13

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, de dosering dient niet hoger te zijn dan 100 mg per dag (of twee maal daags 50 mg).

Patiënten met een permanente pacemaker in situ dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosering mag maximaal twee maal daags 100 mg zijn.

Bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met cimetidine of amiodaron is nauwlettende controle vereist. Bij sommige patiënten kan het zijn dat de dosering dient verlaagd te worden en deze dient niet hoger te zijn dan twee maal 100 mg per dag. Deze patiënten dienen onder toezicht te worden gehouden gedurende initiële- en onderhoudstherapie.

Plasmaspiegel en ECG controle op reguliere intervallen worden tijdens de behandeling aanbevolen (ECG één keer per maand en een lange termijn ECG elke 3 maanden). Gedurende de start van de behandeling en bij een verhoging van de dosering, dient elke 2-4 dagen een ECG te worden gemaakt.

Wanneer flecaïnide wordt gebruikt door patiënten met doseringsrestricties, dient frequente ECG controle te worden uitgevoerd (naast de gebruikelijke controle van de flecaïnide plasmaspiegel). Aanpassing van de dosering kan met intervallen van 6-8 dagen. Bij deze patiënten dient een ECG te worden gedaan in week 2 en 3 om de individuele dosering te controleren.

Overgang van intraveneuze naar orale therapie

Doordat de orale biologische beschikbaarheid van flecaïnide vrijwel volledig is, is een overgang van intraveneuze flecaïnide toediening, naar orale toediening zonder nieuwe dosisaanpassing mogelijk. In het algemeen, dient een interval van 8 tot 12 uur aangehouden te worden tussen de laatste intraveneuze toediening en het innemen van de eerste tablet.

Aangezien flecaïnide een smalle therapeutische breedte heeft, is nauwgezette vervolg-monitoring vereist.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Om te voorkomen dat voedsel de absorptie van flecaïnide beïnvloedt, dient inname op een nuchtere maag 1 uur voor een maaltijd plaats te vinden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Flecaïnide is gecontra-indiceerd bij hartfalen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct die hetzij asymptomatische ventriculaire ectopia, hetzij asymptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie hebben.
- Patiënten met langdurig bestaand atriumfibrilleren bij wie geen poging is gedaan het sinusritme te veranderen, en patiënten met een hemodynamisch significante valvulaire hartaandoening.
- Bij patiënten met een verminderde ventriculaire functie, cardiogene shock, ernstige bradycardie (minder dan 50 hartslagen per minuut) en ernstige hypotensie.
- Gebruik in combinatie met klasse-I-anti-aritmica (natriumkanalblokkers).
- Bij patiënten met hemodynamisch significant hartkleplijden.
- Tenzij pacingapparatuur beschikbaar is mag flecaïnide niet worden toegediend aan patiënten met een gestoorde sinusknoopfunctie, afwijkingen in de boezemgeleiding, tweede graads AV-blok of ernstiger, bundeltakblok of distaal blok.
- Patiënten met asymptomatische of licht symptomatische ventriculaire aritmieën mogen flecaïnide niet gebruiken.
- Gebruik bij patiënten met een significante elektrolyten-onbalans (zie rubriek 4.4).
- Gediagnostiseerd Brugada-syndroom.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 4 van 13

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met oraal flecaïnide dient plaats te vinden onder rechtstreekse supervisie in het ziekenhuis of door een specialist bij patiënten met:

- AV-nodale reciproke tachycardie; aritmie in verband met Wolff-Parkinson-Whitesyndroom en gelijksoortige aandoeningen met accessoire routes.
- Paroxismaal atriumfibrilleren bij patiënten met invaliderende symptomen.

Het is gebleken dat flecaïnide de kans op mortaliteit vergroot bij patiënten met asymptomatisch atriumfibrilleren die een myocardinfarct hebben gehad.

Net als andere anti-aritmica kan flecaïnide proaritmische effecten veroorzaken, d.w.z. het kan een ernstiger type aritmie veroorzaken, de frequentie van een bestaande aritmie verhogen of de ernst van de symptomen doen toenemen (zie rubriek 4.8).

Flecaïnide dient vermeden te worden bij patiënten met een structurele hartaandoening of een abnormale linkerventrikelfunctie (zie rubriek 4.8).

Flecaïnide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met acuut atriumfibrilleren na hartchirurgie.

De behandeling van patiënten met andere indicaties dient te worden ingesteld in het ziekenhuis.

Een versnelling van de ventriculaire atriale fibrillate wanneer de therapie faalt is gemeld.

Flecaïnide heeft een selectieve werking die de refractaire periode van de anterograde verhoogt, en in het bijzonder, de retrograde paden.

Flecaïnide verlengt het QT-interval en verbreedt het QRS-complex met 12-20%. Het effect op het JT-interval is niet significant. Toch zijn er meldingen geweest van verlenging van het JT interval van maximaal 4%. Deze actie is echter minder uitgesproken dan die waargenomen worden met de klasse I antiaritmica.

Door behandeling met flecaïnide kan een Brugada-syndroom aan het licht komen. Als er tijdens de behandeling met flecaïnide veranderingen in het ECG ontstaan die kunnen wijzen op het Brugada-syndroom, dient overwogen te worden de behandeling te staken.

Aangezien de plasma-eliminatie van flecaïnide aanzienlijk langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, mag flecaïnide bij deze patiënten niet worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. Aangeraden wordt om de plasmaspiegel te controleren.

Flecaïnide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73m²), en therapeutische controle van het geneesmiddel wordt aanbevolen, aangezien een toename van de plasmaspiegels ook het gevolg kan zijn van een verminderde nierfunctie als gevolg van een verminderde klaring van flecaïnide.

Bij ouderen kan de eliminatiesnelheid van flecaïnide uit het plasma verminderd zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij dosisaanpassingen.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 5 van 13

Flecaïnide wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar, aangezien er onvoldoende aanwijzingen zijn voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

Stoornissen in het elektrolytenevenwicht (bv. Hypo- en hyperkaliëmie) dienen hersteld te zijn voordat flecaïnide wordt gebruikt (zie rubriek 4.5 voor geneesmiddelen die een stoornis in het elektrolytenevenwicht veroorzaken).

Ernstige bradycardie of aanzienlijke hypotensie dient gecorrigeerd te worden voordat flecaïnide wordt gebruikt.

Flecaïnide verhoogt de endocardiale pacingdrempel, d.w.z. het vermindert de endocardiale pacinggevoeligheid. Dit effect is reversibel, en is bij de acute pacingdrempel groter dan bij de chronische. Daarom dient flecaïnide met voorzichtigheid te worden gebruikt bij alle patiënten met een permanente pacemaker of tijdelijke pacingelektroden, en mag het niet worden toegediend aan patiënten met een bestaande verminderde prikkelbaarheid of een niet-programmeerbare pacemaker, tenzij er geschikte pacingapparatuur beschikbaar is.

Doorgaans volstaat het ofwel de breedte van de puls ofwel het voltage te verdubbelen om de slag te herwinnen, maar het kan moeilijk zijn ventriculaire drempels van minder dan 1 volt te bereiken bij initiële implantatie in aanwezigheid van flecaïnide.

Het geringe negatief inotrope effect van flecaïnide zou van belang kunnen zijn bij patiënten met een neiging tot hartfalen.

Bij sommige patiënten hebben zich problemen met defibrilleren voorgedaan. In de meeste van de gemelde gevallen was een reeds bestaande hartaandoening aanwezig met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoening en hartfalen.

Zuivelproducten (melk, kunstmatige zuigelingenvoeding en mogelijk yoghurt) kunnen de absorptie van flecaïnide bij kinderen en zuigelingen verminderen. Flecaïnide is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar; flecaïnidetoxiciteit is echter gemeld tijdens behandeling met flecaïnide bij kinderen die hun inname van melk verminderden en bij zuigelingen die werden overgezet van zuigelingenvoeding op basis van melk naar zuigelingenvoeding op basis van dextrose.

Als geneesmiddel met een smalle therapeutische index vereist flecaïnide de nodige voorzichtigheid en nauwkeurige controle bij het overschakelen van een patiënt naar een andere formulering.

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgen, zie 4.5.

Hulpstoffen

Flecaïnide Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Flecaïnide is een klasse I-anti-aritmicum en er zijn interacties mogelijk met andere anti-aritmica wanneer additieve effecten optreden of wanneer geneesmiddelen interfereren met het metabolisme van flecaïnide.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 6 van 13

De gelijktijdige toediening van flecaïnide en anti-aritmica van andere klassen kan alleen worden toegepast wanneer er een waarneembaar therapeutisch effect is en vereist nauwlettende klinische controle en elektrocardiogram (ECG) monitoring.

De volgende bekende klassen van geneesmiddelen kunnen een interactie vertonen met flecaïnide:

Klasse-I-anti-aritmica: Flecaïnide mag niet tegelijk met andere klasse-I-anti-aritmica worden toegediend

Klasse-II-anti-aritmica: Men dient rekening te houden met de kans op additieve negatieve inotrope effecten van klasse-II-anti-aritmica zoals bètablokkers, als deze tegelijk met flecaïnide worden gebruikt.

Klasse-III-anti-aritmica: Als flecaïnide tegelijk met *amiodaron* wordt toegediend, moet de gebruikelijke dosering van flecaïnide met 50% worden verlaagd en dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op bijwerkingen. In deze omstandigheden wordt sterk aangeraden de plasmaspiegels te controleren.

Klasse-IV-anti-aritmica: Het gebruik van flecaïnide met calciumkanaalblokkers, bv. *verapamil*, dient met voorzichtigheid plaats te vinden.

Er kunnen levensbedreigende en zelfs letale bijwerkingen ontstaan als gevolg van interacties die verhoogde plasmaspiegels veroorzaken (zie rubriek 4.9). Flecaïnide wordt in hoge mate gemetaboliseerd door CYP2D6, en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen (bv. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistaminica) of induceren (bv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine), kan de plasmaspiegels van flecaïnide resp. verhogen of verlagen (zie hieronder).

Tijdens een studie bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig met flecaïnide en propranolol behandeld werden namen de plasma spiegels toe met ongeveer 20% en 30%.
Verhoogde plasmaspiegels kunnen ook het gevolg zijn van een verminderde nierfunctie, waardoor de klaring van flecaïnide verminderd is (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, hyperkaliëmie en andere stoornissen in het elektrolytenevenwicht dienen gecorrigeerd te zijn voordat flecaïnide wordt toegediend. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdige gebruik van diuretica, corticosteroïden of laxermiddelen.

Antihistamines: Verhoogd risico van ventriculaire aritmie met *mizolastine*, *astemizol* en *terfenadine* (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antivirale middelen: De plasmaspiegels worden verhoogd door *ritonavir*, *lopinavir* en *indinavir* (verhoogd risico van ventriculaire aritmie) (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antidepressiva: Fluoxetine, paroxetine en andere antidepressiva verhogen de plasmaspiegel van flecaïnide; er is een verhoogd risico van aritmie met gebruik van *tricyclische* antidepressiva. De registratiehouder van reboxetine adviseert voorzichtig te zijn.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 7 van 13

Anti-epileptica: De beperkte gegevens bij patiënten die bekende enzyminductoren krijgen (*fenytoïne*, *fenobarbital*, *carbamazepine*) geven aan dat de eliminatiesnelheid van flecaïnide met slechts 30% toeneemt.

Antipsychotica: *Clozapine*, *haloperidol* en *risperidon* – verhoogd risico van aritmie.

Middelen tegen malaria: *Kinine*, *kinidine* en *halofantrine* verhogen de plasmaspiegel van flecaïnide.

Antimycotica: *Terbinafine* kan de plasmaspiegel van flecaïnide verhogen als gevolg van zijn remming van de CYP2D6-activiteit.

Diuretica: Klasse-effect als gevolg van hypokaliëmie, die leidt tot cardiotoxiciteit.

H2-antihistaminen (voor de behandeling van gastrische ulcera): De H2-antagonist *cimetidine* remt het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde proefpersonen die gedurende 1 week *cimetidine* kregen (1 g per dag) nam de AUC van flecaïnide met ongeveer 30% toe en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

Hulpmiddelen voor het stoppen met roken: Gelijktijdige toediening van *bupropion* (gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnide dient met voorzichtigheid plaats te vinden, en moet begonnen worden met de laagste dosis uit het doseringsbereik van *bupropion*. Als bupropion wordt toegevoegd aan het behandelingschema van een patiënt die al flecaïnide gebruikt dient dosisverlaging van het oorspronkelijke geneesmiddel overwogen te worden.

Hartglycosiden: Door flecaïnide kan de plasmaspiegel van *digoxine* ongeveer 15% stijgen, maar dit is waarschijnlijk niet klinisch significant bij patiënten met plasmaspiegels in het therapeutische bereik. Aanbevolen wordt de plasmaspiegels van *digoxine* bij gedigitaliseerde patiënten niet minder dan zes uur na een dosis *digoxine* te meten, voor of na toediening van flecaïnide.

Anticoagulantia: De behandeling met flecaïnide is compatibel met het gebruik van orale anticoagulantia.

Wanneer flecaïnide en actieve kool (bijv. kool-tabletten) gelijktijdig worden toegediend, dient men er rekening mee te houden dat in deze gevallen de absorptie van flecaïnide vanuit de darmen en daarmee de effectiviteit van flecaïnide beïnvloed kan worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van het middel tijdens zwangerschap bij de mens. Bij Nieuw-Zeelandse witte konijnen veroorzaakte flecaïnide enige foetale afwijkingen, maar deze effecten werden niet waargenomen bij 'Dutch Belted' konijnen of ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet vastgesteld. Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnide via de placenta in de foetus terechtkomt bij patiënten die tijdens de zwangerschap flecaïnide gebruiken.

Flecaïnide mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Indien flecaïnide wordt gebruikt gedurende de zwangerschap dan zullen de plasmaspiegels van de moeder moeten worden gecontroleerd.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 8 van 13

Borstvoeding:

Flecaïnide wordt in de moedermelk uitgescheiden en komt voor in concentraties die het maternale bloed weerspiegelen.. De plasmaconcentraties bij een zuigeling zijn 5-10 maal zo laag als de therapeutische geneesmiddelspiegels (zie rubriek 5.2). Hoewel het risico van bijwerkingen voor de zuigeling heel laag is, mag flecaïnide tijdens de borstvoedingsperiode alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens over de invloed van flecaïnide op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten van flecaïnide op de vruchtbaarheid.

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

De rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en het werken zonder veiligheidssysteem kan beïnvloed worden door bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen, indien aanwezig.

4.8 Bijwerkingen

Zoals andere anti-arrhythmica kan flecaïnide een aritmie induceren.

De bestaande aritmie kan verergeren of een nieuwe aritmie kan ontstaan. Het risico van pro-aritmische effecten is het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening en/of een significante verslechtering van het linkerventrikel.

De meest voorkomende cardiovasculaire bijwerkingen zijn tweede en derde graads AV-blok, bradycardie, hartfalen, pijn op de borst, myocardiaal infarct, hypotensie, sinusarrest, tachycardie (AT en VT) en palpities.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid en visuele stoornissen die bij ongeveer 15% van behandelde patiënten optreden. Deze bijwerkingen zijn doorgaans voorbijgaand en verdwijnen na het staken van de behandeling of een verlaging van de dosis.

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaringen uit klinische studies en ervaringen nadat het geneesmiddel in de handel is gebracht.

De bijwerkingen staan hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklassen en frequentie. De 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 $< 1/1000$), en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

soms: afgenomen aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes

Immuunsysteemaandoeningen:

zeer zelden: verhoogde hoeveelheid antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking

Voedings- en stofwisselingsstoornissen Niet bekend: Anorexia

Psychische stoornissen:

Soms: Impotentie, verlaagd libido, depersonalisatie/derealisatie aandoening, euforische stemming, toegenomen droomactiviteit, apathie, stupor.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 9 van 13

zelden: hallucinaties, depressie, verwardheid, angst, amnesie, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen:

zeer vaak: duizeligheid, draaierigheid en licht gevoel in het hoofd, doorgaans van voorbijgaande aard

zelden: paresthesie, ataxie, hypo-esthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, flushing, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, convulsies, dyskinesie, parese en spraakstoornissen

Oogaandoeningen:

zeer vaak: gezichtsstoornissen zoals diplopie en wazig zien

soms: oogirritatie, fotofobie en nystagmus

zeer zelden: corneale neerslag

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

zelden: tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen:

vaak: proaritmie (het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening).

soms: hypertensie, patiënten met atriumfibrilleren kunnen een 1:1 AV-geleiding krijgen met een toegenomen hartritme.

Niet bekend (kan niet geschat worden met de beschikbare data): Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, hartfalen/congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, palpaties, sinusarrest en tachycardie (AT of VT) of kamervibrilleren. Aan het licht komen van een reeds bestaand Brugada-syndroom.

Er kan een dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval optreden (zie rubriek 4.4).

Veranderde pacingdrempel (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

vaak: dyspnoe

soms: bronchospasme

zelden: pneumonitis

Frequentie niet bekend: longfibrose, interstitiële longaandoening

Maagdarmsstelselaandoeningen:

soms: misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, flatulentie, droge mond en smaakstoornissen.

Lever- en galaandoeningen:

zelden: verhoogde hoeveelheid leverenzymen met of zonder geelzucht

Frequentie niet bekend: leverfunctiestoornis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

soms: jeuk, exfoliatieve dermatitis, allergische dermatitis inclusief rash, alopecia

zelden: ernstige urticaria

zeer zelden: fotosensitiviteitsreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Niet bekend: artralgie, myalgie

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 10 van 13

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: polyurie, urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

vaak: asthenie, vermoeidheid, pyrexie, oedeem, malaise

soms: gezwollen lippen, tong en mond.

Hoewel er geen causaal verband is vastgesteld, wordt aangeraden om de behandeling met flecaïnide te stoppen bij patiënten die onverklaarbare geelzucht ontwikkelen of tekenen van leverdisfunctie of bloedafwijkingen krijgen, om flecaïnide als oorzaak uit te sluiten.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met flecaïnide is een mogelijk levensbedreigende medische noodsituatie.

Geneesmiddelinteractie kan ook leiden tot een toegenomen gevoeligheid voor het geneesmiddel, en tot plasmaspiegels die hoger zijn dan de therapeutische (zie rubriek 4.5).

Overdosering kan leiden tot hypotensie, toevallen, bradycardie, geleidingsvertraging (sinoarteriaal of AV-blok) en asystolie. De QRS en QT-intervallen worden verlengd en ventriculaire aritmieën kunnen optreden. Flecaïnide kan atriumfibrilleren vertragen of omzetten in atriumflutter met snelle geleiding.

Er is geen specifiek antidotum bekend. Er is geen manier bekend om flecaïnide snel uit het systeem te verwijderen. Dialyse en hemoperfusie zijn niet effectief.

De behandeling dient ondersteunend te zijn en kan bestaan uit verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal. Intraveneus natriumbicarbonaat 8,4% vermindert op receptorniveau de flecaïnide activiteit. Andere maatregelen kunnen bestaan uit toediening van inotrope middelen of hartstimulerende middelen zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol, evenals mechanische ventilatie en ondersteuning van de circulatie (bv. een ballonpomp). Overwogen kan worden om tijdelijk een transvenieuze pacemaker te plaatsen, mocht er een geleidingsblokkering ontstaan. Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur kan het nodig zijn dat deze ondersteunende maatregelen gedurende langere tijd worden voortgezet. Geforceerde diurese met acidificatie van de urine bevordert in theorie de uitscheiding van het geneesmiddel. In individuele gevallen kan intraveneuze vetemulsie en Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECMO) overwogen worden

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-arrhythmica, klasse IC, Flecaïnide,
ATC-code: CO1 BC 04

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 11 van 13

Flecaïnide-acetaat behoort tot de klasse IC anti-arrhythmica, die gebruikt worden voor de behandeling van ernstige symptomatische levensbedreigende ventriculaire en supraventriculaire aritmieën.

Elektrofysiologisch is flecaïnide een lokaal-anaesthetisch type (klasse IC) anti-aritmische verbinding. Het is een amide-type lokaal-anaestheticum, welke structureel gerelateerd is aan procaïnamide en encainide aangezien deze ook benzamide derivaten zijn.

De karakterisering van flecaïnide als een klasse IC verbinding is gebaseerd op een drietal kenmerken: significante depressie van de snelle natriumkanalen in het hart; langzame aanvang en compensatoire inhibitie kinetiek van de natrium kanalen (duidt op langzame verbinding naar en dissociatie van natrium kanalen); en het differentieel effect van het geneesmiddel op de duur van de actiepotentiaal in de ventriculaire spier ten opzichte van de Purkinje vezels, welk geen effect heeft in de eerst genoemde en significant korter in de laatstgenoemde. Deze verscheidenheid aan eigenschappen leidt tot een significante depressie van de geleidingssnelheid in vezels afhankelijk van de snelle kanaal vezels voor depolarisatie, maar geeft een bescheiden toename in de effectieve refractaire periode te zien bij testen in geïsoleerd hartweefsel. Deze elektrofysiologische effecten van flecaïnide acetaat kunnen leiden tot verlenging van het PR-interval en verbreding van het QRS-complex in het ECG.

Flecaïnideacetaat verandert over het algemeen de hartslagfrequentie niet, hoewel het zelden geassocieerd kan worden met het optreden van bradycardie of tachycardie. Een licht negatief inotroop effect is ook waargenomen met een verminderde ejectie-fractie na een enkelvoudige dosis van 200 mg. Een toename of afname van de ejectiefractie is gezien tijdens chronische toediening van therapeutische doses.

Bij hele hoge concentraties laat flecaïnide een zwak depressief effect zien op de langzame kanalen in het myocard. Dit wordt vergezeld door een negatief inotroop effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Flecaïnide wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd na orale toediening en ondergaat nauwelijks first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid van flecaïnide acetaat tabletten bedraagt ongeveer 90%.

De therapeutische plasma concentratie range bedraagt in het algemeen 200 tot 1000 ng/ml. De gemiddelde tijd tot de maximale plasmaconcentratie na intraveneuze toediening is 0,67 uur en de gemiddelde biologische beschikbaarheid is 98%, in vergelijking met 1 uur en 78% voor een orale oplossing en 4 uur en 81% voor een tablet. Steady-state bloedspiegels worden bereikt 3-5 dagen na de start van de therapie: er is geen aanwijzing voor accumulatie na langdurige behandeling.

Bij patiënten met dosisrestricties (zie rubriek 4.2), kan, als gevolg van het gewijzigde metabolisme en excretie de steady state-status bereikt worden na 6-8 dagen, en in zeer zeldzame gevallen pas na 20 dagen.

Distributie

Flecaïnide wordt voor ongeveer 40% aan plasma-eiwitten gebonden. Flecaïnide passeert de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Flecaïnide wordt voor een groot deel gemetaboliseerd (ondergaat genetische polymorfisme), waarvan de twee belangrijkste metabolieten zijn, m-O-des-alkylflecaïnide en m-O-desalkyllactamflecaïnide,

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 12 van 13

die beiden enige activiteit kunnen vertonen. Het metabolisme wordt ondermeer bepaald door het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6, dat genetisch polymorfisme vertoont.

Eliminatie

Flecainide wordt grotendeels in de urine uitgescheiden, ongeveer 30% als onveranderd flecaïnide en de rest als metabolieten. Ongeveer 5% wordt met de feces uitgescheiden.

Eliminatie van flecaïnide hangt af van de nierfunctie. Een verergering van nierfunctiestoornissen gaat vergezeld van een vermindering van de uitscheiding van de hoeveelheid van onveranderd geneesmiddel en een toename van de plasma halfwaardetijd. In het geval van gelijktijdige toename van het flecaïnidemetabolisme is de relatie tussen renale klaring en geneesmiddel eliminatie niet lineair.

De eliminatie van flecaïnide uit plasma kan verminderd zijn bij ouderen in vergelijking tot jongere mensen. Dit moet in overweging genomen worden wanneer dosisaanpassingen gedaan worden.

Uitscheiding van flecaïnide neemt af bij nierfalen, leveraandoeningen, hartfalen en bij alkalische urine. Met hemodialyse wordt ongeveer 1% van het onveranderd flecaïnide verwijderd. De eliminatie half waarde tijd van flecaïnide bedraagt ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige gegevens uit het preklinisch onderzoek die van belang zijn voor de voorschrijver en die een toegevoegde waarde hebben tot hetgeen vermeld staat in andere rubrieken van de SPC zijn de effecten op de reproductie.

Flecaïnide heeft bij herhaalde doseringsstudies bij dieren geen significante systemische doelorgaantoxiciteit laten zien. Bij ratten en muizen was het noch mutageen noch carcinogeen. Flecaïnide kan de placenta passeren en wordt in de moedermelk uitgescheiden. In hoge doses heeft het bij ratten foetotoxiciteit laten zien en veroorzaakte bij hoge doses foetale afwijkingen bij Nieuw-Zeeland witte konijnen, maar niet in Dutch Belted konijnen of ratten. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is nog niet vastgesteld..

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
 Croscarmellose natrium
 Gepregelatiniseerd maïszetmeel
 Gehydrogeneerd plantaardige olie
 Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 en 100 mg, tabletten RVG 110550, 110551	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2212 Pag. 13 van 13

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flecaïnideacetaat Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC/PVdC/Aluminium folie blisterverpakkingen en fles met polypropyleen sluiting.

Blister: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 tabletten.

Fles: 20, 500 en 1000 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
 Baarnsche Dijk 1
 3741 LN, Baarn
 Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Flecaïnideacetaat Aurobindo 50 mg, tabletten: RVG 110550

Flecaïnideacetaat Aurobindo 100 mg, tabletten: RVG 110551

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2012

Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2, 5.3: 1 juni 2022