

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Juneflecad 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Juneflecad 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Juneflecad 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Juneflecad 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 50, 100, 150 en 200 mg flecaïnideacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Juneflecad 50 mg, harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige capsules van gelatine type N° 4 met witte romp en witte dop die witte of bijna witte ronde microtabletten bevatten.
Juneflecad 100 mg, harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige capsules van gelatine type N° 3 met grijze romp en witte dop die witte of bijna witte ronde microtabletten bevatten.
Juneflecad 150 mg, harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige capsules van gelatine type N° 2 met grijze romp en grijze dop die witte of bijna witte ronde microtabletten bevatten.
Juneflecad 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige capsules van gelatine type N° 1 met grijze romp en roze dop die witte of bijna witte ronde microtabletten bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

1. Re-entry tachycardie van de AV-knoop, aritmie bij het syndroom van Wolff-Parkinson-White en soortgelijke afwijkingen met accessorisches geleidingsbanen.
2. Symptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie.
3. Premature ventriculaire contracties en/of niet aanhoudende ventriculaire tachycardie die invaliderende symptomen veroorzaken, en die niet gereageerd hebben op andere vormen van therapie of waarbij andere behandelingen niet goed verdragen worden.
4. Paroxismale atriale aritmie (voorkamerfibrillatie, voorkamerflutter en voorkamertachycardie) bij patiënten met invaliderende symptomen na conversie, op voorwaarde dat er absoluut moet worden behandeld wegens de ernst van de klinische symptomen, als andere behandelingen hebben gefaald. Structurele hartafwijkingen en/of een gestoorde linkerventrikelfunctie moeten worden uitgesloten wegens het hogere risico van pro-aritmogene effecten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De start van de behandeling met flecaïnideacetaat en de dosisaanpassingen moeten worden uitgevoerd onder medisch toezicht en met controle van het ECG en de plasmaconcentratie. Bij deze ingrepen kan een ziekenhuisopname noodzakelijk zijn voor bepaalde patiënten, vooral voor

patiënten met mogelijk levensbedreigende ventriculaire aritmieën. Deze beslissingen dienen in overleg met een specialist te worden gemaakt. Bij patiënten met een onderliggende organische hartafwijking en vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct mag een behandeling met flecaïnideacetaat alleen worden gestart als andere antiaritmica, andere dan klasse IC (vooral amiodaron), ondoeltreffend zijn of niet worden verdragen en als een niet-farmacologische behandeling (heelkunde, ablatie, implantatie van een defibrillator) niet aangewezen is. Tijdens de behandeling moet een strikte medische opvolging gebeuren van het ECG en de plasmaconcentratie.

Volwassenen en adolescenten (13-17 jaar oud):

Supraventriculaire aritmie:

De aanbevolen begintosering is 100 mg per dag. Een dosisverhoging zou pas na een periode van 4 tot 5 dagen overwogen moeten worden. De optimale dosis is 200 mg per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmie:

De aanbevolen begintosering is 200 mg per dag. 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 controleren is. Zo nodig kan tijdens langdurige behandeling de dosering verlaagd worden.

Ouderen:

Bij oudere patiënten bedraagt de maximale startdosis 100 mg per dag, omdat de plasma-eliminatiesnelheid van flecaïnideacetaat verminderd kan zijn bij ouderen. Daar moet rekening mee worden gehouden als de dosis wordt aangepast. De dosis voor oudere patiënten mag 300 mg per dag niet overschrijden.

Pediatrische patiënten:

Flecaïnideacetaat is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar ten gevolge van een gebrek aan gegevens qua veiligheid en doeltreffendheid.

Plasmawaarden:

Vanwege PVC suppressie schijnt dat plasmaconcentraties van 200-1000 ng/ml nodig zijn om het maximale therapeutische effect te bereiken. Plasmaconcentraties hoger dan 700-1000 ng/ml gaan gepaard met een hoger risico van bijwerkingen.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een significant gestoorde nierfunctie (creatinineklaring van 20 ml/min/m² of minder), bedraagt de maximale startdosis 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal daags). De dosis kan worden verhoogd of verlaagd in stappen van 50 mg. Er is een periode van minimaal 4-5 dagen nodig om een steady-state plasmaconcentratie te bereiken. Als flecaïnideacetaat bij die patiënten wordt gebruikt, verdient het stellig aanbeveling de plasmaconcentratie frequent te controleren. Na 4-5 dagen mag de dosis worden aangepast, afhankelijk van het effect en de tolerantie. Bij sommige patiënten met ernstig nierfalen kan de klaring van flecaïnideacetaat sterk vertraagd zijn en de halfwaardetijd dus verlengd (60-70 uur).

Flecaïnideacetaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring \leq 35 ml/min/1,73 m²) en therapeutische medicatiebewaking wordt aanbevolen.

Leverinsufficiëntie:

Patiënten met leverinsufficiëntie moeten van nabij worden gevolgd en de maximale dosis bedraagt bij hen 100 mg per dag.

Patiënten met een permanente pacemaker in situ moeten met voorzichtigheid worden behandeld, en

de dosis mag niet hoger zijn dan 200 mg per dag.

Patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met cimetidine of amiodaron moeten van nabij worden gevolgd. Bij sommige patiënten moet de dosis misschien worden verlaagd en mag ze niet meer bedragen dan 200 mg per dag. De patiënten moeten worden opgevolgd in het begin van de behandeling en tijdens een onderhoudsbehandeling.

Het verdient aanbeveling om tijdens de behandeling de plasmaconcentratie en het ECG regelmatig te controleren (ECG eenmaal per maand en een uitgebreid ECG om de drie maanden). Bij het begin van de behandeling en bij een dosisverhoging moet om de 2-4 dagen een ECG worden afgenomen.

Als flecaïnideacetaat wordt gebruikt bij patiënten voor wie een dosisbeperking geldt, moet naast de plasmaconcentratie van flecaïnideacetaat ook het ECG regelmatig worden gecontroleerd. Dosisaanpassingen moeten gebeuren met intervallen van 6-8 dagen. Bij dergelijke patiënten moet de tweede en de derde week een ECG worden afgenomen om de individuele dosis te controleren.

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

Juneflecad moet met vloeistof worden ingenomen. Om te voorkomen dat voedsel de absorptie van het geneesmiddel beïnvloedt, moet flecaïnideacetaat op een lege maag of één uur voor het eten worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Flecaïnideacetaat 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.
- 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-antiarritmica (natriumkanalblokkers).
- Bij patiënten met een hemodynamisch significante valvulaire hartaandoening.
- Tenzij pacingapparatuur beschikbaar is mag flecaïnideacetaat niet worden toegediend aan patiënten met een gestoorde sinusknoopfunctie, afwijkingen in de boezemgeleiding, tweedegraads AV- blok of ernstiger atrio-ventriculair bundeltakblok of distaal blok.
- Patiënten met asymptomatische of licht symptomatische ventriculaire aritmieën mogen flecaïnideacetaat niet gebruiken.
- Bekend Brugadasyndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met oraal flecaïnideacetaat moet in het ziekenhuis of onder supervisie van een specialist gebeuren bij patiënten met:

- AV nodale re-entrytachycardie; ritmestoornissen bij een Wolff-Parkinson-Whitesyndroom en soortgelijke aandoeningen met accessoire geleidingsbanen.
- Paroxismale voorkamerfibrillatie bij patiënten met invaliderende symptomen.

De behandeling met flecaïnideacetaat en het aanpassen van de dosis moet gedaan worden onder medisch toezicht en het ECG en de plasmawaarden moeten gecontroleerd worden. Bij bepaalde patiënten kan hospitalisatie nodig zijn tijdens deze procedures voornamelijk bij patiënten met mogelijk levensbedreigende ventriculaire aritmieën.

Net als andere anti-aritmica kan flecaïnideacetaat 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).

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

Stoornissen in het elektrolytenevenwicht (bv. hypo- en hyperkaliëmie) dienen hersteld te zijn voordat flecaïnideacetaat wordt gebruikt (zie rubriek 4.5 voor geneesmiddelen die een stoornis in het elektrolytenevenwicht veroorzaken). Hypokaliëmie of hyperkaliëmie kunnen invloed hebben op de werking van Klasse I anti-aritmica. Hypokaliëmie kan voorkomen bij patiënten die diuretica, corticosteroiden en laxeremiddelen gebruiken.

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

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

Flecaïnideacetaat 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 flecaïnideacetaat 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.

Meestal is het voldoende om de pulsbreedte of het voltage te verdubbelen om weer een ventrikelrespons te verkrijgen. Vlak na de implantatie van een pacemaker kan het moeilijk zijn om een ventrikel drempel lager dan 1 volt te verkrijgen wanneer flecaïnideacetaat wordt toegediend.

Bij sommige patiënten hebben zich problemen met defibrilleren voorgedaan vanwege het kleine negatieve inotrope effect van flecaïnideacetaat. Sommige patiënten hebben problemen ondervonden bij het defibrilleren. In de meeste van de gemelde gevallen was een reeds bestaande hartaandoening aanwezig met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoening en hartfalen.

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

Flecaïnideacetaat kan het risico op mortaliteit van postmyocardiaal infarct patiënten met asymptomatische ventriculaire aritmieën verhogen.

Een versnelling van de ventriculaire graad van atriale fibrillatie is in het geval van therapiefalen voorgekomen.

Flecaïnideacetaat verlengt het QT-interval en verbreedt het QRS-complex met 12-20%. Het effect op het JT-interval is niet significant.

Flecaïnideacetaat is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Flecaïnideacetaatvergiftiging is gemeld tijdens de behandeling met flecaïnideacetaat bij kinderen die minder melk gingen drinken en bij kinderen die overgingen van poedermelk op dextrosevoeding.

Zuivelproducten (melk, poedermelk en mogelijk ook yoghurt) kunnen mogelijk de opname van flecaïnideacetaat verminderen bij kinderen en zuigelingen.

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

Voor andere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zie 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse I-anti-aritmica: Flecaïnideacetaat mag niet tegelijk met andere klasse-I-anti-aritmica (zoals kinidine) 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 middelen die de hartslag verlagen, als deze tegelijk met flecaïnideacetaat worden gebruikt.

Klasse III-anti-aritmica: Als flecaïnideacetaat samen wordt toegediend met *amiodaron*, moet de gebruikelijke dosis van flecaïnideacetaat met 50% worden verlaagd en moet de patiënt strikt worden gecontroleerd op bijwerkingen. In die omstandigheden is het sterk aanbevolen om de plasmaspiegel te controleren.

Klasse IV-anti-aritmica: Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van flecaïnideacetaat samen met calciumantagonisten zoals *verapamil*.

Er kunnen levensbedreigende of zelfs letale bijwerkingen optreden door interacties die een stijging van de plasmaconcentraties veroorzaken (zie rubriek 4.9). Flecaïnideacetaat wordt in grote mate door P450 CYP2D6 gemetaboliseerd. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dat iso-enzym remmen (bijv. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistamines) of induceren (bijv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine), kan de plasmaconcentraties van flecaïnideacetaat respectievelijk verhogen of verlagen (zie hieronder).

Een stijging van de plasmaconcentraties kan ook het gevolg zijn van nierinsufficiëntie door een verminderde klaring van flecaïnideacetaat (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, maar ook hyperkaliëmie en andere elektrolytenstoornissen moeten worden gecorrigeerd voor toediening van flecaïnideacetaat. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van gelijktijdig gebruik van *diuretica*, *corticosteroiden* of *laxeermiddelen* en dit kan het risico op harttoxiciteit verhogen.

Antihistaminica: Hoger risico op ventriculaire ritmestoornissen met *mizolastine*, *astemizol* en *terfenadine* (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antivirale middelen: De plasmaconcentraties stijgen bij gebruik van *ritonavir*, *lopinavir* en *indinavir* (hoger risico op ventriculaire ritmestoornissen) (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antidepressiva: *Paroxetine*, *fluoxetine* en andere antidepressiva verhogen de plasmaconcentratie van flecaïnideacetaat; hoger risico op ritmestoornissen met *tricyclische antidepressiva*.

Anti-epileptica: Beperkte gegevens bij patiënten die bekende enzyminductoren kregen (*fenytoïne*, *fenobarbital*, *carbamazepine*) wijzen op een slechts 30% snellere eliminatie van flecaïnideacetaat.

Antipsychotica: *Clozapine*, *haloperidol* en *risperidon* - hoger risico op ritmestoornissen.

Antimalariamiddelen: *Kinine* en *halofantrine* verhogen de plasmaconcentraties van flecaïnideacetaat.

Antimycotica: *Terbinafine* kan de plasmaconcentraties van flecaïnideacetaat verhogen door remming van de CYP2D6-activiteit.

Diuretica: Klasse-effect door hypokaliëmie die leidt tot cardiotoxiciteit.

H₂-antihistaminica (voor de behandeling van maagulcera): de H₂-antagonist *cimetidine* remt het metabolisme van flecaïnideacetaat. Bij gezonde proefpersonen die *cimetidine* (1 g per dag) gedurende 1 week kregen, steeg de AUC van flecaïnideacetaat met ongeveer 30% en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

Hulpmiddelen bij rookstop: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van *bupropion* (gemetaboliseerd door CYP2D6) en flecaïnideacetaat en de gelijktijdige medicatie moet worden gestart in de laagste dosering. Als *bupropion* wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al flecaïnideacetaat krijgt, moet worden nagegaan of het nodig is de dosering van de originele medicatie te verlagen.

Hartglycosiden: Flecaïnideacetaat kan de plasmaconcentratie van *digoxine* met ongeveer 15% verhogen, wat waarschijnlijk klinisch niet significant is bij patiënten met plasmawaarden binnen de therapeutische grenzen.

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 flecaïnideacetaat.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van de werkzame stof tijdens de zwangerschap bij de mens. Bij New-Zealand witte konijnen veroorzaakten hoge doses flecaïnideacetaat bepaalde foetale afwijkingen, maar die effecten werden niet gezien bij Dutch Belted konijnen of ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van die bevindingen voor de mens is niet vastgesteld.

Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnideacetaat via de placenta in de foetus terechtkomt bij patiënten die tijdens de zwangerschap flecaïnideacetaat gebruiken. Flecaïnideacetaat mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Als flecaïnideacetaat gebruikt wordt tijdens de zwangerschap moet de plasmaconcentratie van flecaïnideacetaat van de moeder tijdens de zwangerschap worden gecontroleerd.

Borstvoeding:

Flecaïnideacetaat wordt in de moedermelk bij de mens uitgescheiden. 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 flecaïnideacetaat tijdens de borstvoedingsperiode alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's.

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

Flecaïnideacetaat heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Zoals andere anti-aritmica kan flecaïnideacetaat het effect hebben van aritmie te induceren. De bestaande aritmie kan verslechteren of een nieuwe aritmie kan optreden. Het risico op pro- aritmische effecten komt het meest waarschijnlijk voor in patiënten met een structurele hartziekte en/of significant aantasting van het linkerventrikel.

De meest voorkomende cardiovasculaire bijwerkingen zijn tweede- en derdegraads AV-block, bradycardie, hartfalen, borstpijn, myocardinfarct, hypotensie, sinusarrest, tachycardie (AT en VT) en hartkloppingen.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn draaierigheid en visusstoornissen bij ongeveer 15 % van de behandelde patiënten. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en verdwijnen bij voortzetting of reductie van de dosis. De volgende lijst van bijwerkingen zijn gebaseerd op ervaringen uit klinische studies en gerapporteerd na vermarkten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$)	Zeer Zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			daling van het aantal rode bloedcellen, daling van het aantal witte bloedcellen en daling van het aantal plaatjes			
Immuunsysteem aandoeningen					verhoogde hoeveelheid antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking	
Psychische stoornissen				hallucinaties, depressie, verwardheid, angst,		

				amnesie, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	draaiierigheid, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd die meestal van voorbijgaande aard zijn			paresthesie, ataxie, hypoesthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, blozen, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, convulsie, dyskinesie		
Oogaandoeningen	gezichtsstoornis zoals diplopie en wazig zicht				corneale neerslag	
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen				tinnitus, vertigo		
Hartaandoeningen		proaritmie (het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening).	patiënten met atriumfibrilleren kunnen een 1:1 AV-geleiding krijgen met een toegenomen hartritme			Er kan een dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval optreden (zie rubriek 4.4). Veranderde pacingdrempel (zie rubriek 4.4). Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, hartfalen/congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, palpitaties, sinusarrest en tachycardie (AT of VT) of ventriculaire fibrillatie. Aan het licht komen van een reeds bestaand Brugada-syndroom

Ademhalingsste lsel-, borstkas- en mediastinumaan doeningen		dyspneu		pneumonitis		longfibrose, interstitiële longaandoening
Maagdarmstelse laandoeningen			misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, flatulentie			
Lever- en galaandoeninge n				verhoogde hoeveelheid leverenzymen met of zonder geelzucht		leverfunctiesto ornis
Huid- en onderhuidaando eningen			allergische dermatitis inclusief huiduitslag, alopecie	ernstige urticaria	fotosensitiviteit sreacties	
Skeletspierstels el- en bindweefselaan doeningen						artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat sstoornissen		asthenie, vermoeidheid , pyrexie, oedeem, gevoel van onbehaaglijk heid				

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, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosis van flecaïnideacetaat is een potentieel levensbedreigende medische noodsituatie. Verhoogde gevoeligheid voor de werkzame stof en een stijging van de plasmaconcentratie tot boven de therapeutische spiegels kunnen ook het gevolg zijn van interactie tussen geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Een overdosis kan leiden tot hypotensie, toevallen, bradycardie, geleidingsvertraging (sinoatriaal of AV-blok) en asystolie. Het QRS- en het QT-interval worden verlengd en ventriculaire aritmie is mogelijk. Flecaïnideacetaat kan voorkamerfibrillatie vertragen of omzetten in atriumflutter met snelle geleiding.

Er is geen manier bekend om flecaïnideacetaat snel uit het systeem te verwijderen. Noch dialyse noch hemoperfusie is doeltreffend. Geforceerde diurese met acidificatie van de urine bevordert in theorie

de uitscheiding van het geneesmiddel. Intraveneuze vetemulsie zou de effectieve vrije concentratie van flecaïnideacetaat kunnen verlagen.

Er is geen specifiek antidotum bekend. 8,4% intraveneus natriumbicarbonaat vermindert de activiteit van flecaïnideacetaat binnen enkele minuten.

De behandeling moet ondersteunend zijn en kan bestaan in verwijdering van niet-geabsorbeerde werkzame stof uit het maag-darmkanaal. Mogelijke verdere maatregelen zijn inotrope middelen of cardiale stimulantia zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol, mechanische beademing en circulatoire assistentie (bv. ballonpomp).

Tijdelijke insertie van een transveneuze pacemaker in geval van geleidingsblok moet worden overwogen. Extracorporaal membraan (ECMO) kan per geval worden overwogen. Gezien de plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur moeten die ondersteunende behandelingen misschien gedurende langere tijd worden voortgezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiarritmica, klasse IC, flecaïnide
ATC-code: C01 BC 04

Flecaïnideacetaat is een antiarritmicum van klasse IC dat wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige symptomatische levensbedreigende ventriculaire en supraventriculaire aritmie.

Elektrofysiologisch gezien is flecaïnideacetaat een antiarritmicum van het type lokaal anestheticum (klasse IC). Het is een amide-achtig lokaal anestheticum, dat structureel verwant is aan procaïnamide en encaïnide, in die zin dat die stoffen ook benzamidederivaten zijn.

Flecaïnideacetaat wordt als een verbinding van klasse IC beschouwd om drie redenen: een uitgesproken onderdrukking van de snelle natriumkanalen in het hart, een trage onset- en offsetkinetiek van de remming van het natriumkanal (die erop wijst dat flecaïnide traag aan de natriumkanalen bindt en er traag van loskomt) en het feit dat de werkzame stof geen effect uitoefent op de duur van de actiepotentiaal in de ventrikelspier, terwijl ze in de Purkinjevezels de duur van de actiepotentiaal merkbaar verkort. Die kenmerken leiden samen tot een uitgesproken afname van de geleidingssnelheid in de vezels die voor depolarisatie afhankelijk zijn van de snelle kanalen, maar in geïsoleerd hartweefsel neemt de effectieve refractaire periode maar matig toe. Die elektrofysiologische eigenschappen van flecaïnideacetaat kunnen een verlenging van het PR-interval en van het QRS-complex veroorzaken op het ECG. In zeer hoge concentraties oefent flecaïnideacetaat een zwak remmend effect uit op de trage kanalen in het myocard. Dat gaat gepaard met een negatief inotroop effect.

5.2 Farmocinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt flecaïnideacetaat nagenoeg volledig geresorbeerd en ondergaat geen uitgebreid "first-pass" metabolisme. De biologische beschikbaarheid van flecaïnideacetaat-tabletten bedraagt ongeveer 90%.

Meestal wordt aanvaard dat de therapeutische plasmaconcentratie tussen 200 en 1000 ng per ml ligt. Als het intraveneus wordt toegediend, bedroeg de gemiddelde tijd om serumconcentraties te bereiken 0,67 uur en de gemiddelde biologische beschikbaarheid was 98 %, vergeleken met 1 uur en

78 % voor een orale oplossing en 4 uur en 81% voor een tablet.

Distributie:

Flecaïnideacetaat is voor ongeveer 40% gebonden aan plasmaproteïnen. Het gaat door de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie:

Flecaïnideacetaat wordt in hoge mate gemetaboliseerd (afhankelijk van genetisch polymorfisme), de twee belangrijkste metaboliëten zijn m-O-gedesalkyleerd flecaïnide en m-O-gedesalkyleerd flecaïnelactam, die allebei enigszins actief kunnen zijn. Bij de metabolisatie lijkt cytochroom P450 isoenzyme CYP2D6 betrokken te zijn, dat een genetisch polymorfisme vertoont.

Eliminatie:

Flecaïnideacetaat wordt grotendeels uitgescheiden via de urine, ongeveer 30% in onveranderde vorm van de werkzame stof en de rest als metaboliëten. Ongeveer 5% wordt uitgescheiden in de feces. De excretie van flecaïnideacetaat is verlaagd bij nierfalen, lever- en hartlijden en bij alkalische urine. Hemodialyse verwijdert maar ongeveer 1% van het onveranderde flecaïnideacetaat.

De eliminatiehalfwaardetijd van flecaïnideacetaat bedraagt ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver en die nog niet werden vermeld in de andere rubrieken van de SPK zijn de volgende effecten op de reproductie. Bij één konijnenras veroorzaakte flecaïnideacetaat teratogeniteit en embryotoxiciteit. Er waren onvoldoende gegevens om voor dat effect een veiligheidsmarge te bepalen. Die effecten werden echter niet gezien bij andere konijnenrassen, ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voor alle capsules:

povidon (K25),
microkristallijne cellulose (PH 101),
crospovidon (type A),
watervrij colloïdaal siliciumdioxide,
magnesiumstearaat,
methacrylzuur-methylmethacrylaat-copolymeer (1:2),
macrogol 400,
talk,

Alleen voor 50 mg capsule:

gelatine en
titaniumdioxide.

Alleen voor 100 mg capsule:

gelatine,
titaniumdioxide en
zwart ijzeroxide.

Alleen voor 150 mg capsule:

gelatine,
titaniumdioxide en
zwart ijzeroxide.

Alleen voor 200 mg capsule:

gelatine,
titaniumdioxide,
zwart ijzeroxide en
rood ijzeroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 28, 30, 60 en 100 capsules per verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratorios Liconsa S.A.
Calle Dulcinea S/n
Alcala De Henares
Madrid
28805
Spanje

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

RVG 111303 Juneflecad 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111304 Juneflecad 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111305 Juneflecad 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111306 Juneflecad 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2013
Datum van laatste verlenging: 30 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2-5.3: 3 augustus 2023