

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecaïnideacetaat Sandoz retard 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Flecaïnideacetaat Sandoz retard 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Flecaïnideacetaat Sandoz retard 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Flecaïnideacetaat Sandoz retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat respectievelijk 50, 100, 150 of 200 mg flecaïnideacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard

Flecaïnideacetaat Sandoz retard 50 mg capsules met verlengde afgifte, hard zijn N° 4 gelatine, opaak capsules met een wit onderkapje en een wit bovenkapje die witte of nagenoeg witte microtabletten bevatten.

Flecaïnideacetaat Sandoz retard 100 mg capsules met verlengde afgifte, hard zijn N° 3 gelatine, opaak capsules met een grijs onderkapje en een wit bovenkapje die witte of nagenoeg witte microtabletten bevatten.

Flecaïnideacetaat Sandoz retard 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard zijn N° 2 gelatine, opaak capsules met een grijs onderkapje en een grijs bovenkapje die witte of nagenoeg witte microtabletten bevatten.

Flecaïnideacetaat Sandoz retard 200 mg capsules met verlengde afgifte, hard zijn N° 1 gelatine, opaak capsules met een grijs onderkapje en een roze bovenkapje die witte of nagenoeg witte microtabletten bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Re-entry tachycardie, uitgaande van de AV-knoop, aritmieën geassocieerd met Wolff-Parkinson-White syndroom en gelijksoortige condities met bijbehorende geleiding.
2. Symptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie.
3. Premature ventriculaire contracties en/of non-sustained ventriculaire tachycardie die verzwakkende symptomen veroorzaken die niet goed reageerden op behandeling met andere vormen van therapie, of wanneer andere behandelingen niet goed worden verdragen.
4. Behandeling van paroxysmale boezem aritmieën (boezemfibrilleren, -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

Dosering

De behandeling met flecaïnideacetaat 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 flecaïnideacetaat 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 begindosering is 100 mg per dag. Een verhoogde dosis 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 aritmieën: de aanbevolen begindosering 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 couperen is. Zo nodig kan tijdens langdurige behandeling de dosering verlaagd worden.

Ouderen:

De maximale dagelijkse startdosering dient 100 mg te zijn, omdat de plasma eliminatie snelheid van flecaïnideacetaat verlaagd kan zijn bij ouderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij dosis aanpassingen. De dosis voor oudere patiënten dient niet hoger te zijn dan 300 mg per dag.

Pediatrische patiënten:

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

Plasma spiegels:

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.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met een significant verminderde nierfunctie (creatinine niveau lager of gelijk aan 20 ml/min/m²) is de maximale begindosering 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal per dag). De dosis kan worden verhoogd of verlaagd in stappen van 50 mg. Er is een minimumperiode van 4-5 dagen nodig om een stabiele plasmaspiegel te bereiken. Aanbevolen wordt om bij zulke patiënten regelmatig de plasmaspiegel te bepalen. Na 4-5 dagen kan de dosis aangepast worden, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Sommige patiënten met ernstig nierfalen kunnen zeer lage klaring van flecaïnideacetaat hebben en daardoor een verlengde halfwaardetijd (60-70 uur).

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

Verminderde leverfunctie:

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, de dosering dient niet hoger te zijn dan 100 mg per dag.

Patiënten met een permanente pacemaker in situ dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosering mag maximaal 200 mg per dag 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 200 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 flecaïnideacetaat wordt gebruikt door patiënten met doseringsrestricties, dient frequente ECG controle te worden uitgevoerd (naast de gebruikelijke controle van de flecaïnideacetaat 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.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Flecaïnideacetaat Sandoz dient met vloeistof ingenomen te worden. Om te voorkomen dat voedsel de absorptie van flecaïnideacetaat 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.
- 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-anti-aritmica (natriumkanaalblokkers).
- 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 blok, 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 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.

De aanvang van 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 laxeermiddelen gebruiken.

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

Aangezien de plasma-eliminatie van flecaïnideacetaat aanzienlijk langzamer kan zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, 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.

In het algemeen geldt dat een verdubbeling van de pulsbreedte of -amplitude voldoende is om weer een ventrikelrespons te verkrijgen. Vlak na een implantatie van een pacemaker kan het moeilijk zijn om bij sterkten minder dan 1 Volt de ventrikeldrempel te overschrijden, wanneer tevens flecaïnideacetaat toegediend is.

Het geringe negatieve inotrope effect van flecaïnideacetaat kan van belang zijn bij patiënten met aanleg voor hartfalen. Sommige patiënten hebben moeilijkheden ondervonden bij het defibrilleren. De meeste gerapporteerde gevallen hadden reeds bestaande hartaandoeningen met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoeningen en hartfalen. Flecaïnideacetaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met acuut begin van boezemfibrilleren na een hartoperatie.

Het is aangetoond dat flecaïnideacetaat het sterfterisico van patiënten na een myocardinfarct met asymptomatische ventriculaire aritmie verhoogt. Een versnelling van de ventriculaire snelheid van atriumfibrilleren in geval van falen van de therapie is gemeld.

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, maar toxiciteitsverschijnselen zijn gerapporteerd gedurende behandeling met flecaïnideacetaat bij kinderen die minder melk innamen en bij zuigelingen die overgingen van voeding op basis van melk naar dextrose.

Melkproducten (melk, babyvoeding en eventueel yoghurt) kunnen de absorptie van flecaïnideacetaat bij zuigelingen en kinderen reduceren.

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 verdere waarschuwingen en voorzorgen, zie rubriek 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, als deze tegelijk met flecaïnideacetaat worden gebruikt.

Klasse-III-anti-aritmica: Als flecaïnideacetaat tegelijk met *amiodaron* wordt toegediend, moet de gebruikelijke dosering van flecaïnideacetaat 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 flecaïnideacetaat 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). Flecaïnideacetaat wordt in hoge mate gemetaboliseerd door CYP2D6, en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen (zoals antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistaminica) of induceren ((bijvoorbeeld fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) kan de plasmaspiegels van flecaïnideacetaat resp. verhogen of verlagen (zie hieronder).

Verhoogde plasmaspiegels kunnen ook het gevolg zijn van een verminderde nierfunctie, waardoor de klaring van flecaïnideacetaat verminderd is (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, hyperkaliëmie en andere stoornissen in het elektrolytenevenwicht dienen gecorrigeerd te zijn voordat flecaïnideacetaat wordt toegediend. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdige

gebruik van *diuretica*, *corticosteroiden* of *laxeermiddelen* en het kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen.

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: *Paroxetine*, *fluoxetine* en andere antidepressiva verhogen de plasmaspiegel van flecaïnideacetaat; er is een verhoogd risico van aritmie met gebruik van *tricyclische antidepressiva*.

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

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

Middelen tegen malaria: *Kinine* en *halofantrine* verhogen de plasmaspiegel van flecaïnideacetaat.

Antimycotica: *Terbinafine* kan de plasmaspiegel van flecaïnideacetaat 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 flecaïnideacetaat. Bij gezonde proefpersonen die gedurende 1 week cimetidine kregen (1 g per dag) nam de AUC van flecaïnideacetaat met ongeveer 30% toe en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

Hulpmiddelen voor het stoppen met roken: Gelijktijdige toediening van *bupropion* (gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnideacetaat 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 flecaïnideacetaat gebruikt dient dosisverlaging van het oorspronkelijke geneesmiddel overwogen te worden.

Hartglycosiden: Door flecaïnideacetaat 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 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 het middel tijdens zwangerschap bij de mens. Bij Nieuw-Zeelandse witte konijnen veroorzaakte flecaïnideacetaat 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 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 flecaïnideacetaat plasmaconcentratie 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 verwaarloosbare 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-arrhythmica kan flecaïnideacetaat 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 palpitations.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn draaierigheid 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.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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 $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ and $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	Zeer zelden ($< 1/10,000$)	Niet bekend
----------------------	---------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------	-------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen			afgenomen aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes			
Immuunsysteemaandoeningen					verhoogde hoeveelheid antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking	
Psychische stoornissen				hallucinaties, depressie, verwardheid, angst, amnesie, slaperigheid		
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, draaierigheid en licht gevoel in het hoofd, doorgaan van voorbijgaande aard			paresthesie, ataxie, hypoesthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, flushing, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, convulsies, dyskinesie		
Oogaandoeningen	gezichtsstoornissen zoals diplopie en wazig zien				corneale neerslag	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				tinnitus, duizeligheid		
Hartaandoeningen		proaritmie (het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening)	patiënten met atriumfibrilleren kunnen een 1:1 AV-geleiding krijgen met een toegenomen			Er kan een dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval optreden (zie rubriek 4.4).

		ng)	hartritme.			Veranderde pacingdrempel (zie rubriek 4.4). Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, hartfalen/congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardiinfarct, palpitaties, sinusarrest en tachycardie (AT of VT) of ventriculaire fibrillatie. Aan het licht komen van een reeds bestaand Brugada-syndroom.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		dyspneu		pneumonitis		longfibrose, interstitiële longaandoening
Maagdarmstelselaandoeningen			misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, flatulentie			
Lever- en galaandoeningen				verhoogde hoeveelheid leverenzymen met of zonder geelzucht		leverfunctiestoornis

Huid- en onderhuidaan doeningen			allergische dermatitis inclusief rash, alopecie	ernstige urticaria	fotosensitiviteitsreacties	
Skeletspierste lsel- en bindweefsela andoeningen						artralgie en myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningspl aatsstoornissen		asthenie, vermoeidheid, pyrexie, oedeem, gevoel van onbehaaglijkheid				

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 flecaïnideacetaat 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).

Overdoseringen kan leiden tot hypotensie, toevallen, bradycardie, een duidelijke verlaging van de geleidingssnelheid (sinoatriaal of AV-blok) en asystolie. De QRS- en QT-interval wordt verlengd en er kan ventriculaire aritmie optreden. Flecainideacetaat kan atriale fibrillatie vertragen of met snelle geleiding worden omgezet in atriumflutter.

Er is geen bekende manier om flecaïnideacetaat snel uit het systeem te verwijderen. Dialyse en hemoperfusie zijn niet effectief. Geforceerde diurese met urineverzuring kan theoretisch de uitscheiding van het geneesmiddel bevorderen. Intraveneuze vetemulsies zouden de vrije concentratie van flecaïnideacetaat moeten verminderen.

Er is geen specifiek tegengif bekend. In veel gevallen verminderde intraveneus natriumcarbonaat 8,4% de flecaïnideacetaat-activiteit op receptorniveaus binnen enkele minuten.

De behandeling dient ondersteunend te zijn en kan bestaan uit verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal. 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 transveneuze pacemaker te plaatsen, mocht er een geleidingsblokkering ontstaan. In individuele gevallen kan Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECMO) overwogen worden. Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur kan het nodig zijn dat deze ondersteunende maatregelen gedurende langere tijd worden voortgezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

De karakterisering van flecaïnideacetaat 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 refractoire periode te zien bij testen in geïsoleerd hartweefsel. Deze elektrofysiologische effecten van flecaïnideacetaat kunnen leiden tot verlenging van het PR-interval en verbreding van het QRS-complex in het ECG. Bij hele hoge concentraties laat flecaïnideacetaat 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

Flecaïnideacetaat wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd na orale toediening en ondergaat nauwelijks first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid van flecaïnideacetaat 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.

Distributie

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

Biotransformatie

Flecaïnideacetaat wordt voor een groot deel gemetaboliseerd (ondergaat genetische polymorfisme), waarvan de twee belangrijkste metabolieten zijn, m-O-des-alkylflecaïnide en m-O-desalkyllactamflecaïnide, die beiden enige activiteit kunnen vertonen. Het metabolisme wordt ondermeer bepaald door het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6, dat genetisch polymorfisme vertoont.

Eliminatie

Flecaïnideacetaat wordt grotendeels in de urine uitgescheiden, ongeveer 30% als onveranderd flecaïnide en de rest als metabolieten. Ongeveer 5% wordt met de feces uitgescheiden. Uitscheiding van flecaïnideacetaat neemt af bij nierfalen, leveraandoeningen, hartfalen en bij alkalische urine. Met hemodialyse wordt ongeveer 1% van het onveranderd flecaïnideacetaat verwijderd.

De eliminatie half waarde tijd van flecaïnideacetaat bedraagt ongeveer 20 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige relevante preklinische gegevens 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. Bij één soort konijnen bleek flecaïnideacetaat teratogeen en embryotoxisch, er waren onvoldoende gegevens aanwezig om de veiligheidsmarge van dit effect vast te stellen. Deze effecten zijn echter niet waargenomen bij andere soorten konijnen, ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Alle capsules: povidon K25, microkristallijne cellulose (PH 101), crospovidon (Type A), colloïdale siliciumdioxide, magnesiumstearaat, methacrylzuur-methyl methacrylaat (1:2) copolymeer, polyethyleenglycol 400, talk

Alleen voor 50 mg capsule: gelatine, titaandioxide

Alleen voor 100 mg capsule: gelatine, titaandioxide, zwart ijzeroxide

Alleen voor 150 mg capsule: gelatine, titaandioxide, zwart ijzeroxide

Alleen voor 200 mg capsule: gelatine, titaandioxide, zwart ijzeroxide, 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 blisterverpakking met 28, 30 en 60 capsules per verpakking.

Niet alle genoemde 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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 111307 Flecaïnideacetaat Sandoz retard 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111308 Flecaïnideacetaat Sandoz retard 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111309 Flecaïnideacetaat Sandoz retard 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
RVG 111310 Flecaïnideacetaat Sandoz retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING 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 4.1-4.5 en 4.8-5.1: 3 augustus 2023