

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecainide Alkaloid-INT 50 mg tabletten
Flecainide Alkaloid-INT 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg of 100 mg flecaïnideacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Flecainide Alkaloid-INT 50 mg tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, bolronde tabletten met een diameter van 7 mm.

Flecainide Alkaloid-INT 100 mg tabletten
Witte tot gebroken witte, ronde, bolronde tabletten met een diameter van 9 mm met een breuklijn op een zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- AV re-entry tachycardie, aritmieën geassocieerd met het wolff-parkinson-whitesyndroom en gelijksoortige aandoeningen met geleiding over accessoire bundels, wanneer andere behandelingen geen effect hebben gehad.
- Ernstige, symptomatische en levensbedreigende paroxysmale ventriculaire aritmie die niet hebben gereageerd op andere vormen van therapie of wanneer andere behandelingen niet goed worden verdragen.
- Behandeling van paroxysmale boezemaritmieën (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.

Flecaïnideacetaat tabletten kunnen gebruikt worden voor het in stand houden van een normaal ritme na conversie via andere middelen.

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.

Ziekenhuisopname kan hierbij noodzakelijk zijn voor bepaalde patiënten, met name patiënten met levensbedreigende ventriculaire aritmieën. De beslissing om te starten met flecaïnidebehandeling dient in overleg met een specialist te worden gemaakt.

Bij patiënten met een onderliggende organische cardiomyopathie en vooral degene met een hartinfarct in de anamnese, mag een behandeling met flecaïnide alleen geïnitieerd worden wanneer andere antiaritmica, 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 jongeren (van 12 jaar en ouder)

Supraventriculaire aritmieën: de aanbevolen begintosering is twee maal daags 50 mg. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmieën: de aanbevolen begintosering is twee 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 twee maal daags 50 mg te zijn, omdat de eliminatiesnelheid uit het plasma verlaagd kan zijn bij personen op hoge leeftijd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij dosis-aanpassingen. De dosis voor oudere patiënten mag niet hoger zijn dan 300 mg per dag (of 150mg tweemaal daags).

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van flecaïnide bij kinderen. De veiligheid en de werkzaamheid zijn niet vastgesteld en daarom mag flecaïnide niet worden gebruikt bij kinderen tot 12 jaar.

Plasmaspiegels

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73 m² of serumcreatinine $> 1,5$ mg/dl) is de maximale begintosering 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 daardoor een verlengde halfwaardetijd (60-70 uur).

Verminderde leverfunctie

Patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, de dosering mag niet hoger 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 niet de 200 mg per dag (of tweemaal daags 100 mg) niet overschrijden. Dit omdat flecaïnide de endocardiale prikkel drempel kan verhogen.

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 mag deze de 200 mg per dag (of tweemaal daags 100 mg) niet overschrijden. Deze patiënten dienen onder toezicht te worden gehouden aanvangs- en onderhoudstherapie.

Plasmaspiegel- en ECG-controle op reguliere intervallen worden tijdens de behandeling aanbevolen (ECG één keer per maand en een lange termijn ECG om de 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 flecaïnideplasma spiegel). Aanpassing van de dosering kan met intervallen van 6-8 dagen. Bij deze patiënten dient in week 2 en 3 een ECG te worden gedaan om de individuele dosering te controleren.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tabletten moeten met wat vloeistof worden ingenomen.

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 met hetzij asymptomatische ventriculaire ectopie, hetzij asymptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie.
- Patiënten met reeds langer bestaand boezemfibrilleren bij wie er geen poging is ondernomen om 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 (natriumkanal blokkers).
- Patiënten met hemodynamisch significante hartklepziekten.
- Tenzij pacingapparatuur beschikbaar is mag flecaïnide 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 flecaïnide niet gebruiken.
- Bekend brugadasyndroom.

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 re-entry tachycardie, aritmieën geassocieerd met het wolff-parkinson-whitesyndroom en gelijksoortige aandoeningen met geleiding over accessoire bundels.
- Paroxismaal atriumfibrilleren bij patiënten met invaliderende symptomen.

De behandeling met flecaïnide dient onder medisch toezicht te worden ingesteld en doseringsaanpassingen dienen onder medisch toezicht doorgevoerd te worden onder controle van ECG en plasmaspiegel. Ziekenhuisopname kan tijdens deze procedures noodzakelijk zijn voor bepaalde patiënten, met name patiënten met levensbedreigende ventriculaire aritmieën.

Flecaïnide kan, net als andere anti-aritmica, pro-aritmische effecten hebben. Dit kan een beeld geven van een ernstig type aritmie, verhoogde frequentie van een bestaande aritmie of het verergeren van de symptomen (zie rubriek 4.8).

Flecaïnide moet vermeden worden bij patiënten met een structurele hartaandoening of abnormale functie van de linkerventrikel (zie rubriek 4.8).

Stoornissen in het elektrolytenevenwicht (bijv. hypo- en hyperkaliëmie) dienen hersteld te zijn voordat flecaïnide 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-antiaritmica. 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 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 nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73m²), en aangeraden wordt het therapeutisch effect van het geneesmiddel te monitoren.

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

Flecaïnide is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er te weinig bekend is over het gebruik in deze leeftijdsgroep.

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.

In het algemeen geldt dat een verdubbeling van de pulsbreedte of -amplitude voldoende is om weer een ventrikelrespons te verkrijgen, maar het kan moeilijk zijn om met flecaïnide bij de eerste implantatie een ventrikeldrempel van minder dan 1 volt te verkrijgen.

Het geringe negatief inotrope effect van flecaïnide kan van klinisch belang 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.

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

Flecaïnide kan het risico op mortaliteit van postmyocardiaal-infarctpatiënten met asymptomatische ventriculaire aritmieën verhogen.

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

Flecaïnide verlengt het QT-interval en verbreedt het QRS-complex met 12-20%. Er is geen significant effect op het JT-interval.

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

Natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in feite 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse I-antiaritmica: flecaïnide mag niet tegelijk met andere klasse I-anti-aritmica (zoals kinidine) worden toegediend.

Klasse II-antiaritmica: 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-antiaritmica: 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. Aangeraden wordt om de plasmaspiegel te controleren.

Klasse IV-antiaritmica: het gebruik van flecaïnide met calciumkanaalblokkers, bijv. *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 (o.a. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistaminica) of induceren (o.a. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) kan de plasmaspiegels van flecaïnide resp. verhogen of verlagen (zie onderstaande tekst).

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 voor toediening van flecaïnide gecorrigeerd te zijn. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdige gebruik van diuretica, corticosteroiden of laxeermiddelen en kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen.

Anthistaminica: 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 flecaïnide; er is een verhoogd risico van aritmie met gebruik van *tricyclische* antidepressiva.

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

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

Middelen tegen malaria: *kinine* 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-effecten als gevolg van hypokaliëmie kunnen cardiotoxiciteit verhogen.

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.

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. Als flecaïnide gebruikt wordt tijdens de zwangerschap moet de flecaïnide plasmaconcentratie van de moeder tijdens de zwangerschap worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Flecaïnide 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 flecaïnide 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

Zoals andere antiaritmica 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 derdegraads AV-blok, bradycardie, hartfalen, pijn op de borst, myocardinfarct, hypotensie, sinusarrest, tachycardie (AT en VT) en palpitaties.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn draaierigheid en visuele stoornissen die bij ongeveer 15% van behandelde patiënten optreden. Deze bijwerkingen zijn doorgaans van voorbijgaande aard 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 $< 1/1000$)

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.

Psychische stoornissen

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.

Oogaandoeningen

Zeer vaak: gezichtsstoornissen zoals diplopie en wazig zien.
Zeer zelden: corneale neerslag.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus, vertigo.

Hartaandoeningen

Vaak: proaritmie (het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening en/of een significante verslechtering van het linkerventrikel).

Soms: patiënten met atriumfibrilleren kunnen een 1:1 AV-geleiding krijgen met een toegenomen hartritme.

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald): 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, palpataties, sinusarrest en tachycardie (AT of VT of ventriculair fibrilleren).

Aan het licht komen van een reeds bestaand brugadasyndroom.

Ventriculaire aritmieën kunnen verergeren en incidenteel kunnen onherstelbare ventrikelfibrillaties optreden.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu.

Zelden: pneumonitis.

Niet bekend: longfibrose, interstitiële longaandoening.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verhoogde hoeveelheid leverenzymen met of zonder geelzucht.

Niet bekend: leverfunctiestoornis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: allergische dermatitis inclusief huiduitslag, alopecia.

Zelden: ernstige urticaria.

Zeer zelden: fotosensitiviteitsreactie.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: artralgie en myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: 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 flecaïnide is een mogelijk levensbedreigende medische noodsituatie. Ook geneesmiddelinteracties kunnen leiden tot een toegenomen gevoeligheid voor het geneesmiddel of 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 manier bekend om flecaïnide snel uit het systeem te verwijderen. Dialyse en hemoperfusie zijn niet effectief. Zo mogelijk kan niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal verwijderd worden. Geforceerde diurese met acidificatie van de urine bevordert in theorie de uitscheiding van het geneesmiddel. Intraveneuze vetemulsie zou de effectieve vrije concentratie van flecaïnide kunnen verlagen.

Er is geen specifiek antidotum bekend. Intraveneus natriumbicarbonaat 8,4% vermindert op receptorniveau de flecaïnide activiteit vaak binnen enkele minuten.

Andere maatregelen moeten ondersteunend zijn en kunnen bestaan uit toediening van inotrope middelen of hartstimulerende middelen zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol, evenals mechanische beademing en ondersteuning van de circulatie (bijv. 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: Antiaritmica, klasse Ic, ATC-code: C01BC04

Flecaïnide-acetaat behoort tot de klasse Ic-antiaritmica, die gebruikt worden voor de behandeling van ernstige symptomatische levensbedreigende ventriculaire en supraventriculaire aritmieën. Het mag niet gebruikt worden bij de onderdrukking van asymptomatische ventriculaire aritmieën bij patiënten met een myocardinfarct in de anamnese. De meeste bijwerkingen zijn op het centrale zenuwstelsel.

Elektrofysiologisch is flecaïnide een lokaal-anaesthetische type (klasse Ic) anti-aritmische verbinding. Het is een amide-type lokaal-anaestheticum, dat structureel gerelateerd is aan procainamide en encainide aangezien deze ook benzamidederivaten zijn.

De karakterisering van flecaïnide als een klasse Ic-verbinding is gebaseerd op een drietal kenmerken: significante depressie van de snelle natrium kanalen in het hart; langzame aanvang en compensatoire inhibitie kinetiek van de natrium kanalen (duidt op langzame verbinding naar de dissociatie van natrium kanalen); en het differentieel effect van het geneesmiddel op de duur van de actiepotentialen in de ventriculaire spier ten opzichte van de Purkinjevezels, dat 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-kanaalvezels voor depolarisatie, maar geeft een bescheiden toename in de effectieve refractaire periode te zien bij testen in geïsoleerd hartweefsel. Deze elektrofysiologische effecten van flecaïnide kunnen leiden tot verlenging van het PR-interval en verbreding van het QRS-complex in het ECG. Bij hele hoge concentraties laat flecaïnide een zwak depressief effect zien op de

langzame kanalen in het myocard. Dit gaat vergezeld van een negatief inotropoep effect. Flecaïnide geeft geen significante interactie met het autonome zenuwstelsel. Het geneesmiddel schijnt geen meetbaar effect te hebben op het coronair, pulmonair of op andere regionale circulatiesystemen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Flecaïnide wordt nagenoeg volledig geabsorbeerd na orale toediening en ondergaat nauwelijks first-passmetabolisme. De biologische beschikbaarheid van flecaïnide acetaat tabletten bedraagt ongeveer 90%. De therapeutische plasma concentratie range bedraagt in het algemeen 200 tot 1000 ng/ml.

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). Hiervan zijn de twee belangrijkste metabolieten m-O-des-alkylflecaïnide en m-O-desalkyllactamflecaïnide, die beiden enige activiteit kunnen vertonen. Het metabolisme wordt ondermeer bepaald door het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6, dat genetisch polymorfisme vertoont.

Eliminatie

Flecaïnide wordt grotendeels in de urine uitgescheiden, ongeveer 30% als onveranderd flecaïnide en de rest als metabolieten. Ongeveer 5% wordt met de feces uitgescheiden. De eliminatiehalfwaarde tijd van flecaïnide bedraagt ongeveer 20 uur.

Met hemodialyse wordt ongeveer 1% van het onveranderd flecaïnide verwijderd.

Uitscheiding van flecaïnide neemt af bij nierfalen, leverziekten, hartinsufficiëntie en bij alkalische urine.

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 SmPC zijn de effecten op de reproductie. Bij één soort konijnen bleek flecaïnide 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

Gepregelatiniseerd zetmeel (gedeeltelijk gepregelatiniseerd maïszetmeel)

Croscarmellose-natrium

Microkristallijne cellulose

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flecainide Alkaloid-INT tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten

Doos met 20, 30, 50 of 100 tabletten in blisterverpakkingen is beschikbaar.

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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče
Slovenië
email: info@alkaloid.si

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

Flecainide Alkaloid-INT 50 mg tabletten
Flecainide Alkaloid-INT 100 mg tabletten

RVG 125437
RVG 125445

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2021

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST