

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecaïnideacetaat Sandoz 50 mg, tabletten
Flecaïnideacetaat Sandoz 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.

50 mg tabletten:

Witte, circulaire, biconvexe, ongecoate tabletten met de inscriptie “C” op de ene zijde en de letters “FI” op de andere zijde.

100 mg tabletten:

Witte, circulaire, biconvexe, ongecoate tabletten met een breukstreep aan de ene zijde en aan de andere zijde de letter “C” boven de breukstreep en de letters “FJ” onder de breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

1. 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.
2. Ernstige symptomatische levensbedreigende paroxysmale ventriculaire aritmieën, welke op andere vormen van therapie niet hebben gereageerd. Ook wanneer andere therapieën niet goed worden verdragen.
3. 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

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 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 begintherapie 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 begintherapie 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 tweemaal 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).

Pediatrische patiënten:

Flecaïnideacetaat Sandoz 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.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73 m²) is de maximale begintherapie 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).

Leverinsufficiëntie:

Patiënten met leverinsufficiëntie 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 Flecaïnideacetaat Sandoz 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.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De tabletten dienen met wat vloeistof ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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.
- Flecaïnide is gecontra-indiceerd bij cardiogene shock.
- 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 (natriumkanalblockers).
- Gediagnostiseerd Brugada-syndroom.
- Tenzij pacingapparatuur beschikbaar is mag flecaïnide niet worden toegediend aan patiënten met een gestoorde sinusknoopfunctie, afwijkingen in de boezemgeleiding, tweedegraads AV-blok of ernstiger, bundeltakblok of distaal blok.
- Patiënten met asymptomatische of licht symptomatische ventriculaire aritmieën mogen flecaïnide niet gebruiken.

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 flecaïnide 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.

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.

Bij alle patiënten die een bolusinjectie krijgen wordt continue ECG-controle aanbevolen.

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

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.

Flecaïnideacetaat 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.

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

Flecaïnideacetaat Sandoz is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er te weinig bekend is over het 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.

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 ventrikel drempel te overschrijden, wanneer tevens flecaïnide toegediend is.

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.

Bij falen van de therapie bij boezemfibrilleren is toename van het kamerritme gemeld. Flecaïnide heeft een selectieve werking die de refractaire periode verlengt van de

anterograde en vooral retrograde routes. Deze effecten uiten zich in een verlenging van het QTc interval in het ECG bij de meeste patiënten; hierdoor is er een minimaal effect op het JT interval. Desalniettemin zijn er meldingen gemaakt van een verlengd JT interval tot aan 4%. Deze verlenging is echter minder evident dan bij de klasse IA anti-arrhythmica.

Zuivelproducten (melk, poedermelk en mogelijk ook yoghurt) kunnen mogelijk de opname van flecaïnide verminderen bij kinderen en zuigelingen. Flecaïnideacetaat Sandoz is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Flecaïnidevergiftiging is gemeld tijdens de behandeling met flecaïnide bij kinderen die minder melk gingen drinken en bij kinderen die overgingen van poedermelk op dextrosevoeding.

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgen, zie 4.5.

Flecaïnideacetaat Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse-I-anti-aritmica: Flecaïnide mag niet tegelijk met andere klasse-I-anti-aritmica worden toegediend (zie rubriek 4.3).

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 (zoals antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistamines) of induceren (bijvoorbeeld fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) kan de plasmaspiegels van flecaïnide resp. verhogen of verlagen (zie hieronder).

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, corticosteroiden of laxeermiddelen.

Antihistamines: Verhoogd risico van ventriculaire aritmie met *mizolastine* 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.

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* – verhoogd risico van aritmie.

Middelen tegen malaria: *Kinine* verhoogt 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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van de werkzame stof 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. Flecaïnideacetaat Sandoz mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Flecaïnide wordt in de moedermelk bij de mens uitgescheiden (zie rubriek 5.2). De plasmaconcentraties bij een zuigeling zijn 5-10 maal zo laag als de therapeutische spiegels van de werkzame stof. Hoewel het risico van bijwerkingen voor de zuigeling heel laag is, mag Flecaïnideacetaat Sandoz 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

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 Flecaïnideacetaat Sandoz 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 AVblok, bradycardie, hartfalen, pijn op de borst, myocardiaal infarct, 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 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 $< 1/1000$)

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

niet bekend: 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, myocardiinfarct, palpitations, sinusarrest en tachycardie (AT of VT) of ventriculaire fibrillatie. Aan het licht komen van een reeds bestaand Brugada-syndroom.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

vaak: dyspnoe

zelden: pneumonitis

niet bekend: longfibrose, interstitiële longaandoening

Maagdarmstelselaandoeningen:

soms: misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, flatulentie

Lever- en galaandoeningen:

zelden: verhoogde hoeveelheid leverenzymen met of zonder geelzucht

niet bekend: leverfunctiestoornis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

soms: allergische dermatitis inclusief rash, alopecie

zelden: ernstige urticaria

zeer zelden: fotosensitiviteitsreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: artralgie, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

vaak: asthenie, vermoeidheid, pyrexie, oedeem

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 de werkzame stof, en tot plasmaspiegels die hoger zijn dan de therapeutische (zie rubriek 4.5). Er is geen specifiek antidotum bekend.

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.

De behandeling dient ondersteunend te zijn en kan bestaan uit verwijdering van niet-geabsorbeerde werkzame stof uit het maagdarmkanaal. Intraveneus natriumbicarbonaat 8,4% vermindert 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 transveneuze 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 de werkzame stof. 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 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 de werkzame stof 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 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 flecaïnideacetaattabletten 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

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, die beiden enige activiteit kunnen vertonen. Het metabolisme wordt

ondermeer bepaald door het cytochroom P450 isoenzym 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. 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 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

Croscarmellose natrium (E 468)
Magnesiumstearaat (E 470b)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen of flessen van polypropyleen met polyethyleen klikdeksels, in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168, 180 tabletten.

Fles: 100, 250, 500, 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 31787
RVG 31788

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2004
Datum van laatste verlenging: 1 augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024