

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecainide Retard EG 100 mg harde capsules met verlengde afgifte
Flecainide Retard EG 150 mg harde capsules met verlengde afgifte
Flecainide Retard EG 200 mg harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg, 150 mg, 200 mg flecaïnideacetaat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte

Flecainide Retard EG 100 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn opake gelatinecapsules (grootte nr. 3) met een grijze romp en een wit kapje, die witte of vrijwel witte ronde microtabletten bevatten.

Flecainide Retard EG 150 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn opake gelatinecapsules (grootte nr. 2) met een grijze romp en een grijs kapje, die witte of vrijwel witte ronde microtabletten bevatten.

Flecainide Retard EG 200 mg harde capsules met verlengde afgifte, hard zijn opake gelatinecapsules (grootte nr. 1) met een grijze romp en een roze kapje, die witte of vrijwel witte ronde microtabletten bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van:

1. Atrioventriculaire nodale re-entry tachycardie; aritmieën geassocieerd met het Wolff-Parkinson-White-syndroom en gelijksoortige aandoeningen met accessoire geleidingsbanen.
2. Symptomatisch aanhoudende ventriculaire tachycardie.
3. Premature ventriculaire contracties en/of niet aanhoudende ventriculaire tachycardie welke invaliderende symptomen veroorzaken indien deze resistent zijn t.o.v. andere therapieën of wanneer andere therapieën niet goed worden verdragen.
4. Paroxismale atriale aritmieën (atriumfibrillatie, atriumflutter en atriumtachycardie) 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 gefaald hebben. Een structurele hartziekte en/of verminderde linkerventrikelfunctie moeten uitgesloten worden wegens het verhoogd risico op pro-aritmische effecten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het opstarten van de behandeling met flecaïnideacetaat en dosiswijzigingen moeten gebeuren onder medisch toezicht en met controle van het ECG en de plasmaconcentratie. Bij deze procedures kan een ziekenhuisopname noodzakelijk zijn voor sommige patiënten, meer bepaald voor patiënten met levensbedreigende ventriculaire aritmieën. Deze beslissingen dienen te gebeuren in overleg met een specialist. Bij patiënten met een onderliggende organische hartaandoening en vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct mag de behandeling met flecaïnide acetaat alleen gestart worden als andere aritmica die niet tot de IC

klasse behoren (vooral amiodarone), geen effect hebben of niet verdragen worden en als een niet-farmacologische behandeling (operatie, 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)

Supraventriculaire aritmieën: De aanbevolen startdosis bedraagt 100 mg per dag. Een verhoogde dosis mag worden overwogen na een periode van 4 tot 5 dagen. De optimale dosis is 200 mg per dag. Indien nodig mag de dosis verhoogd worden tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmieën: De aanbevolen startdosis bedraagt 200 mg per dag. De maximale dosis per dag bedraagt 400 mg en is normaal voorzien voor patiënten met een grote lichaamsbouw of bij wie een snelle controle van de aritmie vereist is. Na 3-5 dagen wordt aangeraden de dosis geleidelijk aan te passen tot de laagste dosis waarbij de aritmie onder controle blijft. Bij langdurige behandeling is het mogelijk dat de dosis verlaagd kan worden.

Ouderen:

De maximale aanvangsdosis bedraagt 100 mg per dag aangezien de eliminatiesnelheid van flecaïnide acetaat uit het plasma bij bejaarden verminderd kan zijn. Daarmee dient rekening te worden gehouden wanneer men de dosis aanpast. De dosis voor oudere patiënten mag niet meer dan 300 mg per dag bedragen.

Pediatrische patiënten:

Flecaïnideacetaat is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar gezien het gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Plasmaconcentraties:

Op basis van de onderdrukking van kamerextrasystoles (PVC) lijken plasmaconcentraties van 200-1000 ng/ml nodig te zijn om het maximale therapeutische effect te bereiken. Plasmaconcentraties boven 700-1000 ng/ml gaan gepaard met een hogere kans op het optreden van bijwerkingen.

Verminderde nierfunctie:

Bij patiënten met significante nierinsufficiëntie (creatinineniveaus lager of gelijk aan 20 ml/min/m²) moet de maximale aanvangsdosis 100 mg per dag bedragen (of tweemaal daags 50 mg). De dosis kan worden verhoogd of verlaagd in stappen van 50 mg. Er is een minimum periode van 4-5 dagen nodig om een steady-state plasmaconcentratie te bereiken. Wanneer gebruikt bij deze patiënten, wordt sterk aanbevolen de plasmaconcentratie veelvuldig te controleren. Na 4-5 dagen mag de dosis aangepast worden, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Sommige patiënten met ernstig nierfalen kunnen een heel langzame klaring van flecaïnide acetaat hebben en dus een verlengde halfwaardetijd (60-70 uur).

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

Verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met verminderde leverfunctie moet de patiënt van nabij gevolgd worden en de dosis mag niet meer dan 100 mg per dag bedragen.

Patiënten met een permanente pacemaker *in situ* moeten voorzichtig behandeld worden en de dosis mag niet meer dan 200 mg per dag bedragen.

Patiënten die tezelfdertijd cimetidine of amiodarone innemen moeten nauwgezet gecontroleerd worden. Bij sommige patiënten moet de dosis verlaagd worden en mag deze niet hoger zijn dan 200 mg per dag. Deze patiënten moeten onder toezicht gehouden worden in het begin van de behandeling en tijdens de onderhoudsbehandeling.

Regelmatige controle van de plasmaconcentratie en het ECG wordt aanbevolen (ECG eenmaal per maand en een uitgebreider ECG om de 3 maanden) tijdens de behandeling. Bij het begin van de behandeling en bij een dosisverhoging moet om de 2-4 dagen een ECG gemaakt worden.

Als flecaïnide acetaat wordt gebruikt bij patiënten voor wie een dosisbeperking geldt, moet (naast de plasmaconcentratie van flecaïnide acetaat) het ECG regelmatig worden gecontroleerd. De dosis moet met tussenpozen van 6-8 dagen worden aangepast. Bij die patiënten moet een ECG worden gemaakt in week 2 en 3 om de individuele dosis te controleren.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Flecaïnide Retard EG harde capsules met verlengde afgifte moeten met vloeistof worden ingenomen. Teneinde de mogelijke invloed van eten op de absorptie van het geneesmiddel te vermijden, moet flecaïnide acetaat op een lege maag of één uur voor het eten ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Flecaïnide acetaat is gecontra-indiceerd bij hartfalen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met asymptomatische ventriculaire ectopie of asymptomatische intermitterende ventriculaire tachycardie
- Patiënten met reeds langer bestaande atriumfibrillatie in whom there has been no attempt to convert to sinus rhythm
- Patiënten met een verminderde of aangetaste ventrikelfunctie, cardiogene shock, ernstige bradycardie (minder dan 50 hartslagen per minuut), ernstige hypotensie
- Patiënten met langdurig atriumfibrilleren bij wie er geen poging is gedaan om over te schakelen naar sinusritme, en bij patiënten met hemodynamisch significante hartklepaandoening
- Gebruik in combinatie met klasse I antiaritmica (natriumkanalblockers) Bij patiënten met een hemodynamisch significante hartklopaandoening
-
- Tenzij er pacingapparatuur beschikbaar is, mag flecaïnide acetaat niet toegediend worden aan patiënten met een disfunctie van de sinusknoop, atriale geleidingsstoornissen, tweedegraads of ernstigere atrioventriculair blok, bundeltakblok of distaal blok
- Patiënten met asymptomatische of milde symptomatische ventriculaire aritmieën mogen niet met flecaïnide acetaat worden behandeld
- Bekend Brugada-syndroom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met oraal flecaïnide acetaat moet in het ziekenhuis of onder toezicht van een specialist plaatsvinden bij patiënten met:

- Re-entry tachycardie, uitgaande van de AV-knoop; aritmieën geassocieerd met het Wolff-Parkinson-White-syndroom en gelijksoortige aandoeningen met accessoire geleidingsbanen
- Paroxismale atriumfibrillatie bij patiënten met invaliderende symptomen.

Het opstarten van de behandeling met flecaïnide acetaat en dosiswijzigingen moeten gebeuren onder medisch toezicht en met controle van het ECG en de plasmaconcentratie. Bij deze

procedures kan een ziekenhuisopname noodzakelijk zijn voor sommige patiënten, in het bijzonder voor patiënten met levensbedreigende ventriculaire aritmieën.

Flecaïnide acetaat kan, net zoals andere antiaritmica, pro-aritmische effecten hebben, d.w.z. het kan het optreden van een meer ernstige vorm van aritmie veroorzaken, de frequentie van een bestaande aritmie of de ernst van de symptomen verhogen (zie rubriek 4.8).

Flecaïnide acetaat moet vermeden worden bij patiënten met een structurele hartziekte of een abnormale linkerventrikelfunctie (zie rubriek 4.8).

Verstoringen van de elektrolytenbalans (bv. hypo- en hyperkaliëmie) moeten gecorrigeerd worden voordat flecaïnide acetaat wordt toegediend (zie rubriek 4.5 voor een aantal geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren). Hypokaliëmie of hyperkaliëmie kan de effecten van klasse I antiaritmica beïnvloeden. Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die diuretica, corticosteroïden of laxativa innemen.

Ernstige bradycardie of uitgesproken hypotensie moet gecorrigeerd worden voordat flecaïnide acetaat wordt gebruikt.

Aangezien de eliminatie van flecaïnide acetaat uit het plasma aanzienlijk vertraagd kan zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, mag flecaïnide acetaat niet gebruikt worden bij deze patiënten tenzij de potentiële voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Controle van de plasmaconcentratie wordt aanbevolen.

Het is bekend dat flecaïnide acetaat de drempel voor endocardiale stimulatie verhoogt, d.w.z. de endocardiale pacinggevoeligheid vermindert. Dit effect is reversibel en is meer uitgesproken op de acute dan op de chronische ritmestimulati drempel. Flecaïnide acetaat moet dus met voorzichtigheid worden toegediend aan alle patiënten met een permanente pacemaker of tijdelijke pacingelektroden en mag niet toegediend worden aan patiënten met een bestaande lage drempel of een niet-programmeerbare pacemaker, tenzij geschikte reanimatie-apparatuur beschikbaar is.

Meestal is het voldoende om de pulsbreedte of het voltage te verdubbelen om de regeling onder controle te krijgen, maar vlak na de implantatie van een pacemaker kan het moeilijk zijn om de ventrikeldrempels onder 1 volt te houden wanneer tevens flecaïnide acetaat wordt toegediend.

Het geringe negatief inotrop effect van flecaïnide kan van belang zijn bij patiënten die aanleg hebben voor hartfalen. Moeilijkheden met het defibrilleren van sommige patiënten werden gemeld. Gewoonlijk hadden die patiënten een vooraf bestaande hartziekte met vergroting van het hart, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerose en hartfalen.

Flecaïnide acetaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een acuut begin van atriumfibrillatie na een hartoperatie.

Er is aangetoond dat flecaïnide acetaat het risico op mortaliteit verhoogt bij post-myocardinfarctpatiënten met asymptomatische ventriculaire aritmie.

Een toename van het ventriculaire ritme bij atriumfibrillatie werd gerapporteerd bij falen van de behandeling.

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

Flecaïnide acetaat is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Tijdens behandeling met flecaïnide acetaat is echter flecaïnide acetaat toxiciteit gemeld bij kinderen die hun inname van melk verminderden en bij zuigelingen die van op melk gebaseerde flesvoeding

overgingen naar dextrosevoeding. Zuivelproducten (melk, flesvoeding en mogelijk yoghurt) kunnen de opname van flecaïnide acetaat bij kinderen en zuigelingen verminderen.

Een Brugada-syndroom kan ontmaskerd worden door behandeling met flecaïnide acetaat. Indien er tijdens behandeling met flecaïnide acetaat veranderingen op het ECG ontstaan die op het Brugada-syndroom kunnen wijzen, moet overwogen worden de therapie te staken.

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgen, zie rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse I antiaritmica: Flecaïnide acetaat mag niet gelijktijdig toegediend worden met andere klasse I antiaritmica (bv. *kinidine*).

Klasse II antiaritmica: Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van additieve, negatieve inotrope effecten van klasse II antiaritmica, d.w.z. bètablokkers en andere hartonderdrukkende middelen met flecaïnide.

Klasse III antiaritmica: Als flecaïnide acetaat samen met *amiodarone* wordt toegediend, moet de gebruikelijke dosis flecaïnide acetaat met 50% verminderd worden en moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden op bijwerkingen. Controle van de plasmaconcentratie is in deze omstandigheden sterk aanbevolen.

Klasse IV antiaritmica: Het gebruik van flecaïnide acetaat met calciumkanaalblokkers, bv. *verapamil*, dient met voorzichtigheid te worden overwogen.

Levensbedreigende of zelfs dodelijke bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van interacties die de plasmaconcentratie doen stijgen (zie rubriek 4.9). Flecaïnide acetaat wordt grotendeels gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen (bijv. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistamines) of induceren (bijv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine), kan de plasmaconcentratie van flecaïnide acetaat respectievelijk doen toenemen of afnemen (zie hieronder).

Een toename van de plasmaconcentratie kan ook te wijten zijn aan een verminderde nierfunctie te wijten aan een verminderde klaring van flecaïnide acetaat (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, maar ook hyperkaliëmie of andere verstoringen van de elektrolytenbalans moeten gecorrigeerd worden voordat met flecaïnide acetaat wordt gestart. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdig gebruik van *diuretica*, *corticosteroïden* of *laxantia* en het kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen.

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

Antivirale middelen: Plasmaconcentraties stijgen door *ritonavir*, *lopinavir* en *indinavir* (verhoogd risico op ventriculaire aritmieën) (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antidepressiva: *Paroxetine*, *fluoxetine* en andere antidepressiva verhogen de plasmaconcentratie van flecaïnide; verhoogd risico op aritmieën met *tricyclische antidepressiva*.

Anti-epileptica: Beperkte gegevens over patiënten die bekende enzyminducerende geneesmiddelen (*fenytoïne*, *fenobarbital*, *carbamazepine*) innemen, wijzen op slechts 30% toename van de eliminatiesnelheid van flecaïnide acetaat.

Antipsychotica: Clozapine, haloperidol en risperidone - verhoogd risico op aritmieën.

Antimalariamiddelen: Kinine en halofantrine verhogen de plasmaconcentratie van flecaïnide acetaat.

Antimycotica: Terbinafine kan de plasmaconcentratie van flecaïnide acetaat verhogen door remming van de CYP2D6-activiteit.

Diuretica: Klasse-effect als gevolg van hypokaliëmie wat leidt tot cardiale toxiciteit.

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

Hulpmiddelen bij het stoppen met roken: Gelijktijdige toediening van *bupropion* (gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnide acetaat moet met voorzichtigheid plaatsvinden en er moet gestart worden met een zo laag mogelijke dosis van het antirookmiddel. Als *bupropion* wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al flecaïnide acetaat gebruikt, moet een dosisverlaging van het oorspronkelijke geneesmiddel overwogen worden.

Hartglycosiden: Flecaïnide acetaat kan de plasmaconcentratie van *digoxine* met ongeveer 15% verhogen, wat waarschijnlijk klinisch niet relevant is voor patiënten met plasmaconcentraties binnen het therapeutisch bereik.

Het wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van *digoxine* bij patiënten die hartglycosiden gebruiken niet minder dan 6 uur na elke *digoxine*-dosis te meten, voor of na toediening van flecaïnide acetaat.

Anticoagulantia: Behandeling met flecaïnide acetaat is verenigbaar met het gebruik van orale anticoagulantia.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen bewijs betreffende de veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangerschap. Bij New Zealand White konijnen veroorzaakten hoge doses flecaïnide acetaat enkele foetale afwijkingen, maar deze effecten werden niet gezien bij Dutch Belted konijnen of ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is nog niet vastgesteld.

Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnide acetaat door de placenta de foetus bereikt bij patiënten die flecaïnide innemen tijdens de zwangerschap. Flecaïnide acetaat mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de voordelen opwegen tegen de risico's. Als flecaïnide acetaat gebruikt wordt gedurende de zwangerschap, moeten bij de moeder de plasmaconcentraties van flecaïnide acetaat opgevolgd worden gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding

Flecaïnide acetaat wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. De plasmaconcentraties die gemeten worden bij een zuigeling zijn 5-10 keer lager dan de therapeutische concentraties van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Hoewel het risico op schadelijke effecten voor de zuigeling zeer klein is, mag flecaïnide acetaat tijdens de borstvoeding alleen gebruikt worden 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 een stevige grip tijdens

het werken kunnen beïnvloed worden door bijwerkingen zoals duizeligheid en visuele stoornissen (indien aanwezig).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Net zoals andere antiaritmica kan flecaïnide acetaat aritmie induceren.

De bestaande aritmie kan verergeren of een nieuwe aritmie kan optreden. Het risico op pro-arritmische effecten is het grootst bij patiënten met een structurele hartziekte en/of significant verminderde werking van het linkerventrikel.

De meest optredende cardiovasculaire bijwerkingen zijn tweede- of derdegraads AV-blok, bradycardie, hartfalen, pijn op de borst, myocardinfarct, hypotensie, sinusstilstand, tachycardie (AT en VT) en palpitations.

De meest frequente bijwerkingen zijn draaierigheid en visuele stoornissen die bij ongeveer 15% van de behandelde patiënten voorkomen. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk tijdelijk en verdwijnen bij voortzetting of vermindering van de dosis. De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op ervaringen uit klinische onderzoeken en werden gerapporteerd nadat het geneesmiddel op de markt werd gebracht.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan klassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			vermindering van het aantal rode bloedcellen, vermindering van het aantal witte bloedcellen en vermindering van het aantal bloedplaatjes			
Immuunsysteemaandoeningen					verhoging van de	

					antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking	
Psychische stoornissen				hallucinaties, depressie, verwardheid, angst, amnesie slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	draaierigheid, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd, gewoonlijk tijdelijk.			paresthesie, ataxie, hypoesthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, blozen, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, toevallen, dyskinesie		
Oogaandoeningen	visuele stoornissen zoals diplopie en wazig zien				afzettingen in de cornea	
Evenwichtsorgaanelen- en ooraandoeningen				tinnitus, vertigo		
Hartaandoeningen		pro-arritmische effecten (meest waarschijnlijk bij patiënten met een	patiënten met atriumflutter kunnen een 1:1 AV-geleiding ontwikkelen met een verhoogde hartslag			Dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval kan optreden (zie rubriek 4.4).

		structur ele hartzie kte)				Veranderd e stimulatie drempel (zie rubriek 4.4). Tweede- of derdegraads AV- blok, hartstilstand, bradycardi e, hartfalen/c ongestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie , myocardin farcet, palpitaties, sinusstilstand en tachycardi e (AT of VT) of ventrikelfi brilleren. Ontmasker ing van een vooraf bestaand Brugada- syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu		pneumonitis		longfibrose, interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen			nausea, braken, constipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, flatulentie			
Lever-	en			verhoogde		verstoorde

galaandoeningen				leverenzymwaarden met en zonder geelzucht		leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen			allergische dermatitis, waaronder huiduitslag, alopecia	ernstige urticaria	lichtgevoelighheidsreactie	
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen						artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		asthenie, vermoeidheid, koorts, oedeem, ongemak				

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Overdosering met flecaïnide acetaat is een potentieel levensbedreigend, medisch spoedgeval. Verhoogde gevoeligheid voor het geneesmiddel en plasmaconcentraties die hoger zijn dan de therapeutische concentraties kunnen ook het gevolg zijn van geneesmiddeleninteracties (zie rubriek 4.5).

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

Er is geen bekende manier om flecaïnide snel uit het systeem te verwijderen. Dialyse en hemoperfusie zijn niet effectief. In sommige gevallen kan niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit de darm worden verwijderd. Intraveneuze vetemulsies zouden de vrije concentratie van flecaïnide moeten verminderen.

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

De behandeling moet ondersteunend zijn en kan bestaan in het verwijderen van niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal. Andere maatregelen kunnen bestaan in het toedienen van inotrope middelen of hartstimulerende middelen, zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol, evenals mechanische ondersteuning van de ademhaling en ondersteuning van de bloedcirculatie (bv. met een ballonpomp). In het geval van geleidingsblok zou tijdelijke inplanting van een transvenieuze pacemaker overwogen moeten worden.

Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) kan in overweging worden genomen geval per geval.

Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur, kan het nodig zijn deze ondersteunende maatregelen gedurende langere tijd voort te zetten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiaritmica, klasse IC, Flecaïnide

ATC-code: C01BC04

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

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

De karakterisering van flecaïnide acetaat als een klasse IC verbinding is gebaseerd op drie kenmerken: een uitgesproken onderdrukking van de snelle natriumkanalen in het hart; een trage onset- en offsetkinetiek van de remming van het natriumkanal (dit wijst op een langzame binding

aan en dissociatie van de natriumkanalen) en het feit dat het geneesmiddel geen effect uitoefent op de duur van de actiepotentiaal in de ventrikelspier, terwijl het 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 vezels met 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 flecaïnide acetaat een zwak remmend effect uit op de trage kanalen in het myocard. Dat gaat gepaard met een negatief inotroop effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt flecaïnide acetaat bijna volledig geabsorbeerd 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 piekserumconcentraties 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

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

Biotransformatie

Flecaïnide acetaat wordt in hoge mate gemetaboliseerd (afhankelijk van genetisch polymorfisme), waarbij de 2 belangrijkste metaboliëten m-O-gedesalkyleerd flecaïnide en m-O-gedesalkyleerd flecaïnidelactam zijn, die beide enige activiteit kunnen hebben. Bij de metabolisatie lijkt cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6 betrokken te zijn, dat genetisch polymorfisme vertoont.

Eliminatie

Flecaïnide acetaat wordt hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden, ongeveer 30% in onveranderde vorm en de rest als metaboliëten. Ongeveer 5% wordt uitgescheiden in de feces. De excretie van flecaïnide acetaat is verminderd bij nierfalen, leverziekten, hartfalen en bij alkalische urine. Hemodialyse verwijdert maar ongeveer 1% van het onveranderde flecaïnide acetaat.

De eliminatiehalfwaardetijd van flecaïnide acetaat 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 ras van konijnen veroorzaakte flecaïnide acetaat teratogeniciteit 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,

Voor 100 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide en
zwart ijzeroxide.

Voor 150 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide en
zwart ijzeroxide.

Voor 200 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide,
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, 50, 60 en 100 capsules per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel
België

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

Flecainide Retard EG 100 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE439564
Flecainide Retard EG 150 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE439573
Flecainide Retard EG 200 mg harde capsules met verlengde afgifte: BE439582

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/06/2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023