

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecateva Retard 100 mg capsules met verlengde afgifte, hard  
Flecateva Retard 150 mg capsules met verlengde afgifte, hard  
Flecateva Retard 200 mg capsules met verlengde afgifte, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte

Flecateva Retard 100 mg capsules met verlengde afgifte zijn opake gelatinecapsules met een grijs lichaam en een witte kap met een inhoud van witte of bijna witte ronde microtabletten.  
Flecateva Retard 150 mg capsules met verlengde afgifte zijn opake gelatinecapsules met een grijs lichaam en een grijze kap met een inhoud van witte of bijna witte ronde microtabletten.  
Flecateva Retard 200 mg capsules met verlengde afgifte zijn opake gelatinecapsules met een grijs lichaam en een roze kap met een inhoud van witte of bijna witte ronde microtabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

1. AV nodale re-entrytachycardie; aritmie geassocieerd met Wolff-Parkinson-White-syndroom en vergelijkbare aandoeningen met andere reactiewegen, wanneer andere behandelingen ondoeltreffend gebleken zijn.
2. Ernstige symptomatische en levensbedreigende paroxysmale ventriculaire aritmie, die niet gereageerd heeft op andere vormen van therapie. Ook als andere behandelingen niet werden verdragen.
3. Paroxysmale boezemaritmie (atriumfibrilleren, atriumfladderen en atriale tachycardie) bij patiënten met invaliderende symptomen na conversie, op voorwaarde dat er een duidelijke behoefte is aan behandeling op basis van de ernst van de klinische symptomen, wanneer andere behandelingen ondoeltreffend gebleken zijn. Structurele hartaandoeningen en/of verstoorde werking van het linker ventrikel moeten uitgesloten worden vanwege het hogere risico op pro-aritmische effecten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De start van de flecaïnideacetaattherapie en dosisaanpassingen moeten verlopen onder medisch toezicht en controle van ecg en plasmaconcentraties. Voor sommige patiënten kan een ziekenhuisopname nodig zijn tijdens dergelijke procedures, vooral voor patiënten met levensbedreigende ventrikularitmie. Deze beslissingen moeten onder toezicht van een specialist getroffen worden. Bij patiënten met een onderliggende organische cardiopathie en vooral die met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, mag de flecaïnidebehandeling alleen worden opgestart wanneer andere aritmica dan klasse 1C (vooral amiodaron), ondoeltreffend blijken of niet verdragen worden en wanneer een niet-farmacologische behandeling (chirurgie, ablatie, geïmplanteerde defibrillator) niet geïndiceerd is. Er is een strikte medische opvolging van het ECG en de plasmaconcentraties vereist tijdens de behandeling.

*Volwassenen en adolescenten (13-17 jaar):*

Supraventriculaire aritmie: De aanbevolen begintdosis is 100 mg per dag. Een dosisverhoging kan overwogen worden na een periode van 4 tot 5 dagen. De optimale dosis is 200 mg per dag. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmie: De aanbevolen begintdosis is 200 mg per dag. De maximale dagelijkse dosis is 400 mg en dit is normaal voorbehouden voor patiënten met een groot postuur of waar snelle controle van de aritmie vereist is. Na 3-5 dagen is het aanbevolen om de dosering geleidelijk aan te passen aan het laagste niveau waarbij de aritmie onder controle gehouden wordt. Het is mogelijk om de dosering te verlagen tijdens een langdurige behandeling.

*Bejaarde patiënten:*

Bij bejaarde patiënten mag de initiële dagelijkse dosering niet hoger zijn dan 100 mg per dag, omdat het kan zijn dat flecaïnide trager geëlimineerd wordt uit het plasma van bejaarden. Hiermee moet rekening gehouden worden bij dosisaanpassingen. De dosis voor bejaarde patiënten mag niet hoger zijn dan 300 mg per dag.

*Kinderen:*

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

*Plasmaconcentraties:*

Op basis van suppressie van de premature ventriculaire contractie (PVC), lijkt het dat plasmaconcentraties van 200-1000 ng/ml vereist kunnen zijn om een maximaal therapeutisch effect te bereiken. Plasmaconcentraties boven 700-1000 ng/ml gaan gepaard met een hogere kans op ongewenste voorvallen.

*Verstoorde nierfunctie:*

Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of minder) mag de initiële dosering niet hoger liggen dan 100 mg per dag. Bij gebruik bij zulke patiënten is het sterk aanbevolen om de plasmaconcentratie vaak te controleren. Afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid mag de dosis dan toch voorzichtig verhoogd worden. Na 6-7 dagen mag de dosis aangepast worden, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Bij sommige patiënten met ernstig nierfalen kan de klaring van flecaïnide sterk vertraagd zijn en is de halfwaardetijd verlengd (60-70 uur).

*Verstoorde leverfunctie:*

Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden en mag de dosis niet hoger liggen dan 100 mg per dag.

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

Bij patiënten die al cimetidine of amiodaron krijgen, is nauwlettende opvolging vereist. Bij sommige patiënten kan het zijn dat de dosis verlaagd moet worden en deze mag niet hoger liggen dan 200 mg per dag. De patiënten moeten gevolgd worden tijdens de initiële en de onderhoudstherapie.

Regelmatige controle van de plasmaconcentratie en het ecg is aanbevolen (ecg eenmaal per maand en op lange termijn om de 3 maanden) tijdens de therapie. Tijdens de beginfase van de therapie en wanneer de dosis wordt verhoogd, moet er om de 2-4 dagen een ecg gemaakt worden.

Wanneer flecaïnide gebruikt wordt bij patiënten met doseringsbeperkingen, moet er vaak een ecg gemaakt worden (naast de regelmatige controle van de flecaïnideconcentratie). De dosis moet met tussenpozen van 6-8 dagen aangepast worden. Bij zulke patiënten moet een ecg gemaakt worden in weken 2 en 3 om de individuele dosering te controleren.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsules met verlengde afgifte moeten eenmaal per dag worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen 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 ofwel asymptomatische ventriculaire ectopie of asymptomatische niet-continue ventriculaire tachycardie hebben.
- Patiënten met langdurig atriumfibrilleren bij wie er nog niet geprobeerd is om het sinusritme te converteren.
- Patiënten met verminderd of verstoord ventriculair functioneren, cardiogene shock, ernstige bradycardie (minder dan 50 bpm), ernstige hypotensie.
- Gebruik in combinatie met klasse I-antiarritmica (natriumkanalblokkers).
- Patiënten met een hemodynamisch ernstige hartklepaandoening.
- Tenzij eerste hulp voor pacing beschikbaar is, mag flecaïnide niet toegediend worden aan patiënten met sinusknoopdysfunctie, atriale geleidingsafwijkingen, tweedegraads of erger atrioventriculair blok, bundeltakblok of distaal blok.
- Patiënten met asymptomatische of licht symptomatische ventriculaire aritmie mogen geen flecaïnide krijgen.
- Bekend Brugada-syndroom.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De orale behandeling met flecaïnide moet verlopen onder direct toezicht van een ziekenhuis of specialist voor patiënten met:

- AV nodale re-entrytachycardie; aritmie geassocieerd met Wolff-Parkinson-White-syndroom en vergelijkbare aandoeningen met andere reactiewegen.
- paroxysmaal atriumfibrilleren bij patiënten met invaliderende symptomen.

De start van de flecaïnideacetaattherapie en dosisaanpassingen moeten verlopen onder medisch toezicht en controle van ecg en plasmaconcentraties. Voor sommige patiënten kan een ziekenhuisopname nodig zijn tijdens dergelijke procedures, vooral voor patiënten met mogelijke levensbedreigende ventrikularitmie.

Flecaïnide kan net als andere antiarritmica pro-aritmische effecten veroorzaken, waardoor het de oorzaak kan zijn van het ontstaan van een ernstiger soort aritmie, de frequentie van een bestaande aritmie kan versnellen of de ernst van de symptomen kan verergeren (zie rubriek 4.8).

Flecaïnide moet vermeden worden bij patiënten met een structurele hartaandoening of abnormale werking van het linker ventrikel (zie rubriek 4.8).

Elektrolytenstoornissen (bv. hypo- en hyperkaliëmie) moeten gecorrigeerd worden vóór het gebruik van flecaïnide (zie rubriek 4.5 voor sommige geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen veroorzaken). Hypokaliëmie of hyperkaliëmie kan de effecten van klasse I-antiarritmica beïnvloeden. Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die diuretica, corticosteroïden of laxatieven gebruiken.

Ernstige bradycardie of uitgesproken hypotensie moeten gecorrigeerd worden vóór het gebruik van flecaïnide.

Aangezien het kan zijn dat flecaïnide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie aanzienlijk trager geëlimineerd wordt, mag flecaïnide niet gebruikt worden bij deze patiënten, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. Het is raadzaam om de plasmaspiegel in het oog te houden.

Flecaïnide moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (creatinineklaring  $\leq$  35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en het is raadzaam om de geneesmiddelspiegel op te volgen.

Het kan zijn dat flecaïnide bij bejaarden trager uit het plasma wordt geklaard. Hiermee moet rekening gehouden worden bij dosisaanpassingen.

Flecaïnide is niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over het gebruik bij deze leeftijdsgroep.

Het is bekend dat flecaïnide de endocardiale pacingdrempels verhoogt - dus de endocardiale pacinggevoeligheid verlaagt. Dit effect is omkeerbaar en sterker voor de acute pacinggrenswaarde dan de chronische. Flecaïnide moet dus voorzichtig gebruikt worden bij alle patiënten met permanente pacemakers of tijdelijke pacingelektroden, en mag niet toegediend worden aan patiënten met bestaande lage drempels of niet-programmeerbare pacemakers, tenzij er geschikte noodinstallaties voor pacing beschikbaar zijn.

Over het algemeen volstaat een verdubbeling van ofwel de pulsbreedte ofwel het voltage om de capture te herstellen, maar ventriculaire drempels lager dan 1 volt bij de initiële implantatie in aanwezigheid van flecaïnide kunnen moeilijk te bereiken zijn.

Het licht negatief inotrope effect van flecaïnide kan sterker worden bij patiënten die vatbaar zijn voor hartfalen. Bij sommige patiënten zijn er moeilijkheden ondervonden bij defibrillatie. In de meeste gemelde gevallen was er een bestaande hartaandoening met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoening en hartfalen.

Flecaïnide moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een acuut begin van atriumfibrilleren na hartchirurgie.

Flecaïnide bleek het overlijdensrisico te verhogen bij patiënten na een myocardinfarct met asymptomatische ventriculaire aritmie.

Er is een versnelling gemeld van de ventriculaire frequentie van atriumfibrilleren als de therapie faalt. Flecaïnide verlengt het QT-interval en verbreedt het QRS-complex met 12-20%. Het effect op het JT-interval is niet significant.

Een Brugada-syndroom kan aan het licht gebracht worden door de behandeling met flecaïnide. Als het ecg-patroon zou veranderen tijdens de behandeling met flecaïnide met tekenen die kunnen wijzen op een Brugada-syndroom, moet er overwogen worden om de behandeling stop te zetten.

Zuivelproducten (melk, zuigelingenvoeding en eventueel yoghurt) kunnen de absorptie van flecaïnide bij kinderen en zuigelingen verminderen. Flecaïnide is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, maar flecaïnide toxiciteit is gerapporteerd tijdens de behandeling met flecaïnide bij kinderen die hun inname van melk verlaagden en bij zuigelingen die van melkformulering naar dextrosevoeding werden overgeschakeld.

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen verwijzen we naar rubriek 4.5.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

*Klasse II-antiaritmica:* Er moet rekening gehouden worden met de kans op een additief negatief inotropoep effect van klasse II-antiaritmica, dat wil zeggen bètablokkers, met flecaïnide.

*Klasse III-antiaritmica:* Wanneer flecaïnide samen met *amiodaron* wordt toegediend, moet de gebruikelijke flecaïnidedosering met 50% verlaagd worden en moet de patiënt onder nauwlettend toezicht gehouden worden op bijwerkingen. Opvolging van de plasmaconcentratie is sterk aanbevolen in deze omstandigheden.

*Klasse IV-antiaritmica:* Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om flecaïnide samen met calciumkanaalblokkers te gebruiken, bv. *verapamil*.

Levensbedreigende of zelfs dodelijke bijwerkingen kunnen optreden door interacties die de plasmaconcentratie verhogen (zie rubriek 4.9). Flecaïnide wordt grotendeels gemetaboliseerd door cytochroom

P450 CYP2D6 en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit isozym inhiberen (bv. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, bepaalde antihistaminica) of induceren (bv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) kan de plasmaconcentratie van flecaïnide respectievelijk verhogen of verlagen (zie hieronder).

Een toename in de plasmaconcentratie kan ook ontstaan bij nieraandoeningen door een verminderde klaring van flecaïnide (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, maar ook hyperkaliëmie of andere elektrolytenstoornissen moeten gecorrigeerd worden vóór de toediening van flecaïnide. Hypokaliëmie kan voortkomen uit gelijktijdig gebruik van *diuretica*, *corticosteroiden* of *laxeermiddelen*, en kan het risico op cardiotoxiciteit verhogen.

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

*Antivirale middelen*: De plasmaconcentratie stijgt door *ritonavir*, *lopinavir* en *indinavir* (hoger risico op ventriculaire aritmie) (gelijktijdig gebruik vermijden).

*Antidepressiva*: *Paroxetine*, *fluoxetine* en overige antidepressiva verhogen de plasmaconcentratie van flecaïnide; hoger risico op aritmie met *tricyclische antidepressiva*.

*Anti-epileptica*: Beperkte gegevens bij patiënten op bekende enzyminductoren (*fenytoïne*, *fenobarbital*, *carbamazepine*) wijzen alleen op een toename met 30% van de eliminatie van flecaïnide.

*Antipsychotica*: *Clozapine*, *haloperidol* en *risperidone* - hoger risico op aritmie.

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

*Antimycotica*: *Terbinafine* kan de plasmaconcentratie van flecaïnide verhogen door de inhibitie van de activiteit van CYP2D6.

*H<sub>2</sub>-antihistaminica* (voor de behandeling van maagulcera): De H<sub>2</sub>-antagonist *cimetidine* inhibeert het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde proefpersonen op cimetidine (1 g per dag) gedurende één week, nam de AUC van flecaïnide toe met ongeveer 30% en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

*Rookstopmiddelen*: Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van *bupropion* (gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnide en hiervoor moet de start gebeuren met de laagste mogelijke dosis voor de gelijktijdige medicatie. Als *bupropion* wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al flecaïnide krijgt, moet er overwogen worden of het nodig is om de dosis van de oorspronkelijke medicatie te verlagen.

*Hartglycosiden*: Flecaïnide kan de plasmadigoxineconcentratie met ongeveer 15% verhogen, wat waarschijnlijk niet klinisch relevant is voor patiënten met plasmaconcentraties in het therapeutische bereik. Het is aanbevolen om de *digoxineplasmaconcentratie* bij patiënten die digitalisderivaten gebruiken binnen de zes uur na elke *digoxinedosis* te meten, vóór of na toediening van flecaïnideacetaat.

*Anticoagulantia*: De behandeling met flecaïnide is verenigbaar met het gebruik van orale anticoagulantia.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van flecaïnide bij zwangere vrouwen. Bij witte Nieuw Zeelanderkonijnen veroorzaakten hoge doses flecaïnide wat afwijkingen bij de foetussen, maar deze effecten werden niet waargenomen bij Hollanderkonijnen of ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze resultaten voor mensen werd niet bepaald.

Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnide door de placenta gaat bij patiënten die flecaïnide hebben ingenomen tijdens de zwangerschap. Flecaïnide mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als de

voordelen opwegen tegen de risico's. Als flecaïnide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt moet de flecaïnideplasmaconcentratie bij de moeder tijdens de hele zwangerschap in het oog gehouden worden.

#### Borstvoeding

Flecaïnide wordt uitgescheiden in de menselijke melk. De plasmaconcentratie bij een zogend kind ligt 5-10 keer lager dan de therapeutische geneesmiddelconcentratie (zie rubriek 5.2). Hoewel het risico op bijwerkingen bij het zogende kind zeer klein is, mag flecaïnide alleen gebruikt worden tijdens de borstvoeding 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 het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Het vermogen om een voertuig te besturen, machines te bedienen en te werken zonder een stabiele houding kan beïnvloed zijn door bijwerkingen zoals duizeligheid en zichtstoornissen, als deze zich voordoen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Net als andere antiaritmica kan flecaïnide aritmie induceren.

De bestaande aritmie kan verergeren of er kan nieuwe aritmie ontstaan. Het risico op pro-aritmische effecten is het grootst bij patiënten met een structurele hartaandoening en/of ernstige stoornis van het linker ventrikel. De vaakst optredende cardiovasculaire bijwerkingen zijn tweede- en derdegraads AV block, bradycardie, hartfalen, pijn op de borst, myocardinfarct, hypotensie, sinusstilstand, tachycardie (AT en VT) en hartkloppingen.

De vaakst optredende bijwerkingen zijn duizeligheid en zichtstoornissen, die optreden bij ongeveer 15% van de behandelde patiënten. Deze bijwerkingen gaan gewoonlijk vanzelf over bij voortzetting van de medicatie of een dosisverlaging. De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinisch onderzoek en meldingen na het in de handel brengen.

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

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lager aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en trombocyten

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: toename van antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking

#### Psychische stoornissen

Zelden: hallucinatie, depressie, toestand van verwarring, angst, amnesie, slapeloosheid

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: draaiduizeligheid, duizeligheid en ijlhoofdigheid die gewoonlijk over gaan

Zelden: paresthesie, ataxie, hypo-esthesie, hyperhydrose, syncope, tremor, warmteopwellingen, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, convulsies, dyskinesie

#### Oogaandoeningen

Zeer vaak: zichtstoornissen, zoals diplopie en troebel zicht

Zeer zelden: corneale afzettingen

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: oorsuizen, duizeligheid

#### Hartaandoeningen

Vaak: pro-aritmie (meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening en/of aanzienlijke linkerventrikelsufficiëntie)

Soms: patiënten met atriumfladderen kunnen een 1:1 AV geleiding met versnelde hartslag ontwikkelen.

Niet bekend: dosisafhankelijke toename van de PR- en QRS-intervallen kan optreden (zie rubriek 4.4).

Veranderde pacinggrens (zie rubriek 4.4). Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, hartfalen / congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, hartkloppingen, sinusstilstand en tachycardie (AT of VT) of ventrikelfibrillatie. Aan het licht komen van een bestaand Brugada-syndroom.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu

Zelden: pneumonitis

Niet bekend: longfibrose, interstitiële longaandoening

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie, winderigheid

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: stijging in leverenzymen met en zonder geelzucht

Niet bekend: leverdysfunctie

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: allergische dermatitis, inclusief uitslag, alopecia

Zelden: ernstige netelroos

Zeer zelden: gevoeligheid voor licht

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: artralgie, myalgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid, pyrexie, 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

### **4.9 Overdosering**

Overdosering met flecaïnide is een potentieel levensbedreigend medisch spoedgeval. Een toegenomen geneesmiddelgevoeligheid en plasmaconcentraties die boven de therapeutische concentraties uitstijgen, kunnen ook voortkomen uit geneesmiddelinteracties (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 bekende manier om flecaïnide snel uit het systeem te verwijderen. Noch dialyse, noch hemoperfusie zijn doeltreffend.

De behandeling moet ondersteunend zijn en kan de verwijdering van nog niet geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal omvatten. Geforceerde diurese met verzuring van de urine kan theoretisch de uitscheiding van het geneesmiddel bevorderen. Intraveneuze vetemulsie kan de effectieve vrije concentratie van flecaïnide verlagen.

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Intraveneus natriumbicarbonaat 8,4 % vermindert de activiteit van flecaïnide op receptorniveau vaak binnen enkele minuten.

Verdere maatregelen kunnen zijn: inotropica of hartstimulantia zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol alsook mechanische beademing en circulatie-ondersteuning (bv. ballonpomp).

Tijdelijke plaatsing van een transveneuze pacemaker mag overwogen worden bij een geleidingsblokkade. In individuele gevallen kan Extra Corporal Membrane Oxygenation (ECMO) overwogen worden. Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur kan het zijn dat deze ondersteunende behandelingen langdurig moeten worden voortgezet.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Flecaïnideacetaat is een antiaritmicum van klasse IC. Het wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige symptomatische, levensbedreigende ventriculaire aritmie en supraventriculaire aritmie.

Elektrofysiologisch is flecaïnide een antiaritmisch product van het type lokaal anestheticum (klasse IC). Het is een amideachtig lokaal anestheticum, structureel verwant aan procaïnamide en encaïnide die ook benzamidederivaten zijn.

De karakterisatie van flecaïnide als product van klasse IC is gebaseerd op een triade van kenmerken: duidelijke onderdrukking van het snelle natriumkanal in het hart; trage kinetiek voor begin en eind van inhibitie van het natriumkanal (wat wijst op een trage binding aan en loslating van de natriumkanalen); en het differentiële effect van het geneesmiddel op de duur van de actiepotentiaal in de ventrikelspier t.o.v. Purkinje-vezels, zonder effect in de eerste en met een duidelijke verkorting bij de laatste. Deze eigenschappen leiden samen tot een sterke afname in de geleidingssnelheid in vezels die afhankelijk zijn van de vezels met snelle kanalen voor de depolarisatie, maar met een matige toename in de doeltreffende weerstandsperiode bij tests in geïsoleerde hartweefsels. Deze elektrofysiologische eigenschappen van flecaïnideacetaat kunnen leiden tot een verlenging van het PR- en QRS-interval op het ECG. Bij zeer hoge concentraties heeft flecaïnide een zwak onderdrukkend effect op de trage kanalen in het myocard. Dit gaat gepaard met een negatief inotropisch effect.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van flecaïnideacetaat capsules met verlengde afgifte toegediend via de orale weg bedraagt meer dan 75% van de toegediende dosis. Flecaïnide ondergaat nauwelijks first-pass metabolisme. Ongeveer 2 tot 3 uur na toediening van een capsule met verlengde afgifte beginnen de plasma flecaïnideconcentraties toe te nemen om uiteindelijk een piekwaarde te bereiken tussen het 21ste en 25ste uur. Daarna vertonen de plasmaspiegels een plateau tot na het 30ste uur. De plasmaconcentratie stijging is evenredig met de toename in enkele dosis tussen 50 mg en 300 mg. Dit dosisconcentratie- verband blijft ook in de steady-state-toestand behouden bij doses van 100 tot 300 mg.

De absorptie van flecaïnide uit Flecateva Retard capsules met verlengde afgifte wordt niet gewijzigd door gelijktijdige inname met voedsel.

De steady-state wordt bereikt na vijf dagen behandeling en is gekenmerkt door minimale schommelingen en concentratiepieken. Deze bereiken slechts 50% van de plasmaconcentratiepieken die ontstaan na toediening van de tabletvorm.

Algemeen wordt aanvaard dat de therapeutische plasmaconcentratiespreiding 200 tot 1000 ng per ml bedraagt.

#### Distributie

Flecaïnide bindt ongeveer voor 40% aan plasmaproteïnen. Flecaïnide dringt door de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

#### Biotransformatie

Flecaïnide wordt verregaand gemetaboliseerd (afhankelijk van genetisch polymorfisme): de 2 voornaamste metabolieten zijn m-O-gedealkyleerd flecaïnide en m-O-gedealkyleerd lactam van flecaïnide, die beide enigszins actief kunnen zijn. Bij het metabolisme lijkt isozym CYP2D6 van cytochroom P450 betrokken te zijn, dat genetisch polymorfisme vertoont.

#### Eliminatie

Flecaïnide wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden, ongeveer 30% in onveranderde vorm en de rest als metabolieten. Ongeveer 5% wordt uitgescheiden in de feces. De uitscheiding van flecaïnide is verminderd bij nierfalen, leveraandoeningen, hartfalen en in basische urine. Hemodialyse verwijdert slechts ongeveer 1% van het onveranderde flecaïnide.

De eliminatiehalfwaardetijd van flecaïnide is ongeveer 20 uur.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De enige preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijvende arts en nog niet in andere rubrieken van deze SPK aan bod gekomen zijn, zijn de volgende effecten op de voortplanting. Bij één konijnenras veroorzaakte flecaïnide teratogeniteit en embryotoxiciteit. Er waren onvoldoende gegevens om een veiligheidsmarge te bepalen voor dit effect. Deze effecten werden echter niet waargenomen bij een ander konijnenras, ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Alle sterktes:

#### Inhoud van de capsule

Povidon

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Methacrylzuur-methylmethacrylaat (1:2) copolymeer

Polyethyleenglycol

Talk

#### Capsulekap / -lichaam

Gelatine

Titaandioxide

100 mg & 150 mg: Zwart ijzeroxide.

200 mg: Zwart ijzeroxide en rood ijzeroxide.

### **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**

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen met 30, 60, 90 en 100 harde capsules.

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**

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Duitsland

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

Flecateva Retard 100 mg: BE426273

Flecateva Retard 150 mg: BE426282

Flecateva Retard 200 mg: BE426291

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/2012.

Datum van laatste verlenging: 04/2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 01/2026.

Datum van goedkeuring: 01/2026.