

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecainide EG 100 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg flecaïnideacetaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe, niet-omhulde tabletten met aan één zijde een breukstreep, met de inscriptie “C” boven de streep en “FJ” onder de streep en aan de andere zijde ook een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 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 aandoeningen met bijbehorende geleiding, wanneer een andere behandeling geen effect heeft gehad.
2. Ernstige symptomatische en levensbedreigende paroxysmale ventriculaire aritmieën die niet op andere therapievormen reageerden. Ook daar waar andere behandelingen niet verdragen werden.
3. Paroxysmale atriale aritmieën (atriale fibrillatie, atriale flutter en atriale tachycardie) bij patiënten met invaliderende symptomen na conversie op voorwaarde dat er een absolute nood is aan behandeling als gevolg van ernstige klinische symptomen en wanneer een andere behandeling niet doeltreffend was. Een structurele hartziekte en/of verminderde linkerventriculaire functie moeten uitgesloten worden gezien het toegenomen gevaar voor pro-aritmische effecten.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### **Dosering**

De start van een behandeling met flecaïnideacetaat en dosiswijzigingen dienen te gebeuren in een ziekenhuis onder controle van ecg en plasmaspiegel. De klinische beslissing om een behandeling met flecaïnide te starten dient te gebeuren in overleg met een specialist. Bij patiënten met een onderliggende organische cardiopathie en in het bijzonder zij met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, mag de behandeling met flecaïnide alleen gestart worden indien andere aritmica die niet tot de IC klasse behoren (vooral amiodaron), geen effect hebben of niet verdragen worden en wanneer een niet-farmacologische behandeling (operatie, ablatie, geïmplanteerde defibrillator) niet is aangewezen. Een strikt medisch toezicht van ecg en plasmaspiegels tijdens de behandeling is een vereiste.

Volwassenen en adolescenten (13-17 jaar):

*Supraventriculaire aritmieën:* De aanbevolen startdosis is 50 mg tweemaal per dag en bij de meeste patiënten zal deze dosis gehandhaafd blijven. Indien nodig mag de dosis verhoogd worden tot een maximum van 300 mg per dag.

*Ventriculaire aritmieën:* De aanbevolen startdosis bedraagt 100 mg tweemaal 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 dosering geleidelijk aan te passen tot het laagste niveau dat de aritmie onder controle houdt. Mogelijk dient de dosering te worden verlaagd bij langdurige behandeling.

*Plasmaspiegels:*

Vanwege PVC-suppressie schijnt dat plasmaspiegels van 200-1000 ng/ml nodig kunnen zijn om het maximale therapeutische effect te bereiken. Plasmaspiegels boven 700-1000 ng/ml worden geassocieerd met een toename van het risico op bijwerkingen.

***Bijzondere patiënten***

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten bedraagt de maximale aanvangsdosis per dag 100 mg (of 50 mg tweemaal per dag) aangezien de eliminatiesnelheid van flecaïnide uit het bloed bij bejaarden verminderd kan zijn. Daarmee dient rekening te worden gehouden wanneer men doses aanpast. De dosis voor oudere patiënten mag niet meer bedragen dan 300 mg per dag (of 150 mg tweemaal per dag).

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met significante nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> of minder) moet de maximale aanvangsdosis 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal per dag) bedragen. Wanneer gebruikt bij deze patiënten, wordt sterk aanbevolen de plasmaspiegels veelvuldig te controleren. Afhankelijk van het effect en de verdraaglijkheid mag de dosis daarna voorzichtig verhoogd worden. Na 6-7 dagen mag de dosis aangepast worden, afhankelijk van het effect en de verdraaglijkheid. Sommige patiënten met ernstig nierfalen kunnen een heel langzame klaring van flecaïnide hebben en dus een verlengde halfwaardetijd (60-70 uur).

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met verminderde leverfunctie, dient de patiënt van nabij te worden gevolgd en mag de dosis niet meer bedragen dan 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal per dag).

***Pediatrische patiënten***

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

Patiënten met een permanente pacemaker in situ moeten voorzichtig behandeld worden en de dosis mag niet meer dan tweemaal daags 100 mg bedragen.

Patiënten die tegelijkertijd cimetidine of amiodaron innemen vereisen een nauwgezette controle. Bij sommige patiënten moet de dosis verlaagd worden en mag deze niet hoger zijn dan 100 mg tweemaal per dag. Deze patiënten moeten onder toezicht gehouden worden in het begin van de behandeling en tijdens de onderhoudsbehandeling.

Controle van plasmaspiegel en ecg worden aanbevolen op regelmatige intervallen (ecg-controle éénmaal per maand en lange termijn ecg om de 3 maanden) tijdens de behandeling. Tijdens de aanvangsperiode van de behandeling en wanneer de dosis verhoogd wordt dient om de 2-4 dagen een ecg te worden uitgevoerd.

Wanneer flecaïnide gebruikt wordt bij patiënten met doseringsrestricties, dienen veelvuldige ecg-controles (naast de regelmatige flecaïnide plasmacontrole) te worden uitgevoerd. Dosisaanpassingen

dienen te worden gedaan met intervallen van 6-8 dagen. Bij deze patiënten moet een ecg worden uitgevoerd in week 2 en 3 om de individuele dosering te controleren.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Teneinde de mogelijke invloed van eten op de absorptie van het geneesmiddel te vermijden, dient flecaïnide op een lege maag te worden genomen of één uur vóór het eten.

### **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, met ofwel asymptomatische ventriculaire ectopia ofwel asymptomatische niet ondersteunde ventriculaire tachycardie.
- Patiënten met reeds langer bestaande atriale fibrillatie bij wie geen poging werd gedaan om het sinusritme te veranderen.
- Patiënten met een verminderde ventriculaire functie, cardiogene shock, ernstige bradycardie (minder dan 50 hartslagen per minuut), ernstige hypotensie.
- Gebruik in combinatie met klasse I-antiarritmica (natriumkanaalblockers).
- Bij patiënten met hemodynamisch significante ziekte van de hartkleppen.
- Bekend brugadasyndroom
- Tenzij er pacing apparatuur beschikbaar is, mag flecaïnide niet gegeven worden aan patiënten met sinusknopdisfunctie, atriale conditie-afwijkingen, tweede graads of ernstigere atrioventriculair blok, bundeltakblok of distaal blok.
- Patiënten met asymptomatische of milde symptomatische ventriculaire aritmieën mogen geen flecaïnide innemen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De start van een behandeling met flecaïnideacetaat alsook dosiswijzigingen dienen te gebeuren in een ziekenhuis onder controle van ecg en plasmaspiegel.

De behandeling met orale flecaïnide dient plaats te vinden onder rechtstreekse supervisie in het ziekenhuis of door een specialist bij patiënten met:

- AV-nodale reciproke tachycardie; aritmieën geassocieerd met wolff-parkinson-whitesyndroom en gelijksoortige aandoeningen met accessoire routes.
- Paroxismaal atriumfibrilleren bij patiënten met invaliderende symptomen.

Net als andere antiarritmica kan flecaïnide proarritmische 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 te worden vermeden bij patiënten met een structurele hartziekte of abnormale linkerventrikelfunctie (zie rubriek 4.8).

Voor patiënten met andere indicaties dient een behandeling voort in het ziekenhuis te worden opgestart.

Een brugadasyndroom kan aan het licht gebracht worden door een behandeling met flecaïnide. Indien tijdens de behandeling met flecaïnide veranderingen van het ecg-patroon optreden, die kunnen wijzen op een brugadasyndroom, moet overwogen worden de behandeling stop te zetten.

Stoornissen van de elektrolyten (bijv. hypo- en hyperkaliëmie) dienen gecorrigeerd te worden alvorens flecaïnide toe te dienen (zie rubriek 4.5 voor sommige geneesmiddelen die stoornissen van de elektrolyten veroorzaken). Hypokaliëmie of hyperkaliëmie kunnen de effecten van klasse I-antiarritmica beïnvloeden. Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die diuretica, corticosteroiden of laxativa innemen.

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

Flecaïnide moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $\leq 35$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en frequente bepalingen dienen te worden uitgevoerd van het therapeutisch geneesmiddel. Een controle van de plasmaspiegels wordt sterk aanbevolen onder deze omstandigheden.

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

Ernstige bradycardie of uitgesproken hypotensie moet gecorrigeerd worden voor het gebruik van flecaïnide.

Flecaïnide verhoogt de drempel voor endocardiale stimulatie, d.w.z. vermindert de endocardiale pacinggevoeligheid. Dit effect is reversibel en is meer uitgesproken op de acute dan op de chronische ritmestimulati drempel. Flecaïnide moet dus met voorzichtigheid worden toegediend aan alle patiënten met permanente pacemakers of tijdelijke pacing-elektroden en mag niet toegediend worden aan patiënten met bestaande lage drempels of niet-programmeerbare pacemakers tenzij een geschikte pacingapparatuur beschikbaar is.

Over het algemeen is een verdubbeling van hetzij de pulsbreedte, hetzij de stroom voldoende om de regeling onder controle te krijgen, maar het kan moeilijk zijn om de ventriculaire drempels onder 1 Volt te houden vlak na de inplanting van een pacemaker in aanwezigheid van flecaïnide.

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 voorafbestaande hartziekte met vergroting van het hart, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerose en hartfalen.

Flecaïnide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een acuut begin van atriale fibrillatie na een hartoperatie.

Flecaïnide verhoogt het risico van mortaliteit bij post-myocardinfarctpatiënten met asymptomatische ventriculaire aritmie.

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

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

#### Pediatrische patiënten

Flecaïnide wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien het gebruik ervan in deze leeftijdsgroep niet voldoende aangetoond werd.

Zuivelproducten (melk, flesvoeding voor zuigelingen en mogelijk yoghurt) kunnen de opname van flecaïnide bij kinderen en zuigelingen verminderen. Flecaïnide is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Tijdens behandeling met flecaïnide is echter flecaïnidetoxiciteit gemeld bij kinderen die hun inname van melk verminderden en bij zuigelingen die overschakelden van op melk gebaseerde flesvoeding naar dextrosevoeding.

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgen, zie rubriek 4.5.

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

Klasse I-antiaritmica (bijv. kinidine) verhogen de concentratie van flecaïnide door CYP2D6 te remmen en mogen niet samen voorgeschreven worden (zie rubriek 4.3).

Klasse II-antiaritmica: Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van additieve, negatief inotrope effecten van klasse II-antiaritmica, d.w.z. bètablokkers, met flecaïnide.

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

Klasse IV-antiaritmica: Flecaïnide mag niet gebruikt worden met calciumkanaalblokkers, bijv. *verapamil*.

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

Een toename van de plasmaconcentraties kan ook het gevolg zijn van nierinsufficiëntie te wijten aan een verminderde klaring van flecaïnide (zie rubriek 4.4).

Hypokaliëmie, maar ook hyperkaliëmie of andere stoornissen van de elektrolyten moeten gecorrigeerd worden voor toediening van flecaïnide. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdige gebruik van diuretica, corticosteroïden of laxatieven.

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

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

Antidepressiva: *Fluoxetine*, *paroxetine* 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.

Antipsychotica: *Clozapine* - verhoogd risico op aritmieën.

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

Antimycotica: *Terbinafine* kan de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen door zijn remming van de CYP2D6-activiteit.

Diuretica (bijv. thiaziden en bumetanide): Klasse-effect als gevolg van hypokaliëmie wat leidt tot cardiale toxiciteit.

H2-antihistaminen (voor de behandeling van maagulcera): De H2-antagonist *cimetidine* remt het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde proefpersonen die gedurende 1 week *cimetidine* (1 g per dag) kregen, nam de AUC van flecaïnide 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 moet met voorzichtigheid plaatsvinden en moet gestart worden met een zo laag mogelijke dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Als *bupropion* wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al flecaïnide toegediend krijgt, moet de nood aan een dosisverlaging van het oorspronkelijke geneesmiddel overwogen worden.

Hartglycosiden: Flecaïnide kan de plasmaconcentratie van *digoxine* met ongeveer 15 % doen toenemen, wat waarschijnlijk klinisch niet relevant is voor patiënten met plasmaconcentraties binnen het therapeutische 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.

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

De combinatie met deze geneesmiddelen dient te worden vermeden wanneer mogelijk, anders dient de patiënt nauwgezet te worden opgevolgd en de dosis flecaïnide mag verlaagd worden, indien nodig.

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

##### Zwangerschap

Er is geen bewijs betreffende de veiligheid van dit geneesmiddel bij zwangerschap bij de mens. Bij Nieuw Zeeland witte konijnen veroorzaakten hoge doses flecaïnide 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 werd niet vastgesteld. Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnide door de placenta de foetus bereikt bij patiënten die flecaïnide innemen tijdens de zwangerschap. Flecaïnide mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Als flecaïnide gebruikt wordt tijdens de zwangerschap dienen de flecaïnideconcentraties in het plasma van de moeder gedurende de hele zwangerschap te worden opgevolgd.

##### Borstvoeding

Flecaïnide wordt bij de mens uitgescheiden in de moedermelk. De plasmaconcentraties die verkregen worden bij een zuigeling zijn 5-10 maal 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 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 machines te bedienen. De rijvaardigheid, het bedienen van machines en het werken zonder veilige uitrusting kunnen aangetast worden door bijwerkingen zoals duizeligheid en visuele stoornissen, indien deze zich voordoen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zoals andere antiaritmica kan flecaïnide aritmieën induceren.

De bestaande aritmie kan verergeren of een nieuwe aritmie kan optreden. Het risico van pro-arritmische effecten is het grootst bij patiënten met een structurele hartziekte en/of significante 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 palpitaties.

De meest frequente bijwerkingen zijn duizeligheid en visuele stoornissen die bij ongeveer 15 % van de behandelde patiënten voorkomt. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk tijdelijk en verdwijnen bij voortzetting of vermindering van de dosering. De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op

ervaringen uit klinische onderzoeken en werden gerapporteerd nadat het geneesmiddel op de markt werd gebracht.

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).

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Soms:* verminderingen van rode en witte bloedcellen (er werden slechts minieme wijzigingen gerapporteerd) en bloedplaatjes

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Zeer zelden:* gevallen van verhogingen van de antinucleaire antilichamen met en zonder systemisch inflammatoir effect werd gemeld.

#### Psychische stoornissen

*Vaak:* depressie, angst, slapeloosheid

*Soms:* verwarring, hallucinaties, amnesie

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* draaierigheid, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd, gewoonlijk tijdelijk

*Vaak:* paresthesie, ataxie, dyskinesie, hypo-esthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, blozen, slaperigheid, hoofdpijn

*Soms:* perifere neuropathie, convulsies

#### Oogaandoeningen

*Zeer vaak:* visuele stoornissen zoals wazig zien, diplopie en accommodatieproblemen

*Zeer zelden:* afzettingen in de cornea

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Zelden:* tinnitus, vertigo

#### Hartaandoeningen

*Vaak:* pro-aritmische effecten (meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartziekte)

*Soms:* patiënten met atriumflutter kunnen een 1:1 AV-geleiding ontwikkelen met een verhoogde hartslag

*Niet bekend:* dosisgerelateerde toenames van het PR- en QRS-interval kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Veranderde stimulatierempel (zie rubriek 4.4).

Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, hartfalen/congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, palpitaties, sinusstilstand en tachycardie (AT of VT) of ventrikelfibrilleren. Ontmaskering van een vooraf bestaand brugadasyndroom

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Zeer vaak:* dyspnoea

*Soms:* pneumonitis

*Niet bekend:* longfibrose, interstitiële longziekte

### Maagdarmstelselaandoeningen

*Vaak:* nausea, braken, constipatie, buikpijn, anorexia, diarree, dyspepsie  
*Soms:* flatulentie (zwellings)

### Lever- en galaandoeningen

*Zelden:* verhoogde leverenzymen, met en zonder geelzucht  
*Niet bekend:* leverdisfunctie

### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms:* allergische dermatitis, waaronder rash, alopecie, ernstige urticaria  
*Zeer zelden:* fotosensibiliteitsreactie

### 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 de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

Een overdosis met flecaïnide is een mogelijk levensbedreigende medische urgentie. 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). Er is geen specifiek antidotum gekend. Er bestaat geen enkele bekende methode om flecaïnide snel uit het lichaam te verwijderen. Dialyse of hemoperfusie heeft geen effect.

De behandeling moet ondersteunend zijn en kan bestaan uit het verwijderen van niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal. Andere maatregelen kunnen bestaan uit het toedienen van inotrope middelen of hartstimulerende middelen zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol evenals mechanische ondersteuning van de ademhaling en ondersteuning van de bloedsomloop (bijv. een ballonpomp). Tijdelijke implantatie van een intraveneuze pacemaker als er ernstige geleidingsstoornissen zijn of als de linkerventriculaire functie van de patiënt afneemt. Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 20 uur, kan het nodig zijn deze ondersteunende maatregelen gedurende langere tijd voort te zetten. Geforceerde diurese met verzuring van de urine kan theoretisch de excretie van het geneesmiddel bevorderen.

Noch dialyse noch hemoperfusie zijn nuttig en injecties met anticholinergica worden niet aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, Antiarritmica, klasse Ic  
ATC-code: C01 BC 04

#### Werkingsmechanisme

Flecaïnideacetaat behoort tot de klasse Ic-antiarritmica die gebruikt worden voor de behandeling van ernstige symptomatische levensbedreigende ventriculaire en supraventriculaire aritmieën.

Elektrofysiologisch is flecaïnide een lokaal-anaesthetisch type (klasse Ic) van de anti-arritmische verbinding. Het is een amide-type lokaal-anaestheticum dat structureel gerelateerd is aan procainamide en encainide voor zover deze stoffen ook benzamidederivaten zijn.

#### Farmacodynamische effecten



De karakterisering van flecaïnide als een klasse Ic-verbinding is gebaseerd op een drietal kenmerken: uitgesproken depressie van de snelle natriumkanalen in het hart; langzame aanvang en compensatoire inhibitie kinetiek van de natriumkanalen (weerspiegelt de langzame verbinding naar en dissociatie van natriumkanalen); en het differentieel effect van het geneesmiddel op de duur van de actiepotentiaal in de ventriculaire spier ten opzichte van de Purkinje vezels, welk geen effect heeft in de eerstgenoemde en significant korter is in de laatstgenoemde. Deze verscheidenheid aan eigenschappen leidt tot een uitgesproken 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 geïsoleerde hartweefsels. Deze elektrofysiologische eigenschappen van flecaïnideacetaat kunnen leiden tot een verlenging van het PR-interval en de duur van het QRS-complex in het eeg. Aan zeer hoge concentraties oefent flecaïnide een licht depressief effect uit op de langzame kanalen in het myocard. Dit gaat gepaard met een negatief inotroop effect.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Flecaïnide wordt bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening en ondergaat geen uitgebreid “first-pass” metabolisme. De biologische beschikbaarheid van flecaïnideacetaat tabletten bedraagt ongeveer 90 %. Het therapeutische plasmaconcentratiebereik ligt over het algemeen tussen 200 à 1000 ng per ml. Via intraveneuze weg bedroeg de gemiddelde tijd om een piekconcentratie in het serum te bereiken 0,67 uren en de gemiddelde biologische beschikbaarheid bedroeg 98 % in vergelijking met 1 uur en 78 % voor een orale oplossing en 4 uren en 81 % voor een tablet.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Flecaïnide wordt in aanzienlijke mate gemetaboliseerd (onderworpen aan genetisch polymorfisme), waarbij de 2 belangrijkste metabolieten m-O-gedealkyleerd flecaïnide en m-O-gedealkyleerd lactam van flecaïnide zijn, waarvan beide enige activiteit kunnen hebben. Flecaïnide wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6, die een genetisch polyformisme vertoont.

### Eliminatie

Flecaïnide wordt hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden, ongeveer 30 % als onveranderd geneesmiddel en de rest als metabolieten. Ongeveer 5 % wordt uitgescheiden in de feces. De uitscheiding van flecaïnide is verminderd bij nierfalen, leverziekten, hartfalen en bij alkalische urine. Hemodialyse verwijdert slechts ongeveer 1 % van onveranderd flecaïnide.

De eliminatie halfwaardetijd van flecaïnide bedraagt ongeveer 20 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige relevante preklinische gegevens voor de voorschrijver met een toegevoegde waarde aan wat reeds in andere rubrieken van de SKP is vermeld, zijn de volgende effecten gevonden bij reproductie. In één ras van konijnen veroorzaakte flecaïnide teratogeniciteit en embryotoxiciteit. Er waren onvoldoende gegevens om een veiligheidsmarge vast te leggen voor dit effect. Deze effecten werden echter niet waargenomen in 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**

PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen en tablettencontainers van polypropyleen met polyethyleen klikdeksels.

Verpakkingsgroottes:

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

Tablettencontainer: 100, 250, 500 en 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Eurogenerics NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Blisterverpakking: BE291067

Tablettencontainer: BE291051

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/01/2007.

Datum van laatste verlenging: 20/07/2012.

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

Datum van herziening van de tekst: 01/2018.