

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flecateva 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 87,34 mg flecaïnide als flecaïnideacetaat 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

100 mg: niet omhulde, witte, convexe, ronde tablet van 8,5 mm lang, met breukgleuf, met opdruk "FC" over "100" op één kant en "G" op de andere kant. De tablet van 100 mg kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flecateva is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met de volgende soorten aritmie:

Ernstige symptomatische supraventriculaire aritmie.

AV-nodale re-entry-tachycardie.

Aritmie geassocieerd met Wolff-Parkinson-White-syndroom en vergelijkbare aandoeningen geassocieerd met de aanwezigheid van accessoire geleidingsbanen.

Paroxysmaal atriumfibrilleren bij patiënten met invaliderende symptomen na cardioversie.

Patiënten met structurele hartaandoening en/of verstoorde functie van het linker ventrikel moeten uitgesloten worden vanwege het hogere risico op pro-aritmische effecten. Recent opgetreden aritmie zal eerder een respons vertonen.

Symptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie.

Premature ventriculaire contracties en/of niet aanhoudende ventriculaire tachycardie die invaliderende symptomen veroorzaken, en die niet gereageerd hebben op andere vormen van therapie of waarbij andere behandelingen niet goed verdragen worden.

Flecateva tabletten kan worden gebruikt voor behoud van een normaal ritme na conversie met andere middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De klinische beslissing om de flecaïnidebehandeling op te starten moet genomen worden in overleg met een specialist en moet in het ziekenhuis worden opgestart. Bij patiënten met een onderliggende organische hartaandoening en vooral die met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, mag de flecaïnidebehandeling alleen worden opgestart wanneer andere antiaritmica dan klasse 1C (vooral

amiodaron) ondoeltreffend blijken of niet verdragen worden en wanneer de 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:

Supraventriculaire aritmie: De aanbevolen begintosis is 50 mg tweemaal daags en de meeste patiënten zullen controle bereiken met deze dosis. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot een maximum van 300 mg per dag.

Ventriculaire aritmie: De aanbevolen begintosis is 100 mg tweemaal daags. De maximale dagelijkse dosis is 400 mg en dit is normaal voorbehouden voor patiënten met een grote omvang 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 kan mogelijk zijn om de dosering te verlagen tijdens langdurige behandeling.

Pediatrie patiënten:

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

Bejaarde patiënten:

Bij bejaarde patiënten mag de initiële dagelijkse dosering niet hoger zijn dan 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal daags), omdat het kan zijn dat flecaïnideacetaat trager geëlimineerd wordt uit het plasma van bejaarden.

Plasmaconcentraties:

Op basis van suppressie van de premature ventrikelcontractie (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 nadelige voorvallen.

Dosering bij verstoorde nierfunctie:

Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring 35 ml/min/1,73 m² of minder) mag de initiële dosering niet hoger liggen dan 100 mg per dag (of 50 mg tweemaal daags). Bij gebruik bij zulke patiënten is het sterk aanbevolen om de plasmaconcentratie vaak te controleren. Het is raadzaam om de behandeling met Flecateva in het ziekenhuis op te starten.

Dosering bij verstoorde leverfunctie:

Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden en de dosis mag niet hoger liggen dan 100 mg per dag of 50 mg tweemaal daags.

Dosering bij patiënten met een pacemaker:

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

Dosering bij comedatie:

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 100 mg tweemaal daags. 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 plasmaflecaïnideconcentratie). De dosis moet met tussenpozen van 6-8 dagen aangepast worden. Bij zulke patiënten moet een ECG gemaakt worden in week 2 en 3 om de individuele dosering te controleren.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Flecateva 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.

Andere contra-indicaties zijn onder andere een verminderde ventriculaire functie, cardiogene shock, ernstige bradycardie, ernstige hypotensie en gelijktijdig gebruik met disopyramide.

Het is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die reeds lang atriumfibrilleren vertonen en bij wie er geen poging is geweest tot conversie naar sinusritme en bij patiënten met een hemodynamisch ernstige hartklepaandoening.

Bekende Brugada syndroom.

Tenzij eerste hulp voor pacing beschikbaar is, mag Flecateva niet toegediend worden aan patiënten met sinusknooddysfunctie, atriale geleidingsafwijkingen, tweedegraads of erger atrio-ventriculair blok, bundeltakblok of distaal blok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intraveneuze behandeling met flecaïnideacetaat moet in het ziekenhuis worden gestart. Behandeling van patiënten met andere indicaties moet in het ziekenhuis blijven worden gestart.

De behandeling met oraal flecaïnideacetaat dient onder directe supervisie van een specialist of het ziekenhuis gedaan te worden voor patiënten met:

- AV-nodale tachycardie heen en weer; aritmieën geassocieerd met Wolff-Parkinson-White syndroom en vergelijkbare condities met bijbehorende werkingsmechanismen;
- paroxysmale atriale fibrillatie bij patiënten met invaliderende symptomen.

Continue ecg-monitoring wordt aanbevolen bij alle patiënten die bolusinjecties krijgen.

Flecaïnideacetaat, zoals andere antiaritmica, kan pro-aritmische effecten veroorzaken. D.w.z., het kan de verschijning van een meer ernstige vorm van hartritmestoornissen veroorzaken, de frequentie van een bestaande aritmie of de ernst van de symptomen verhogen (zie rubriek 4.8).

Het gebruik van flecaïnideacetaat dient vermeden te worden bij patiënten met een structurele hartziekte of abnormale linker ventrikel functie (zie rubriek 4.8).

Flecaïnideacetaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een acuut boezemfibrilleren na hartchirurgie.

Flecaïnide heeft een selectieve werking die de refractaire periode van de anterograde verhoogt, en in het bijzonder, de retrograde paden. Flecaïnideacetaat verlengt het QT-interval en verbreedt het QRS-complex met 12-20%. Het effect op het JT interval is te verwaarlozen.

Toch zijn er meldingen geweest van verlenging van het JT interval van maximaal 4%. Deze actie is echter minder uitgesproken dan die waargenomen worden met de klasse 1a antiaritmica.

Een Brugada syndroom kan worden ontmaskerd als gevolg van flecaïnideacetaat therapie. In het geval van de ontwikkeling van ECG veranderingen tijdens de behandeling met flecaïnideacetaat dat lijkt op een Brugada syndroom, dan dient te worden overwogen om de behandeling te staken.

Aangezien het kan zijn dat flecaïnideacetaat aanzienlijk trager uit het plasma geëlimineerd wordt bij patiënten met ernstig leverfalen, mag Flecateva niet gebruikt worden bij deze patiënten tenzij de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Opvolging van de plasmaconcentratie is sterk aanbevolen in deze omstandigheden.

Flecaïnideacetaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min/1,73 m²) en therapeutische drug monitoring wordt aanbevolen, omdat een toename van de plasmaspiegels ook het gevolg kan zijn van een verminderde nierfunctie als gevolg van een verminderde klaring van flecaïnide.

De eliminatiesnelheid van flecaïnideacetaat uit het plasma kan verminderd zijn bij ouderen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het maken van aanpassingen van de dosering.

Flecaïnideacetaat wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er onvoldoende bewijs is van het gebruik ervan bij deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Verstoringen van de elektrolytenbalans (bijv. hypo-en hyperkaliëmie) moeten worden gecorrigeerd voor het gebruik van flecaïnideacetaat (zie rubriek 4.5 voor een aantal geneesmiddelen die elektrolytverstoringen veroorzaken).

Ernstige bradycardie of hypotensie dient te worden gecorrigeerd voor het gebruik van flecaïnideacetaat.

Het is bekend dat flecaïnideacetaat de endocardiale pacingdrempels verhoogt - dus de endocardiale pacinggevoeligheid verlaagt. Dit effect is omkeerbaar en uitgesprokener bij de acute pacinggrenswaarde dan de chronische. Flecaïnideacetaat dient daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij alle patiënten met een permanente pacemaker of met tijdelijke pacing elektroden, en mag niet worden toegediend aan patiënten met een bestaand verminderde prikkelbaarheid of niet-programmeerbare pacemaker, behalve als er geschikt pacingapparatuur voorhanden is.

Flecateva moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met sick sinussyndroom.

Over het algemeen volstaat een verdubbeling van ofwel de pulsbreedte ofwel het voltage om de regeling onder controle te krijgen, maar ventriculaire drempelwaarden lager dan 1 volt bij de initiële implantatie in aanwezigheid van flecaïnideacetaat kunnen moeilijk te bereiken zijn.

Het licht negatief inotrope effect van flecaïnideacetaat kan belangrijk worden bij patiënten met predispositie 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.

Flecaïnideacetaat kan het risico op mortaliteit verhogen na een myocardinfarct bij patiënten met asymptomatische ventriculaire aritmie.

In een grootschalig, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten post-myocardinfarct met asymptomatische ventriculaire aritmie werd oraal toegediend flecaïnideacetaat in verband gebracht met een stijging met een factor 2,2 van de incidentie van de mortaliteit of niet-fatale hartstilstand vergeleken met de overeenkomstige placebo. In datzelfde onderzoek werd een nog hogere incidentie van de mortaliteit waargenomen bij patiënten behandeld met flecaïnideacetaat met meer dan één myocardinfarct. Er werd geen vergelijkbaar placebogecontroleerd klinisch onderzoek uitgevoerd om te

bepalen of flecaïnideacetaat gepaard gaat met een hoger risico op mortaliteit in andere patiëntengroepen.

Zuivelproducten (melk, zuigelingenvoeding en mogelijk yoghurt) kunnen de absorptie van flecaïnideacetaat verminderen bij kinderen en zuigelingen. Flecaïnideacetaat is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Toxiciteit van flecaïnideacetaat werd gemeld tijdens behandeling met flecaïnideacetaat bij kinderen die hun inname van melk beperkten en bij zuigelingen die overgeschakeld werden van melkvoeding op dextrosevoeding.

Flecaïnide is een geneesmiddel met een smalle therapeutische index en daarom zijn voorzichtigheid en nauwlettende supervisie vereist wanneer de patiënt op een andere formulering wordt overgeschakeld.

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

Voor verdere waarschuwingen en voorzorgen verwijzen wij u naar rubriek 4.5.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Klasse I antiaritmica: flecaïnideacetaat mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere klasse I antiaritmica. Gelijktijdig gebruik van kinidine kan de flecaïnideklaring vertragen met 23%.

Klasse II antiaritmica: er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van additieve negatieve inotrope effecten van klasse II antiaritmica i.e. bètablokkers en andere hartdepressiva met flecaïnideacetaat.

Klasse III antiaritmica: als flecaïnideacetaat samen met amiodaron wordt toegediend, moet de gebruikelijke flecaïnideacetaatdosering met 50% verlaagd worden en de patiënt moet onder nauwlettend toezicht gehouden worden op bijwerkingen. Opgvolging van de plasmaconcentratie is sterk aanbevolen in deze omstandigheden.

Klasse IV antiaritmica: het gebruik van flecaïnideacetaat met calciumkanaal blokkers, bijv. verapamil dient met voorzichtigheid gedaan te worden.

Levensbedreigende of zelfs dodelijke bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van interacties die de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen (zie rubriek 4.9). Flecaïnide wordt grotendeels gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit iso-enzym remmen (bv. antidepressiva, neuroleptica, propranolol, ritonavir, sommige antihistaminica) of induceren (bv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) kan de plasmaconcentratie van flecaïnide respectievelijk verhogen of verlagen (zie hieronder).

Hypokaliëmie, maar ook hyperkaliëmie of andere storingen in de elektrolytenhuishouding moeten worden gecorrigeerd vóór toediening van flecaïnide. Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van het gelijktijdig gebruik van diuretica, corticosteroïden of laxeermiddelen.

Antivirale middelen: de plasmaconcentraties worden verhoogd door ritonavir en gecombineerde geneesmiddelen met ritonavir (hoger risico op ventriculaire aritmie) (gelijktijdig gebruik moet worden vermeden).

Antimalariamiddelen: kinine verhoogt de plasmaconcentratie van flecaïnide.

Antihistaminica: hoger risico op ventriculaire aritmie met mizolastine en terfenadine (vermijd gelijktijdig gebruik).

Antidepressiva: fluoxetine, paroxetine en andere antidepressiva verhogen de plasmaconcentraties van flecaïnide; hoger risico op aritmie met tricyclische antidepressiva; de fabrikant van reboxetine adviseert voorzichtigheid.

Anti-epileptica: beperkte gegevens bij patiënten die bekende enzym-inductoren krijgen toegediend (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) geven slechts een 30% verhoging van de eliminatiesnelheid van flecaïnide.

Antipsychotica: clozapine - verhoogd risico op hartritmestoornissen.

Antimycotica: terbinafine kan de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen als gevolg van de remming van CYP2D6 activiteit.

Diuretica: klasse effect als gevolg van hypokaliëmie die aanleiding geeft tot cardiotoxiciteit.

H₂ antihistaminica (voor de behandeling van maagzweren): De H₂-antagonist cimetidine remt het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde proefpersonen die cimetidine krijgen toegediend (1 g per dag) voor 1 week, steeg de AUC van flecaïnide met ongeveer 30% en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

Antismoking hulpmiddelen: Gelijktijdige toediening van bupropion (gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnide moet worden gedaan met de nodige voorzichtigheid en moet worden gestart aan de onderkant van de dosisbereik van de comedicatie. Als bupropion wordt toegevoegd aan de behandelingsregime van een patiënt die reeds flecaïnideacetaat krijgt, moet de behoefte van een dosisverlaging van het origineel geneesmiddel in overweging worden genomen.

Hartglycosiden: Flecaïnideacetaat kan de plasmaconcentratie van digoxine verhogen met ongeveer 15%, wat onwaarschijnlijk van klinisch belang is voor patiënten met plasmaspiegels binnen het therapeutisch bereik. Het wordt aanbevolen om het digoxine plasmaniveau in gedigitaliseerde patiënten te bepalen na minstens zes uur na een dosis digoxine, voor of na toediening van flecaïnide.

Anticoagulantia: De behandeling met flecaïnideacetaat is verenigbaar met het gebruik van orale antistollingsmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen bewijs over de veiligheid van dit geneesmiddel in de zwangerschap. Tijdens dierstudies veroorzaakten hoge doses flecaïnideacetaat enkele foetale afwijkingen in 'New-Zealand White' konijnen, maar niet bij 'Dutch Belted' konijnen of ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevindingen voor de mens is nog niet vastgesteld. Gegevens hebben laten zien dat flecaïnideacetaat de placenta passeert naar de foetus bij patiënten die flecaïnideacetaat tijdens de zwangerschap innemen.

Flecaïnide dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de risico's. Indien flecaïnideacetaat wordt gebruikt gedurende de zwangerschap dan zullen de plasmaspiegels van de moeder moeten worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Flecaïnideacetaat wordt in de moedermelk uitgescheiden en verschijnt in concentraties die de concentraties in het bloed van de moeder weerspiegelen. Plasma concentraties verkregen in een zuigeling zijn 5 - 10 keer lager dan therapeutische concentraties van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Hoewel het risico van schadelijke effecten voor de zuigeling zeer klein zijn, moet

flecaïnideacetaat alleen worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding als de voordelen opwegen tegen de risico's.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen werden gemeld. Deze effecten zijn gewoonlijk voorbijgaand. Als deze bijwerkingen optreden, kan het zijn dat de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen en een stevige grip tijdens het werken beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteem en frequentie geklasseerd. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$) en zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: aantal rode bloedcellen is gedaald, witte bloedcellen zijn gedaald en het aantal bloedplaatjes is gedaald. Deze veranderingen zijn meestal mild.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: antinucleaire antilichamen zijn verhoogd met en zonder systemische ontsteking.

Psychische stoornissen:

Zelden: hallucinaties, depressie, verwardheid, angst, geheugenverlies, slapeloosheid, nervositeit.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: draaierigheid, duizeligheid en licht gevoel in het hoofd, die meestal van voorbijgaande aard zijn.

Zelden: Tijdens langdurige behandeling zijn een paar gevallen van perifere neuropathie, paresthesie en ataxie gemeld. Zeldzame gevallen van dyskinesie zijn gemeld, die verbeterde na het staken van de behandeling met flecaïnideacetaat. Hypesthesie, hyperhidrose, syncope, tremor, slaperigheid, hoofdpijn en stuiptrekkingen.

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: visuele beperking, zoals diplopie en wazig zien. Deze zijn meestal van voorbijgaande aard en verdwijnen bij voortzetten of na verminderen van de dosering.

Zeer zelden: hoornvlies afzettingen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: tinnitus, vertigo.

Hartaandoeningen:

Vaak: pro-arritmie (meest waarschijnlijk bij patiënten met structurele hartziekten en/of significant verslechterde linker ventrikels).

Soms: Patiënten met atriale flutter kan een 1:1 AV-geleiding ontwikkelen met een verhoogde hartslag. Deze effecten komen meestal voor na gebruik van de injectie voor acute conversie. Dit effect is meestal van korte duur en neemt snel af na beëindiging van de behandeling.

Niet bekend: atrioventriculair block-de tweede graad en atrioventriculair blok derde graad, hartstilstand, bradycardie, hartfalen / congestief hartfalen, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, hartkloppingen, sinuspauze of -arrest en tachycardie (AT of VT) of ventrikelfibrilleren. Ontmaskering van een reeds bestaande Brugada syndroom. Er kan een dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval optreden (zie rubriek 4.4). Gewijzigde pacingdrempel (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Zelden: blozen

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspnoe.

Zelden: pneumonitis.

Niet bekend: longfibrose, interstitiële longziekte.

Maag-darmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, verminderde eetlust, diarree, dyspepsie en flatulentie.

Zeer zelden: droge mond en smaakstoornissen.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: verhoogde leverenzymen met en zonder geelzucht. Tot nu toe is dit effect altijd reversibel geweest na het stoppen van de behandeling.

Niet bekend: leverfunctiestoornis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: allergische dermatitis, waaronder uitslag, alopecia.

Zelden: ernstige urticaria.

Zeer zelden: lichtgevoelighedsreactie.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer zelden: gewrichtspijn en spierpijn.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, vermoeidheid, koorts, 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Overdosering met flecaïnideacetaat is een potentieel levensbedreigend medisch spoedgeval. Verhoogde gevoeligheid voor drugs en verhoogde plasmaspiegels kunnen het gevolg zijn van geneesmiddeleninteractie (zie rubriek 4.5). Er is geen specifiek antidotum bekend. Er is geen bekende manier om flecaïnideacetaat snel uit het systeem te verwijderen. Noch dialyse, noch hemoperfusie is effectief.

De behandeling dient ondersteunend te zijn en kan niet-geabsorbeerd geneesmiddel uit het maagdarmkanaal verwijderen. Intraveneus natriumbicarbonaat 8,4% vermindert de activiteit van flecaïnide. Verdere maatregelen omvatten inotrope middelen of cardiaal stimulerende middelen zoals dopamine, dobutamine of isoproterenol, alsmede bijstand voor de bloedsomloop (bijvoorbeeld met ballon pompen) en mechanische ventilatie. Het tijdelijk plaatsen van een transveneuze pacemaker zou overwogen moeten worden in het geval van geleidingsblok. Uitgaande van een plasmahalfwaardetijd

van ongeveer 20 uur, zouden deze ondersteunende behandelingen kunnen worden voortgezet gedurende een langere tijd. In theorie bevordert geforceerde diurese met acidificatie van de urine de excretie van het geneesmiddel. Intraveneuze vetemulsie en ECMO kunnen van geval tot geval worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Harttherapie. Antiarritmicum van klasse Ic.

ATC-code: C01BC04

Flecaïnideacetaat is een klasse Ic antiarritmicum met negatief inotrope activiteit. Het bindt aan de natriumkanalen van membranen in spiercellen, wat een sterke vertraging van de hartpulsgeleiding veroorzaakt en suppressie van de spontane premature ventriculaire complexen. In het hart bindt flecaïnideacetaat sterk aan de snelle natriumkanalen en vertraagt zo de depolarisatie- en geleidingssnelheid in de atria, atrio-ventriculaire knoop, ventriculaire en Purkinjevezels. Het sterkste effect wordt waargenomen op de Purkinjevezels. De werking kan op het ecg zichtbaar zijn als een verlenging van het PR-interval en een verbreding van het QRS-complex. Het effect op het JT-interval is niet significant.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt flecaïnideacetaat bijna volledig geabsorbeerd (90%), en de piekplasmaconcentratie wordt bereikt na 3-4 uur. Het bindt weinig in het plasma (40%). Bij patiënten veroorzaakte 200 tot 600 mg flecaïnide per dag plasmaconcentraties binnen het therapeutische bereik van 200-1000 µg/l. De eiwitbinding van flecaïnide bedraagt 32 tot 58%. De orale absorptie lijkt niet beïnvloed te worden door voedsel of antacida.

Bij gezonde proefpersonen bedraagt de plasmahalfwaardetijd van flecaïnideacetaat 12-13 uur na een eenmalige orale dosis. De plasmahalfwaardetijd is verlengd na meervoudige orale doses (16 uur) en bij patiënten met ventriculaire aritmie (20 uur).

Na orale absorptie wordt flecaïnideacetaat gemetaboliseerd door de lever en het ondergaat verregaande biotransformatie. Ongeveer 86% van een dosis wordt in de urine uitgescheiden, 27% als onveranderd flecaïnideacetaat en 59% als metabolieten. De twee voornaamste metabolieten in de urine zijn meta-O-gedealkyleerd flecaïnideacetaat en meta-O-gedealkyleerd lactam van flecaïnideacetaat. (Slechts 5% van een orale dosis wordt uitgescheiden in de feces). Deze metabolieten hebben geen klinisch significante antiarritmische effecten.

De eliminatiesnelheid van flecaïnideacetaat uit het plasma verloopt trager bij nierfalen, leveraandoening en congestief hartfalen. De urine-uitscheiding van flecaïnideacetaat is verminderd bij patiënten met nierfalen en significant bij patiënten met ernstige nierfalen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Flecaïnideacetaat heeft geen enkele beduidende systemische toxiciteit voor het doelorgaan vertoond bij herhaaldelijke toediening aan dieren. Het was niet mutageen noch carcinogeen bij ratten en muizen. Flecaïnideacetaat kan door de placenta dringen en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het bleek foetotoxisch bij hoge doses bij ratten en veroorzaakte foetale afwijkingen bij hoge doses in 'Nieuw-Zeelands White' konijnen maar niet in 'Dutch Belted' konijnen of ratten. De relevantie van deze resultaten voor mensen werd nog niet bepaald.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- HDPE flessen met kindveilige polypropyleendoppen, afgesloten met buffer watten.
- Polypropyleen flessen met polyethyleendoppen (met optioneel polyethyleen “ullage filler”)
- Polyvinyldeenchloride gecoate polyvinylchloride/aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Flecateva 100mg tabletten is beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Blisterverpakkingen: 20, 30, 40, 50, 60 en 100 tabletten.
- Flessen: 20, 30, 40, 50, 60, 100 en 500 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

BE240554 (blisterverpakking)
BE240563 (PP fles)
BE240572 (HDPE fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4/05/2009

Datum van laatste verlenging: 3/06/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 08/2018

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 08/2018