

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tambocor 100 mg tabletten
Tambocor 150 mg/15 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten: flecaïnide-acetaat, 100 mg per tablet.

Oplossing voor injectie: flecaïnide-acetaat, 150 mg per ampul.
Hulpstof met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 1,6 mmol (of 37,6 mg) natrium per ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde, biconvexe, deelbare tabletten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tambocor is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Tabletten:

Preventie van recidiverende aanvallen van gedocumenteerde supraventriculaire tachycardie die een behandeling vereisen, zonder afname van de linker ventriculaire functie.

Preventie van recidiverende aanvallen van idiopathische paroxysmale of persistente voorkamerfibrillatie.

Behandeling en preventie van recidiverende aanvallen van gedocumenteerde, symptomatische en invaliderende ventriculaire ritmestoornissen zonder aangetoonde afname van de linker ventriculaire functie en/of aangetoond coronair lijden. Bij het begin van de behandeling worden lage doseringen en ECG-monitoring aanbevolen.

Oplossing voor injectie:

Snelle controle van de volgende ritmestoornissen:

- Gedocumenteerde supraventriculaire tachycardie wanneer een behandeling noodzakelijk is en zonder dat er een afname is van de linker ventriculaire functie;
- Episodes van recente paroxysmale of persistente voorkamerfibrillatie;
- Recidiverende aanvallen van gedocumenteerde, symptomatische en invaliderende ventriculaire ritmestoornissen zonder aangetoonde wijziging van de linker ventriculaire functie en/of aangetoonde coronaropathie. ECG-controles zijn aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tabletten:

Dosering

Tambocor wordt tweemaal per dag toegediend.

In geval van gedocumenteerde supraventriculaire tachycardie en voorkamerfibrillatie:

De gebruikelijke initiële dosis bedraagt 100 mg per dag.

Eventuele dosisverhogingen kunnen pas na 4 tot 5 dagen worden overwogen.

De gemiddelde dosis bedraagt 200 mg per dag. In de praktijk kan deze wel variëren van 100 tot 300 mg per dag.

De maximale dosis bedraagt 300 mg per dag.

Pediatrische patiënten:

Tambocor wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar omwille van een gebrek aan studies in deze leeftijdsgroep.

In geval van gedocumenteerde ventriculaire tachycardie:

De gebruikelijke dosis bedraagt 200 mg per dag.

Eventuele dosisverhogingen kunnen pas na 4 tot 5 dagen worden overwogen.

De maximale dosis bedraagt 300 mg per dag.

Bij verzwakte patiënten:

Oudere patiënten: de snelheid waarmee flecaïnide uit het plasma wordt geëlimineerd kan lager zijn bij oudere patiënten. Daarmee moet rekening worden gehouden bij het aanpassen van de dosering.

Antecedenten of symptomen die wijzen op de mogelijke ontwikkeling van hartinsufficiëntie.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 35 ml/min/1,73 m²):

De maximale initiële dosis bedraagt 100 mg/24 u; afhankelijk van de toestand van de patiënt kan ze variëren van 50 tot 100 mg/24 u. De dosering kan worden verhoogd of verlaagd in stappen van 50 mg per dag waarbij na iedere dosisbijstelling rekening dient te worden gehouden dat er een minimumtermijn van 4 tot 5 dagen nodig is voor het bereiken van een nieuw evenwicht van de plasmaspiegel. Klinische en ECG-monitoring zijn vereist.

Plasmaspiegels: frequente controles van de plasmaspiegels zijn aanbevolen met het oog op eventueel noodzakelijke dosisaanpassingen. De plasmaspiegels moeten schommelen tussen 200 en 1000 ng/ml maar vanaf 700 ng/ml neemt de kans op het optreden van bijwerkingen toe.

Tambocor mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie behalve als de risico's van de behandeling niet opwegen tegen de voordelen ervan. In dat geval gelden ook de hierboven vermelde waarschuwingen en advies.

Wijze van toediening

De behandeling met Tambocor moet altijd door een cardioloog opgestart en gecontroleerd worden.

Oplossing voor injectie:

Dosering

De injectie wordt altijd in het ziekenhuis toegediend.

- a) Intraveneuze injectie: in spoedgevallen, kan 2 mg/kg flecainide-acetaat (Tambocor) worden toegediend in minstens 10 minuten, of in gespreide dosissen. Desnoods kan de dosis met 5% glucose verdund worden en als een klein infuus toegediend worden. Tijdens de injectie wordt een continue ECG-monitoring aanbevolen. Wanneer de aritmie onder controle is, moet de injectie stopgezet worden. Het wordt aanbevolen Tambocor trager toe te dienen aan patiënten met een continue ventriculaire tachycardie. Dezelfde voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op patiënten met een voorgeschiedenis van hartinsufficiëntie die tijdens de toediening kunnen decompenseren. Bij deze patiënten moet de initiële dosis gespreid over een periode van 30 minuten toegediend worden. Maximale dosis: 150 mg.
- b) Intraveneus infuus: wanneer een langdurige parenterale toediening vereist is, is het aangeraden de behandeling te starten met een trage intraveneuze inspuiting, zoals hoger aangegeven, gevolgd door een intraveneus infuus aan de volgende snelheden:

Eerste uur: 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/uur

Tweede uur en volgende uren: 0,1-0,25 mg/kg lichaamsgewicht/uur.

Het is aangeraden het infuus niet langer dan 24 uur toe te dienen. Bij patiënten die de hoogste dosis toegediend krijgen, moeten de plasmaspiegels bepaald worden. De maximale cumulatieve dosis die gedurende de eerste 24 uur toegediend wordt, mag niet hoger zijn dan 600 mg.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 35 ml/min/1,73 m²) moeten de bovenvermelde aanbevolen doseringen worden gehalveerd.

Er moet zo snel mogelijk worden overgeschakeld op orale toediening, met stopzetting van het infuus en toediening van de eerste vereiste orale dosis. De onderhoudstherapie wordt per os voortgezet conform de richtlijnen voor perorale toediening.

Pediatrische patiënten:

Tambocor wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar omwille van een gebrek aan studies in deze leeftijdsgroep.

Oudere patiënten :

De eliminatie kan verminderd zijn. De dosering dient hieraan aangepast te worden.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 35 ml/min/1,73 m²):

De dosis moet worden verlaagd tot 0,75 mg/kg gedurende het eerste uur en vervolgens tot 0,1 mg/kg per uur.

De overschakeling naar orale toediening moet zo vlug mogelijk gebeuren door het infuus stop te zetten en voort te gaan met een orale onderhoudsdosis zoals aangegeven in de instructies voor de orale toediening.

Wijze van toediening

Tambocor injecteerbare oplossing moet als een bolus of via een intraveneus infuus worden toegediend.

De behandeling met Tambocor moet altijd door een cardioloog opgestart en gecontroleerd worden.

4.3 Contra-indicaties

In de volgende gevallen is het gebruik van Tambocor tegenaangewezen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- myocardinfarct (acuut of oud) behalve in het geval van levensbedreigende ventriculaire tachycardie;
- patiënten met ernstige linker ventriculaire hypertrofie (> 1,4 cm), coronair lijden, hartinsufficiëntie of andere ernstige hartaandoeningen;
- cardiogene shock;
- totaal linker bundeltakblok, bifasciculair blok, atrioventriculair blok (2de en 3de graad), distaal blok, sinusknoopdisfunctie, tenzij geschikte elektrische stimulatie beschikbaar is;
- in combinatie met sultopride (cf. punt 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie);
- bij patiënten met een al lang bestaande atriumfibrillatie bij wie geen poging werd gedaan om het sinusritme te herstellen;
- significante hartklepaandoening;
- bekend Brugada syndroom.

Het gebruik van Tambocor wordt meestal afgeraden:

- samen met klasse I anti-aritmica en bètablokkers aangewezen bij de behandeling van hartinsufficiëntie (carvedilol, bisoprolol, metoprolol) (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie);
- in geval van zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Kleine therapeutische index

Aangezien flecaïnide een geneesmiddel met een kleine therapeutische index is, is voorzichtigheid geboden en een voortdurende monitoring vereist als men de patiënt op een ander geneesmiddel met dezelfde werkzame stof wil laten overschakelen.

Behandeling met Tambocor moet altijd door een cardioloog opgestart en gecontroleerd worden.

Er is aangetoond dat flecaïnide het risico op mortaliteit verhoogt bij postmyocardinfarctpatiënten met asymptomatische supraventriculaire aritmie.

Flecaïnide werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde studie (CAST-studie) bij patiënten met niet-levensbedreigende asymptomatische ventriculaire ritmestoornissen na een myocardinfarct dat minstens 6 dagen oud was en recenter was dan 2 jaar. Bij de groep die flecaïnide kreeg, waren de mortaliteit en het aantal gevallen van hartstilstanden hoger dan bij de groep die een placebo kreeg.

Zoals voor de andere klasse I anti-aritmica, bestaan er geen placebogecontroleerde studies die het positief effect van flecaïnide in termen van overleving of plotse dood aantonen.

Bijzondere voorzorgen

Pro-aritmische effecten

Zoals andere anti-aritmica kan flecaïnide-acetaat meer ernstige vormen van ritmestoornissen veroorzaken, de frequentie van eerder gediagnosticeerde ritmestoornissen verhogen of de symptomen verergeren (zie rubriek 4.8). Een spontane variatie van de ritmestoornis van de patiënt is echter soms moeilijk te onderscheiden van een verergering te wijten aan de inname van het geneesmiddel.

Bij een toename van de frequentie van de ventriculaire of polymorfe extrasystolen moet de behandeling worden stopgezet.

Het defibrilleren was bij sommige patiënten moeilijk. In de meeste gevallen was bij de patiënten een reeds bestaande hartaandoening met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoening of hartfalen aanwezig.

Antecedenten van hartinsufficiëntie

Tambocor heeft een negatief inotroop effect en mag daarom bij patiënten met antecedenten of symptomen die de ontwikkeling van hartinsufficiëntie doen vermoeden, slechts worden voorgeschreven onder strikte monitoring van de hartfunctie.

Veranderingen in het ECG

Tambocor moet met omzichtigheid worden toegediend aan patiënten met reeds bestaande geleidingsstoornissen.

In geval van een atrioventriculair blok, een permanent totaal bundeltakblok, of een sinoauriculair blok moet de behandeling worden stopgezet.

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

Bij een verbreding van het QRS-complex met meer dan 25% in vergelijking met de basiswaarden, moet de dosis worden verlaagd.

In geval van een aanpassing van de dosering van Tambocor of van aansluitende behandelingen die de hartgeleiding zouden kunnen beïnvloeden, moeten de patiënten, meer bepaald diegenen met geleidingsstoornissen, onder strikte ECG-monitoring worden geplaatst.

Een bestaand Brugada-syndroom kan gededeskeerd worden als gevolg van de behandeling met flecaïnide. Indien er veranderingen op het ECG ontstaan die op het Brugada-syndroom kunnen wijzen, moet overwogen worden de therapie te staken.

Verstoringen van de elektrolytenbalans

Hypokaliëmie, hyperkaliëmie of hypomagnesiëmie, kunnen de pro-aritmische effecten van de klasse I anti-aritmica in de hand werken en moeten worden gecorrigeerd vóór de toediening van flecaïnide. Bij patiënten die worden behandeld met diuretica, corticosteroïden of een chronische laxatieve therapie, kan hypokaliëmie optreden.

Gebruik bij atriale flutter

Aangezien flecaïnide aanleiding kan geven tot een 1/1 flutter is het aangewezen het geneesmiddel te combineren met een AV-vertrager.

Bradycardie et hypotensie

Ernstige bradycardie en uitgesproken hypotensie moeten vóór de toediening van flecaïnide gecorrigeerd worden.

Nierinsufficiëntie, oudere patiënten, leverinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie en/of bij oudere patiënten kan de eliminatie van flecaïnide vertraagd zijn. Daarmee moet rekening worden gehouden bij het aanpassen van de dosering omdat het zorgt voor een risico op accumulatie van het geneesmiddel in het plasma en de weefsels, wat bijwerkingen kan veroorzaken.

Omwille van dit risico, is in geval van nierinsufficiëntie, een bijstelling van de dosis gerechtvaardigd (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flecaïnide bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 35 ml/min./1,73 m²) en het wordt aanbevolen om het therapeutische effect van het geneesmiddel te volgen, want een stijging van de plasmaconcentraties kan ook te wijten zijn aan een nierinsufficiëntie met als gevolg daarvan een daling van de flecaïnideklaring.

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

Flecaïnide is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens het gebrek aan gegevens over het gebruik ervan in die leeftijdsgroep.

Elektrolytenstoornissen (zoals hypokaliëmie en hyperkaliëmie) moeten worden gecorrigeerd voor flecaïnide wordt gebruikt (zie rubriek 4.5 over bepaalde geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen veroorzaken).

Ernstige bradycardie of ernstige hypotensie moeten worden gecorrigeerd voor flecaïnide wordt gebruikt.

Bij bepaalde patiënten is defibrillatie moeilijk gebleken. In de meeste gevallen hadden die patiënten een bestaande hartziekte met hypertrofie van het hart, een antecedent van myocardinfarct, atherosclerotische hartziekte of hartfalen.

Pacemakers en andere endocardiale stimulatoren

Flecaïnide verhoogt de drempel voor endocardiale stimulatie d.w.z. de endocardiale pacinggevoeligheid vermindert. Dit effect is reversibel en is meer uitgesproken op de acute dan op de chronische ritmestimulati drempel. Tambocor moet dus met omzichtigheid worden toegediend aan alle patiënten met een permanente pacemaker of tijdelijke pacingelektroden en mag niet worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van ritmestimulatiestoornissen. Over het algemeen is een verdubbeling van hetzij de pulsbreedte, hetzij de stroom voldoende om de regeling onder controle te krijgen. Toch kan het moeilijk zijn om de ventriculaire drempels onder 1 Volt te houden bij de inplanting van een pacemaker in aanwezigheid van flecaïnide.

Interactie met zuivelproducten

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

Aanwezigheid van natrium in Tambocor tabletten en oplossing voor injectie

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

Oplossing voor injectie: Dit middel bevat 37,6 mg natrium per ampul, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Raadpleeg rubriek 4.5 voor de andere waarschuwingen en voorzorgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet toegestane combinatie

+ Sultopride:

Verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen, meer bepaald torsades de pointe.

Af te raden combinaties

+ Klasse I antiaritmica:

Flecaïnide mag niet worden toegediend samen met andere klasse I anti-aritmica, omwille van een verhoogde kans op cardiale bijwerkingen.

+ Bètablokkers aangewezen bij de behandeling van hartinsufficiëntie (carvedilol, bisoprolol, metoprolol):

Wegens het negatief inotroop effect met kans op hartdecompensatie (synergische effecten).

Combinaties met bijzondere voorzorgen voor gebruik

Interacties die de metabolisatiesnelheid en/of de plasmaspiegels kunnen wijzigen:

Als gevolg van interacties die de plasmaconcentratie doen stijgen, kunnen levensbedreigende of zelfs dodelijke bijwerkingen optreden (zie rubriek 4.9).

Omzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening van Tambocor met krachtige CYP2D6-remmers:

+ Antidepressiva:

Paroxetine, fluoxetine, sertraline: hoger risico op aritmie met tricyclische antidepressiva.

+ Antimycotica:

Terbinafine kan de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen doordat het de activiteit van CYP2D6 remt.

+ Antimalariamiddelen:

Kinine kan de plasmaconcentraties van flecaïnide verhogen.

+ Antihistaminica:

Omdat mogelijke interacties de flecaïnide concentratie kunnen doen stijgen (vermijd gelijktijdig gebruik).

+ Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van bupropion (antirookmiddel gemetaboliseerd door CYP2D6) met flecaïnide. Bupropion moet in een zo laag mogelijke dosis genomen worden en een dosisverlaging van flecaïnide moet overwogen worden.

+ Anti-epileptica:

Beperkte gegevens over patiënten die enzyminductoren (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) innemen, wijzen erop dat de eliminatiesnelheid van flecaïnide in deze gevallen met 30% toeneemt. Cimetidine remt het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde proefpersonen die 1 g per dag toegediend kregen, neemt de AUC van flecaïnide met ongeveer 30 % toe en de halfwaardetijd met ongeveer 10 %.

De juiste dosering zal worden bepaald op basis van de plasmaspiegels.

+ Antivirale middelen:

Gelijktijdige toediening van de specifieke remmer van de specifieke serotoninereceptoren ritonavir met flecaïnide doet de plasmaspiegels van flecaïnide stijgen.

+ H2-antihistaminica (voor de behandeling van maagzweren):

Cimetidine, een H2-receptorantagonist, remt het metabolisme van flecaïnide. Bij gezonde personen die gedurende een week cimetidine (1 g per dag) kregen, nam de AUC van flecaïnide met ongeveer 30% toe en de halfwaardetijd met ongeveer 10%.

Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie die gelijktijdig worden behandeld met cimetidine is een verlaging van de dosis Tambocor aanbevolen.

+ Cholinesteraseremmers :

Donepezil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, neostigmine en galantamine :
Er bestaat een risico op excessieve bradycardie (versterking van bradycardiserende effecten) zodat een regelmatige klinische monitoring noodzakelijk is.

+ Bij combinatie met geneesmiddelen met negatieve inotrope, bradycardiserende eigenschappen en/of geneesmiddelen die de atrioventriculaire of intraventriculaire geleiding vertragen (bètablokkers, amiodaron, digitalisderivaten, verapamil, diltiazem, mefloquine, guanfacine en clonidine), is een strikte klinische en ECG-monitoring vereist, vooral bij oudere patiënten en bij het begin van de behandeling.

+ Hartglycosiden:

Flecaïnide kan de plasmaconcentratie van digoxine doen toenemen met 15%. Het is aan te bevelen het digoxinegehalte in het bloed van gedigitaliseerde patiënten te meten vóór de toediening van de eerste dosis flecaïnide; de daarop volgende digoxinebepalingen moeten worden uitgevoerd minstens 6 uur na de laatste inname van digoxine.

+ Andere klassen anti-aritmica:

De combinatie met andere anti-aritmica die tot een andere klasse behoren, kan een positief effect hebben maar is niet zonder risico; bijgevolg is in dit geval een strikte klinische en ECG-monitoring vereist. Wanneer amiodaron wordt toegevoegd aan een behandeling met Tambocor, kan de plasmaconcentratie van flecaïnide tweemaal of meer toenemen. Daarom is het aanbevolen de bijwerkingen en plasmaspiegels van flecaïnide regelmatig te evalueren en de dosis Tambocor met 50% te verlagen.

+ Geneesmiddelen die torsades de pointe kunnen veroorzaken:

- klasse III anti-aritmica (amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, ...);

- sommige neuroleptica (thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulphiride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol, ...);
- andere (bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, terfenadine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacin, ...):
Er bestaat een verhoogd risico van ventriculaire ritmestoornissen, meer bepaald torsades de pointe.

+ Hypokaliëmie/Hyperkaliëmie:

Hypokaliëmie, hyperkaliëmie of andere stoornissen van de elektrolytenbalans dienen vóór de toediening van flecaïnide gecorrigeerd te worden om torsades de pointe te voorkomen. Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die diuretica, corticosteroïden en laxeremiddelen gebruiken.

+ Geneesmiddelen die hartritmestoornissen kunnen veroorzaken:
Clozapine (antipsychoticum).

Toegestane combinaties

Flecaïnide kan worden gecombineerd met heparine en orale anticoagulantia.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende bewijs over de veiligheid van flecaïnide bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3), maar de relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet vastgesteld.

Gegevens hebben aangetoond dat flecaïnide via de placenta in de foetus terechtkomt bij patiënten die tijdens de zwangerschap flecaïnide gebruiken. Het gebruik van Tambocor wordt bijgevolg niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Tambocor mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding

Flecaïnide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij zuigelingen zijn de plasmaconcentraties 5-10 maal lager dan de therapeutische plasmaspiegels van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Hoewel het risico van bijwerkingen voor de zuigeling heel laag is, mag Tambocor alleen gebruikt worden tijdens de borstvoedingsperiode als de voordelen opwegen tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van flecaïnide op de vruchtbaarheid. Er werden geen bijwerkingen waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3).

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

Als de dosering niet precies aangepast is, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aangetast worden door bijwerkingen zoals draaierigheid, convulsies en visusstoornissen.

4.8 Bijwerkingen

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$), $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: vermindering van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes

Immunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: verhoging van de antinucleaire antilichamen met en zonder systemische ontsteking

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: draaierigheid, meestal van voorbijgaande aard

Zelden: paresthesie, ataxie, hypo-esthesie, hyperhidrosis, flauwvallen, gevoel van instabiliteit, tremor, blozen, slaperigheid, hoofdpijn, perifere neuropathie, epilepsieaanval, dyskinesie.

Oogaandoeningen

Zeer vaak: visuele stoornissen zoals diplopie en wazig zien

Zeer zelden: afzettingen in de cornea

Evenwichts- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen)

Vaak: pro-aritmische effecten. Net als alle andere anti-arrytmica klasse I, kan flecaïnide reeds bestaande ritmestoornissen verergeren of een nieuwe aritmie veroorzaken. Deze pro-aritmische effecten kunnen variëren van een toename van de frequentie van de ventriculaire extrasystolen tot het ontstaan van meer ernstige vormen van ventriculaire tachycardie. De frequentie van deze effecten blijkt in verband te staan met de dosering en de onderliggende hartaandoening. Bij sommige patiënten werden er moeilijkheden ondervonden bij het defibrilleren. De meeste van deze gerapporteerde gevallen hadden een voorgeschiedenis van myocardhypertrofie, myocardinfarct, coronair lijden of hartinsufficiëntie.

Soms: bij patiënten met een atriale flutter kan het gebruik van flecaïnide-acetaat na een initiële vertraging van de atriale flutter, aanleiding geven tot een 1:1 AV-geleiding, wat leidt tot een verhoging van het ventriculaire ritme. Dit fenomeen doet zich voornamelijk voor na gebruik van de injecteerbare vorm voor de acute reconversie. Dit effect is meestal van korte duur en verdwijnt snel na stopzetting van de behandeling.

Niet bekend:

- toename van het PR- en QRS interval kan optreden (zie rubriek 4.4);

- verhoogde stimulatierempel bij het gebruik van een pacemaker (zie rubriek 4.4);
- tweede- of derdegraads AV-blok. Bij het optreden van een atrioventriculair blok, een permanent totaal bundeltakblok, of een sino-atriaal blok moet de behandeling worden stopgezet. Een vertraging van de hartgeleiding, meer bepaald bij oudere patiënten, houdt meestal verband met reeds bestaande hartgeleidingsstoornissen;
- flecaïnide-acetaat heeft een negatief inotropisch effect, dat bij patiënten met een verstoorde linker ventriculaire functie, aanleiding kan geven tot opstoten van ernstige hartinsufficiëntie, en cardiogene shock;
- hartstilstand, sinusarrest;
- bradycardie bij patiënten met een sick sinus syndroom;
- pijn in de borst;
- hypotensie;
- hartinfarct;
- ventriculaire fibrillatie;
- een latent Brugada syndroom kan zich manifesteren bij de behandeling met flecaïnide.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu.

Zelden: pneumonitis.

Niet bekend: longfibrose, interstitiële longaandoening.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Lever en galaandoeningen

Zelden: Er werden enkele gevallen van geelzucht gemeld en van verhoogde leverenzymconcentraties (SGOT, SGPT), die in verband zouden kunnen worden gebracht met de flecaïnide-acetaatbehandeling. De veranderingen waren altijd reversibel.

Niet bekend: leverfunctiestoornissen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: allergische dermatitis, uitslag, alopecie.

Zelden: ernstige netelroos.

Zeer zelden: fotosensibiliteit.

Skeletspierweefsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: gewrichts- en spierpijn.

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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering met Tambocor is een potentieel levensbedreigend medisch noodgeval en vereist een voortdurende monitoring in het ziekenhuis. Verhoogde plasmaconcentraties die boven de therapeutische concentraties liggen, kunnen ook het gevolg zijn van geneesmiddeleninteracties (zie rubriek 4.5).

De belangrijkste tekenen die zich voordoen bij een overdosering, zijn veranderingen in het electrocardiogram, meer bepaald een verbreding van het QRS-complex (>25%) en het optreden van een cardiogene shock. De behandeling is voornamelijk symptomatisch.

Overdosering kan gepaard gaan met neurosensorische, neuropsychische en cardiale symptomen.

Er moet een symptomatische behandeling worden gegeven, die er onder meer in kan bestaan dat het niet-geabsorbeerde geneesmiddel uit het spijsverteringskanaal wordt verwijderd. Intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat 8,4% vermindert de werking van flecaïnide.

Er bestaat geen specifiek antidotum. Er bestaat geen enkele methode om flecaïnide sneller te elimineren, hoewel geforceerde diurese met verzuring van de urine wel resultaat zou kunnen opleveren. Dialyse of hemoperfusie hebben geen effect en inspuitingen van anticholinergica worden niet aanbevolen. Toediening van een inotrop product, zoals dopamine, dobutamine, isoproterenol, intraveneus calcium, stimulatie van de bloedsomloop (intra-aortale ballonpomp) kan aangeraden worden. Mechanische stimulatie van de ademhaling is geïndiceerd wanneer de ventriculaire functie afneemt. Bij ernstige geleidingsstoornissen is de tijdelijke implantatie van een intraveneuze pacemaker geïndiceerd. Gezien de plasmahalfwaardetijd van flecaïnide ongeveer 20 uur is, kan het nodig zijn om deze ondersteunende maatregelen gedurende langere tijd voort te zetten.

Afhankelijk van het geval kan worden gedacht aan een intraveneuze toediening van een lipidenemulsie en een extracorporele oxygenatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-aritmicum, klasse IC
ATC-code: C01BC04

De anti-aritmische eigenschappen van flecaïnide zijn vergelijkbaar met die van de klasse I anti-aritmica (volgens de classificatie van Vaughan-Williams), subklasse IC.

Flecaïnide heeft een negatief inotropisch effect.

Bij de mens:

- verlengt flecaïnide de intra-atriale, de nodale en intra-ventriculaire geleidingstijd;
- verlengt flecaïnide licht de effectieve atriale en ventriculaire refractaire periodes;
- verlengt flecaïnide de effectieve refractaire periode van de atrioventriculaire knoop;
- verlengt flecaïnide de refractaire periode van de anterograde en vooral van de retrograde aberrante geleidingswegen;
- veroorzaakt flecaïnide geen noemenswaardige veranderingen in de hartfrequentie, behalve bij patiënten met een sinusale disfunctie.

De verlenging van de duur van het QRS-complex kan als een parameter voor het antiaritmisch effect worden beschouwd. De verlenging van het QRS-complex is meestal ook bepalend voor de verlenging van het QTc-interval: met als gevolg dat het JT-interval slechts weinig verandert. Toch zijn gevallen bekend waar het JT-interval tot 4% toenam. Deze verlenging is echter minder groot dan bij de anti-aritmica van de klasse Ia. Er is een lineair verband tussen de plasmaconcentraties van flecaïnide en de verbreding van het QRS-complex.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Het flecaïnide uit de Tambocor-tabletten wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd in de weefsels.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedraagt 8,3 l/kg. De eiwitbinding is laag (ongeveer 40 %).

Biotransformatie en eliminatie

Er is vrijwel geen "first pass" metabolisme. Langdurige toediening bracht geen enzymatische inductie aan het licht. Bij de patiënten heeft flecaïnide een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 20 uur (12–27 uur).

Het product wordt gemetaboliseerd in de lever en hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden als ongewijzigd flecaïnide en metabolieten. Gemiddeld 30% van een orale dosis wordt uitgescheiden als ongewijzigd flecaïnide, de rest bestaat hoofdzakelijk uit 2 metabolieten: een meta-o-gedealkyleerd derivaat en een lactam derivaat, plus twee of drie metabolieten in kleinere hoeveelheden. Geen enkele van deze metabolieten heeft noemenswaardige anti-aritmische eigenschappen. Flecaïnide wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en bijgevolg moet er rekening worden gehouden met mogelijke interacties wanneer Tambocor samen met CYP2D6-remmers wordt toegediend.

Bij plasmaconcentraties tussen 200-1000 ng/ml kunnen de ritmestoornissen meestal goed onder controle worden gehouden. De kans op bijwerkingen neemt toe bij plasmaconcentraties hoger dan 700 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij witte Nieuw-Zeeland-konijnen veroorzaakten hoge doses van flecaïnide foetale afwijkingen en embryotoxiciteit, maar die effecten werden niet waargenomen bij Dutch-

Belted-konijnen, muizen of ratten. De dracht werd verlengd bij ratten bij een dosering van 50 mg/kg. Er was geen effect op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten: maiszetmeel, natriumcroscarmellose, microcristallijne cellulose, gehydrogeneerde vegetale olieën, magnesiumstearaat.

Oplossing voor injectie: natriumacetaat, ijsazijn, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tambocor oplossing voor injectie wordt bij voorkeur verdund of geïnjecteerd in steriele oplossingen van glucose 5%. Om de vorming van neerslag te voorkomen, moet het product in min. 500 ml worden verdund, wanneer oplossingen worden gebruikt die chloorionen bevatten zoals natriumchloride en Ringerlactaatoplossing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tambocor tabletten: Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

Tambocor oplossing voor injectie: bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C) en beschermd tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tambocor 100 mg tabletten: blisterverpakking.

Verpakking van 40, 60 of 100 tabletten.

Tambocor 150 mg / 15 ml oplossing voor injectie: verpakking van 5 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatris Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Tambocor 100 mg tabletten: BE126061

Tambocor 150 mg/15 ml oplossing voor injectie: BE126077

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 1984
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring: 04/2023