

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flecainide Orion 100 mg kovat depotkapselit
Flecainide Orion 200 mg kovat depotkapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flecainide Orion 100 mg depotkapselit:
Yksi depotkapseli sisältää 100 mg flekainidiasetaattia.

Flecainide Orion 200 mg depotkapselit:
Yksi depotkapseli sisältää 200 mg flekainidiasetaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

100 mg:n depotkapselit: Kova gelatiinikapseli (koko 3), jossa on harmaa alaosa ja valkoinen yläosa. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia pyöreitä mikrotabletteja.

200 mg:n depotkapselit: Kova gelatiinikapseli (koko 1), jossa on harmaa alaosa ja vaaleanpunainen yläosa. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia pyöreitä mikrotabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flecainide Orion on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

- sinusrytmin ylläpitäminen symptomaattisen kohtauksittaisen eteisvärinän rytminsiirron jälkeen
- AV-junktionaalinen takykardia, Wolff-Parkinson-Whiten syndrooma ja muut sairaudet, joihin liittyy ylimääräinen johtorata ja antero- ja retrogradinen johtuminen
- henkeä uhkaava kammiotakykardia.

Käyttösuositus: Suositellaan käytettäväksi sisätautien tai kardiologinen erikoislääkärin määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

On suositeltavaa, että hoito aloitetaan sairaalassa EKG-seurannassa ja olosuhteissa, joissa sydäntä voidaan tahdistaa sähköisesti.

Annostus

Depotkapselit otetaan kerran vuorokaudessa.

Supraventrikulaarinen takykardia:

Suosittelun aloitusannos on 100 mg vuorokaudessa. Annoksen nostamista on harkittava vasta 4-5 vuorokauden hoitojakson jälkeen.

Optimaalinen annos on 200 mg vuorokaudessa. Enimmäisannos on 300 mg vuorokaudessa.

Kammiotakykardia:

Tavallinen annos on 200 mg vuorokaudessa. Annoksen nostamista on harkittava vasta 4-5 vuorokauden hoitojakson jälkeen. Enimmäisannos on 300 mg vuorokaudessa.

Suurikokoisille potilaille tai tapauksissa, joissa rytmihäiriö on saatava nopeasti hallintaan, aloitusannosta voi suurentaa enintään annokseen 400 mg vuorokaudessa. Yli 400 mg:n vuorokausiannoksia ei pidä ylittää. Annosta suositellaan pienennettäväksi 3–5 vuorokauden kuluttua vähitellen alimmalle, kohtaukset kurissa pitävälle tasolle. Pitkäaikaishoidossa voi olla mahdollista pienentää annosta vielä tästäkin tehon kärsimättä.

Pediatriset potilaat

Flecainide Orion ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen vaikutuksia tämän ikäryhmän potilaisiin ei tunneta.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannos ei saa olla yli 100 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tai pienentää asteittain, mutta on otettava huomioon, että plasman flekainidipitoisuuden vakiintumiseksi jokaisen annosmuutoksen jälkeen tarvitaan vähintään 4–5 vuorokauden hoitojakso. Potilaiden tilaa on seurattava kliinisesti arvioiden ja EKG-määrityksin.

Maksan vajaatoiminta

Koska flekainidi metaboloituu voimakkaasti (pääasiassa maksassa), vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa Flecainide Orion depotkapseleita, ellei saavutettu hyöty ole selvästi riskiä merkittävämpi. Flekainidipitoisuuden seuranta suositellaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (kreatiniinipuhdistuma 20 ml/min/m² tai pienempi): Aloitusannos ei saa olla yli 100 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tai pienentää asteittain. Potilaiden tilaa on seurattava kliinisesti ja EKG-määrityksin.

Joillakin vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla hyvin hidaskäyttö ja pitkä, jopa viiden päivän puoliintumisaika plasmassa. Siksi annosta ei pidä muuttaa useammin kuin kerran viikossa, ja plasman flekainidipitoisuus on määritettävä ennen annoksen muuttamista sekä viikon välein, kunnes se vakiintuu.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys flekainidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- kardiogeeninen shokki
- Brugada-oireyhtymä (kammiovärinä ja äkkikuolemalle altistava geenivirhe)
- sydämen vajaatoiminta
- potilaat, joilla on sydäninfarktin jälkeisiä oireettomia, kammioperäisiä, ektooppisia lisälyöntejä tai oireettomia lyhytkestoista kammiotakykardioita
- pitkäkestoinen eteisvärinä, jota ei ole yritetty kääntää sinusrytmiin, sekä potilaat, joilla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika
- jollei ole mahdollista tahdistaa sydäntä sähköisesti, Flecainide Orionia ei pidä antaa potilaille, joilla on sinussolmukkeeseen toimintahäiriö, eteisjohtumisen häiriöitä, II tai III asteen eteiskammiokatkos, haarakatkos tai distaalimpi haarakatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flecainide Orion -hoito on aloitettava sairaalassa tai erikoislääkärin valvonnassa seuraavissa tapauksissa:

- AV-junktionaalinen takykardia, Wolff-Parkinson-Whiten syndrooma ja muut sairaudet, joihin liittyy ylimääräinen johtorata ja antero- ja retrogradinen johtuminen
- kohtauksittainen eteisvärinä, josta aiheutuu vaikeita oireita.

Potilaiden hoito muissa käyttöaiheissa on aloitettava sairaalassa.

Flekainidin on osoitettu lisäävän kuolleisuuden riskiä sydäninfarktin saaneille potilaille, joilla on oireettomia kammioarytmioita.

Kuten muutkin rytmihäiriölääkkeet, voi myös Flecainide Orion aiheuttaa uusia, vakavampia rytmihäiriöitä, lisätä niiden määrää tai pahentaa oireita (ks. kohta 4.8).

Flecainide Orionin antamista on vältettävä sellaisille potilaille, joilla on rakenteellinen sydänsairaus tai poikkeava vasemman kammion toiminta (ks. kohta 4.8).

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Flecainide Orionia potilaille, joille sydänleikkauksen jälkeen kehittyä akuutti eteisvärinä.

Flekainidi pidentää QT-aikaa ja leventää QRS-kompleksia 12–20 %. Vaikutus JT-intervalliin on merkityksetön.

Flecainide Orion -hoito voi tuoda esiin Brugadan oireyhtymän. Jos Flecainide Orion -hoidon aikana ilmenee sellaisia muutoksia EKG:ssä, jotka viittaavat Brugadan oireyhtymään, on harkittava Flecainide Orion -hoidon lopettamista.

Flekainidin eliminaatio voi olla huomattavan hidasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi heille ei pidä antaa Flecainide Orionia, ellei saavutettu hyöty ole selvästi riskiä merkittävämpi. Flekainidipitoisuuden seuranta suositellaan.

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Flecainide Orionia potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 35 ml/min/1,73m²). Flekainidipitoisuuden seuranta suositellaan.

Flekainidin eliminaatio saattaa hidastua iäkkäillä. Tämä on otettava huomioon annosta sovitettaessa.

Flecainide Orionia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tarpeeksi tietoa.

Elektrolyyttihäiriöt (esim. hypo- tai hyperkalemia) on korjattava ennen Flecainide Orion -hoidon aloittamista. (Ks. kohdasta 4.5 lääkkeitä, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä.)

Vaikea bradykardia tai hypotensio on korjattava ennen Flecainide Orion -hoidon aloittamista.

Flekainidi kohottaa endokardiaalista depolarisaatiokynnystä, eli vähentää endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevä ja sitä on havaittu enemmän akuutissa kuin jatkuvassa tahdistuksessa. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa Flecainide Orionia potilaille, joilla on pysyvä tai väliaikainen sydämentahdistin. Flecainide Orionia ei pidä antaa potilaille, joilla on korkea kynnysarvo tai tahdistin, jota ei voi uudelleen ohjelmoida, jollei muuta tahdistusmahdollisuutta ole saatavilla.

Yksittäisten potilaiden defibrillaatioissa on ollut vaikeuksia. Useimpiin tapauksiin liittyi todettu sydänsairaus ja sydämen laajentuma, aiempi sydäninfarkti, valtimonkovettumistauti ja sydämen vajaatoiminta.

Maitotuotteet (maito, äidinmaidonkorvike ja mahdollisesti jogurtti) voivat vähentää flekainidin imeytymistä lapsilla ja imeväisillä. Flekainidia ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille. Kuitenkin flekainidin toksisuudesta on raportoitu lapsilla, jotka flekainidihoidon aikana vähensivät maidon käyttöä, ja imeväisillä, jotka siirtyivät maitotuotteesta dekstroosiruokintaan.

Koska flekainidilla on kapea terapeuttinen indeksi, vaaditaan varovaisuutta ja tarkkaa seurantaa, kun potilas siirtyy toiseen valmistemuotoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

I-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: Flecainide Orionia ei saa käyttää yhtä aikaa muiden I-ryhmän rytmihäiriölääkkeiden kanssa.

II-ryhmän rytmihäiriölääkkeiden eli beetasalpaajien käyttö yhtä aikaa Flecainide Orionin kanssa voi lisätä negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: jos Flecainide Orionia annetaan amiodaronihoidon aikana, Flecainide Orionin annos on puolitettava ja potilasta on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta. Flekainidipitoisuutta on seurattava.

IV-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: Flecainide Orionin käyttöä yhtä aikaa kalsiumkanavansalpaajien (kuten verapamiilin) kanssa on harkittava tarkkaan.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat flekainidipitoisuuden kohoamiseen plasmassa, voivat johtaa henkeä uhkaaviin haittavaikutuksiin (ks. kohta 4.9 Yliannostus). Flekainidi metaboloituu pääosin CYP2D6 -isoentsyymin katalysoimana. Yhtäaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät tai indusoivat tämän entsyymin toimintaa, vaikuttavat flekainidin pitoisuuteen plasmassa.

Munuaisten vajaatoiminnasta johtuva flekainidin heikentynyt puhdistuma voi myös johtaa kohonneeseen flekainidipitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Hypo- ja hyperkalemia, sekä muut elektrolyyttihäiriöt on korjattava ennen Flecainide Orion -hoidon aloittamista. Diureettien, kortikosteroidien tai laksatiivien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypokalemiaa.

Antihistamiinit: lisääntynyt kammioperäisten rytmihäiriöiden riski mitsolastiinin ja terfenadiinin kanssa käytettyinä (samanaikaista käyttöä on vältettävä).

Viruslääkkeet: ritonaviiri, lopinaviiri ja indinaviiri kohottavat flekainidin pitoisuutta plasmassa, mikä lisää kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Masennuslääkkeet: fluoksetiini ja muut antidepressantit kohottavat flekainidin pitoisuutta plasmassa. Rytmihäiriöiden riski lisääntyy, jos Flecainide Orionia käytetään yhtä aikaa trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

Epilepsialääkkeet: niukat tiedot entsyymi-induktiota aiheuttavista lääkkeistä (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) saaneista potilaista osoittavat flekainidin eliminaationopeuden kasvaneen vain 30 %.

Psykoosilääkkeet: klotsapiini lisää rytmihäiriöiden riskiä.

Malarialääkkeet: kiniini kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa.

Sienilääkkeet: Terbinafiini estää CYP2D6 -isoentsyymien toimintaa ja voi kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa.

Diureetit: luokkavaikutus johtuen hypokalemiasta, joka voi lisätä kardiotoksisuutta.

Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet: H₂-antagonisti simetidiini estää flekainidin metaboliaa. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat simetidiiniä (1 g/vrk) yhden viikon ajan, flekainidin hyötyosuus (AUC) nousi noin 30 % ja puoliintumisaika pidentyi noin 10 %.

Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet: bupropionin (metaboloituu CYP2D6 isoentsyymien avulla) samanaikaisessa käytössä Flecainide Orionin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Jos bupropioni lisätään potilaan lääkehoitoon silloin, kun hän jo saa Flecainide Orionia, Flecainide Orion -annoksen pienentämistä on harkittava.

Sydänglykosidit: flekainidi voi nostaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa noin 15 %, millä ei luultavasti ole kliinistä merkitystä potilailla, joiden digoksiinipitoisuus on terapeuttisella tasolla.

On suositeltavaa määrittää plasman digoksiinipitoisuus aikaisintaan 6 tunnin kuluttua digoksiinin ottamisesta, ennen Flecainide Orion -hoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen.

Flecainide Orionia voi käyttää samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Flecainidi läpäisee istukan. Flecainide Orionia suositellaan käytettäväksi raskauden aikana vain, jos saavutettavat hyödyt ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys

Flecainidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Flecainidin pitoisuus imeväisellä on 5–10 kertaa terapeuttista pitoisuutta pienempi (ks. kohta 5.2). Vaikka haittavaikutusten riski imeväiselle on hyvin pieni, suositellaan Flecainide Orionin käyttöä imetyksen aikana vain jos saavutettavat hyödyt ovat suuremmat kuin lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Flecainide Orionin mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset, kuten pyöräytyminen ja näköhäiriöt (ks. kohta 4.8), saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos:

Melko harvinaiset: punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen.

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: DNA-vasta-aineiden kohoaminen systeemisen tulehduksen kanssa tai ilman sitä.

Psyykkiset häiriöt:

Harvinaiset: hallusinaatiot, masennus, sekavuus, kiihtyneisyys, amnesia, unettomuus.

Hermosto:

Hyvin yleiset: pyöritys, joka on yleensä ohimenevää.

Harvinaiset: parestesiat, ataksia, hypoestesia, lisääntynyt hikoilu, pyörtyminen, vapina, kasvojen punoitus, uneliaisuus, päänsärky, perifeerinen neuropatia, kouristukset, dyskinesiat.

Silmät:

Hyvin yleiset: näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat tai näön sumentuminen.

Hyvin harvinaiset: sarveiskalvon kertymät.

Kuulo ja tasapainoelin:

Harvinaiset: tinnitus, huimaus.

Sydän:

Yleiset: proarytmiat, erityisesti potilailla, joilla on todettu rakenteellinen sydänvika.

Melko harvinaiset: Eteislepatuksessa flekainidi-valmisteiden käyttöön on liittynyt 1:1 AV-johtumista, johon liittyy kohonnut syke.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Annosriippuvaisia PR- ja QRS-väliden pidentymisiä voi ilmetä. Muuttunut tahdistuskynnys (ks. kohta 4.4). Toisen ja kolmannen asteen AV-katkos, sydänpysähdys, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, hypotensio, sydäninfarkti, sydämentykytys, sinustauko tai -pysähdys sekä takykardia (AT tai VT) tai kammiovärinä. Piilevän Brugadan oireyhtymän ilmeneminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleiset: hengenahdistus.

Harvinaiset: pneumoniitti.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): keuhkofibroosi, interstitiaalinen keuhkosairaus.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, mahakipu, ruokahaluttomuus, ripuli, närästys tai ilmavaivat.

Maksa ja sappi:

Harvinaiset: kohonneet maksaentsyymiarvot keltaisuuden kanssa tai ilman sitä.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudος:

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, ihon allergiset reaktiot, kuten ihottumat.

Harvinaiset: vaikea urtikaria.

Hyvin harvinaiset: valoyliherkkyys.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): artralgia, myalgia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: voimattomuus, väsymys, kuume tai turvotus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flekainidiyliannostus on henkeä uhkaava tilanne. Lisääntynyt altistus lääkkeelle ja flekainidin terapeuttisen pitoisuuden ylittävät pitoisuudet plasmassa voivat johtua myös yhteisvaikutuksista (ks. kohta 4.5). Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Imeytyneen flekainidin nopeaa poistamista elimistöstä ei tunneta. Dialyysi tai hemoperfuusio eivät ole tehokkaita.

Hoidon on oltava oireenmukaista ja imeytymättömän lääkeaineen poistamista ruuansulatuskanavasta voidaan harkita. Laskimonsisäinen 8,4 % natriumvetykarbonaatti vähentää flekainidin vaikutusta. Lisäksi voidaan antaa inotrooppisia lääkkeitä tai sydänstimulantteja, kuten dopamiinia, dobutamiinia tai isoproterenolia, sekä käyttää mekaanista ventilaatiota ja verenkierron tukemista.

Tilapäisen tahdistimen asennusta johtumishäiriötapauksissa on harkittava. Ottaen huomioon, että flekainidin puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia, oireenmukaista hoitoa voidaan joutua jatkamaan pitkään. Diureesin lisääminen yhdessä virtsan happamoittamisen kanssa tehostaa teoriassa flekainidin poistumista elimistöstä. Laskimonsisäistä rasvaemulsiota ja ECMO-laitetta voidaan harkita tapauskohtaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC -koodi:

Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä I C, C01BC04.

Elektrofysiologia

Flekainidi hidastaa aktiopotentiaalin nopean depolarisaation 0-vaihetta sekä eteisessä että kammiossa ja His-Purkinjen säikeissä.

Toisin kuin IA- (pidentävät aktiopotentiaalia) ja IB-ryhmän (lyhentävät aktiopotentiaalia) rytmihäiriölääkkeet flekainidi ei IC-ryhmän lääkkeenä vaikuta aktiopotentiaalin keston. Flekainidi hidastaa johtumista eteisissä (PA) ja eteiskammiosolmukkeessa (pidentää AH-väliä). Sen eteiskammiojohtumista hidastava vaikutus kohdistuu kuitenkin pääasiassa His-Purkinjen rataa (pidentää HV-väliä). Johtumisen hidastuminen näkyy EKG:ssä PR-välin pidentymisenä. Kammionsisäisen johtumisen hidastuminen leventää QRS-kompleksia 12–20 %, jolloin QT-väli pitenee. JT-väli ei pitene, mikä viittaa siihen, ettei flekainidi vaikuta kammioden repolarisaatioon. Flekainidi ei juurikaan pidennä eteisten eikä kammioden refraktaariaikaa, mutta vaikuttaa sen sijaan selvästi ylimääräisiin johtoratoihin anterogradisessa ja etenkin retrogradisessa johtumisessa. Tähän perustuu flekainidin tehokkuus Wolff-Parkinson-Whiten syndrooman hoidossa.

Flekainidi pidentää myös eteiskammiosolmukkeessa nopeiden johtoratojen refraktaariaikaa. Tämä selittää flekainidin tehokkuuden supraventrikulaaristen takykardioiden hoidossa (junktionaalinen kiertoaktivaatiotakykardia).

Flekainidi estää tehokkaasti eteisvärinän uusiutumista. Sillä ei ole vaikutusta eteislepatukseen. Flekainidi ei normaalisti vaikuta sinussolmukkeen toimintaan, vaikka se voi hidastaa sykenopeutta. Sinussolmukkeen toipumisaika ja sinoatriaalin johtumisaika voivat pidentyä sinussolmukkeen toimintahäiriössä.

Hemodynaamiikka

Flekainidilla on lievä, mutta selvästi negatiivinen inotrooppinen vaikutus. Tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä, ellei potilas kärsi vaikeasta vasemman kammion toimintahäiriöstä. Tällöin flekainidi voi pienentää ejektiofraktiota ja sydämen minuuttitilavuutta sekä häiritä vasemman kammion toimintaa. Seurauksena on kompensatorinen takykardia lääkityksen aikana.

Kuten edellä on mainittu, flekainidi ei normaalisti vaikuta sydämen syketaajuuteen, ellei potilaalla ole sinussolmukkeen toimintahäiriötä.

5.2 Farmakokineetiikka

Flecainide Orion -depotkapselit sisältävät polymeeripäälysteisiä mikrotabletteja, jotka mahdollistavat vaikuttavan aineen kontrolloidun vapautumisen. Flekainidiasetaattia vapautuu kontrolloidusti jokaisesta mikrotabletista, mikä mahdollistaa imeytymisaajan pidentymisen eliminaation parametreja muuttamatta. Flekainidiasetaatin imeytyminen suun kautta otettuna on yli 80 % annoksesta. Yhden Flecainide Orion -depotkapselin ottamisen jälkeen plasman flekainidipitoisuus kohoaa asteittain 2-3 tunnin viiveen jälkeen saavuttaen huipun 21–25 tunnin jälkeen ja pysyen tasaisena 30. tuntiin saakka. Pitoisuudet plasmassa kasvavat suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 50 mg–300 mg. Vakaan tilan vaiheessa tämä annospitoisuussuhde pätee annosvälillä 100 mg–300 mg. Ruoka tai antasidit eivät vaikuta merkittävästi imeytymisnopeuteen eivätkä imeytyneen lääkeaineen määrään.

Flekainidi jakautuu tasaisesti kaikkiin kudoksiin. Jakautumistilavuus on 8–9 l/kg. Flekainidin proteiineihin sitoutumisaste on 48 % (37–58 %) eikä se ole riippuvainen suurestikaan vaihtelevasta plasman lääkeainepitoisuudesta. Siksi kliinisesti merkitseviä proteiiniin sitoutumiseen perustuvia interaktioita ei ole odotettavissa. Viiden päivän hoidon jälkeen saavutetaan vakaa tila, jolloin pitoisuusvaihtelu plasmassa ovat minimaalisia ja plasman huippupitoisuuspiikit ovat 50 % laakeammat kuin tablettimuodolla. Plasman keskimääräinen terapeuttinen flekainidipitoisuus on 200–1 000 ng/ml (0,4–2,1 mikromol/l). Yli 700 ng/ml:n plasmapitoisuuksiin liittyy haitallisten sydänvaikutusten, kuten johtumishäiriöiden tai bradykardian, suurempi esiintyvyys.

Flekainidin puoliintumisaika kerta-annoksen jälkeen on 6–22 tuntia. Se ei riipu annostuksesta eikä potilaan sukupuolesta. Suuri osa flekainidiannoksesta metaboloituu maksassa. Noin 30 % kerta-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Alle 1 % erittyy sappeen, mikä viittaa siihen, ettei merkittävää enterohepaattista kiertoa ole. Flekainidin päämetaboliitti on meta-O-dealkyloitu flekainidi, joka erittyy sekä vapaassa muodossa että glukuronidi- tai sulfaattikonjugaattina. Metaboliiteilla ei ole merkittävää antiarytmistä vaikutusta. Flekainidin plasmapuhdistuma korreloi merkittävästi kreatiniinipuhdistumaan munuaisten vajaatoiminnassa.

Biotransformaatio voi kompensoida flekainidin riittämätöntä eliminoitumista munuaisteitse joillakin potilailla, mutta munuaisten vajaatoiminnan pahetessa muuttumattoman lääkeaineen eritysväheneminen ja flekainidin puoliintumisaika plasmassa pitenee. Samoin eliminaationopeus voi hidastua iän myötä. Kokonaispuhdistuma on normaalisti 350 ml/min, mutta plasmassa on flekainidista vain pieni osa. Siksi hemodialyysillä ei voida nopeuttaa flekainidin eliminaatiota yliannostustapauksissa. Flecainide Orion on

tehokas pitkäaikaishoidossa eikä toleranssin tai addiktion kehittymisestä ole merkkiä yli vuodenkaan käytön jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Isot flekainidiannokset aiheuttivat sikiön epämuodostumia Uuden-Seelannin valkokaneilla, mutta näitä vaikutuksia ei havaittu toisella kanirodulla (Dutch Belted rabbits) tai rotilla. Havainnon merkitystä ihmisille ei ole voitu osoittaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Flecainide Orion 100 mg

Mikrotablettiäidin:

Povidoni

Selluloosa, mikrokiteinen

Krospovidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Mikrotabletin päällyste:

Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)

Makrogoli 400

Talkki

Kapselikuori:

Harmaa alaosa

Musta rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Valkoinen yläosa

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Flecainide Orion 200 mg

Mikrotablettiäidin:

Povidoni

Selluloosa, mikrokiteinen

Krospovidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Mikrotabletin päällyste:

Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)

Makrogoli 400

Talkki

Kapselikuori:

Harmaa alaosa

Musta rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Vaaleanpunainen yläosa

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 30 ja 100 depotkapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 31830

200 mg: 31831

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.9.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flecainide Orion 100 mg hårda depotkapslar
Flecainide Orion 200 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flecainide Orion 100 mg depotkapslar:
En depotkapsel innehåller 100 mg flekainidacetat.

Flecainide Orion 200 mg depotkapslar:
En depotkapsel innehåller 200 mg flekainidacetat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

100 mg depotkapslar: Hård gelatinkapsel (storlek 3) med grå underdel och vit överdel. Kapseln innehåller vita eller nästan vita runda mikrotabletter.

200 mg depotkapslar: Hård gelatinkapsel (storlek 1) med grå underdel och rosa överdel. Kapseln innehåller vita eller nästan vita runda mikrotabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flecainide Orion är avsett för behandling av vuxna,

- för upprätthållandet av sinusrytm efter kardioversion av symptomatiskt paroxysmalt förmaksflimmer
- ektopisk junktional takykardi, Wolff–Parkinson–Whites syndrom och andra sjukdomar som är förknippade med en extra retledningsbana och antero- och retrograd konduktion
- livshotande kammartakykardi.

Användningsföreskrift: Rekommenderas för bruk vid ordination av specialistläkare inom internmedicin eller kardiologi, och i uppföljningsbehandling som inletts av dem.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oralt.

Det rekommenderas att behandlingen påbörjas på sjukhus med EKG-uppföljning, och i omständigheter där hjärtat kan synkroniseras elektroniskt.

Dosering

Depotkapslarna intas en gång per dygn.

Supraventrikulär takykardi:

Den rekommenderade startdosen är 100 mg per dygn. En dosökning ska övervägas först efter en behandlingsperiod på 4–5 dygn.

Optimal dos är 200 mg per dygn. Den maximala dosen är 300 mg per dygn.

Kammartakykardi:

Vanlig dos är 200 mg per dygn. En dosökning ska övervägas först efter en behandlingsperiod på 4–5 dygn. Den maximala dosen är 300 mg per dygn.

För stora patienter eller i fall, där arytmien snabbt måste fås under kontroll, kan startdosen ökas till en dos på högst 400 mg per dygn. Dygnsdoser på över 400 mg får inte överskridas. En gradvis dosminskning till den lägsta nivån som håller anfällen under kontroll rekommenderas efter 3–5 dygn. Vid långtidsbehandling kan det vara möjligt att minska på dosen ytterligare utan att effekten minskar.

Pediatrik population

Flecainide Orion rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom dess effekter hos denna åldersgrupp inte är kända.

Äldre patienter

Startosen får inte överskrida 100 mg per dygn. Dosen kan ökas eller minskas gradvis, men det ska beaktas att det krävs en behandlingsperiod på 4–5 dygn efter varje dosändring för att stabilisera plasmakoncentrationen av flekainid. Patienternas tillstånd ska övervakas genom kliniska utvärderingar och EKG-bestämningar.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom flekainid metaboliseras starkt (främst i levern) ska patienter med svår leverinsufficiens inte ges Flecainide Orion-depotkapslar, om den uppnådda nyttan inte helt tydligt överväger risken. Övervakning av flekainidhalter rekommenderas.

Nedsatt njurfunktion

Patienter som lider av svår njurinsufficiens (kreatininclearance 20 ml/min/m² eller mindre): Startdosen får inte överskrida 100 mg per dygn. Dosen kan höjas eller minskas gradvis. Patienternas tillstånd ska övervakas genom kliniska utvärderingar och EKG-bestämningar.

Elimineringen kan vara mycket långsam och halveringstiden i plasma upp till fem dagar lång hos vissa patienter med svår njurinsufficiens. Dosen ska därför inte ändras oftare än en gång i veckan och plasmakoncentrationen av flekainid ska bestämmas före dosändringen och varje vecka, tills den stabiliseras.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot flekainid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- kardiogen chock
- Brugada's syndrom (genetisk defekt som utsätter för kammarflimmer och plötslig död)
- hjärtsvikt
- hjärtinfarktspatienter med symptomfria, ektopiska hjärtkammarprematurslag eller symptomfria, kortvariga kammartakykardier
- långvarigt förmaksflimmer som man inte försökt återställa till sinusrytm, och patienter med hemodynamiskt betydande klafffel

- om det inte är möjligt att synkronisera hjärtat elektroniskt ska Flecainide Orion inte ges till patienter med funktionsstörning i sinusknutan, störningar i förmaksledning, AV-block av grad II eller III, skänkelblock eller mer distalt hemiblock.

4.4 Varningar och försiktighet

Flecainide Orion-behandling ska inledas på sjukhus eller under en specialläkares övervakning i följande situationer:

- ektopisk junktional takykardi, Wolff–Parkinson–Whites syndrom och andra sjukdomar som är förknippade med en extra retledningsbana samt antero- och retrograd konduktion
- paroxysmalt förmaksflimmer som orsakar svåra symptom.

Behandlingen av patienter med andra indikationer ska inledas på sjukhus.

Flekainid har visat sig öka risken för dödlighet hos hjärtinfarktspatienter med symptomfria kammararytmier.

I likhet med andra antiarytmika kan även Flecainide Orion orsaka nya, allvarligare arytmier, öka deras mängd eller förvärra symptomen (se avsnitt 4.8).

Man ska undvika att ge Flecainide Orion till patienter med strukturell hjärtsjukdom eller avvikande vänsterkammarfunktion (se avsnitt 4.8).

Man ska iaktta försiktighet vid administrering av Flecainide Orion till patienter som utvecklat akut förmaksflimmer efter hjärtoperation.

Flekainid förlänger QT-tid och breddar QRS-komplexet med 12–20 %. Effekten på JT-intervallerna är inte signifikant.

Flecainide Orion-behandling kan manifesteras Brugadas syndrom. Om EKG-ändringar utvecklas under Flecainide Orion-behandling som tyder på Brugadas syndrom, ska man överväga att avbryta Flecainide Orion-behandlingen.

Elimineringen av flekainid kan vara betydligt långsamt hos patienter med svår leverinsufficiens. De ska därför inte ges Flecainide Orion, om inte den uppnådda nyttan helt tydligt överväger risken. Övervakning av flekainidhalten rekommenderas.

Flecainide Orion ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 35 ml/min/1,73 m²). Övervakning av flekainidhalten rekommenderas.

Elimineringen av flekainid kan vara fördröjd hos äldre patienter. Detta ska beaktas vid justering av dosen.

Flecainide Orion rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom dess effekter hos denna åldersgrupp inte är tillräckligt kända.

Elektrolytstörningar (t.ex. hypo- eller hyperkalemi) ska korrigeras före inledandet av Flecainide Orion-behandling. (Se läkemedel som orsakar elektrolytstörningar i avsnitt 4.5.)

Svår bradykardi eller hypotension ska korrigeras före inledandet av Flecainide Orion-behandling.

Flekainid höjer den endokardiala depolarisationströskeln, d.v.s minskar den endokardiala impulssensitiviteten. Denna effekt är övergående och mer uttalad vid akut än kontinuerlig

synkronisering. Därför ska försiktighet iakttas när Flecainide Orion ges till patienter med bestående eller temporär pacemaker. Flecainide Orion ska inte ges till patienter med högt tröskelvärde eller en icke-omprogrammerbar pacemaker, om annat synkroniseringsalternativ inte finns tillgängligt.

Hos enskilda patienter har det förekommit problem vid defibrillering. I de flesta av dessa fall förekom känd hjärtsjukdom med förstorat hjärta, tidigare hjärtinfarkt, arterioskleros och hjärtsvikt.

Mjolkprodukter (mjölk, modersmjölksersättning och möjligtvis yoghurt) kan minska absorptionen av flekainid hos barn och spädbarn. Flekainid har inte godkänts för användning hos barn under 12 år. Ändå har flekainidtoxicitet rapporterats hos barn som under flekainidbehandling minskade på sitt mjölkintag och hos spädbarn som växlade från mjolkprodukter till dextros.

Eftersom flekainid har ett smalt terapeutiskt index, förutsätts försiktighet och noggrann övervakning när patienten övergår från en formulering till en annan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiarytmika, grupp I: Flecainide Orion får inte användas samtidigt med andra antiarytmika ur grupp I.

Samtidig användning av antiarytmika ur grupp II, d.v.s. betablockerare, med Flecainide Orion kan öka de negativa inotropiska effekterna.

Antiarytmika, grupp III: om Flecainide Orion ges under amiodaronbehandling, ska Flecainide Orion-dosen halveras och patienten övervakas noga för biverkningar. Flekainidhalten ska övervakas.

Antiarytmika, grupp IV: samtidig användning av Flecainide Orion med kalciumantagonister (såsom verapamil) ska övervägas noga.

Interaktioner som leder till förhöjda plasmakoncentrationer av flekainid kan leda till livshotande biverkningar (se avsnitt 4.9 Överdoserings). Metabolismen av flekainid katalyseras främst av CYP2D6-isoenzymet. Samtidig användning med läkemedel som hämmar eller inducerar detta enzym påverkar plasmakoncentrationen av flekainid.

Försvagad flekainidclearance på grund av nedsatt njurfunktion kan också leda till förhöjd plasmakoncentration av flekainid (se avsnitt 4.4).

Hypo- och hyperkalemi samt andra elektrolytstörningar ska korrigeras före Flecainide Orion-behandling inleds. Samtidig användning av diuretika, kortikosteroider eller laxativa kan orsaka hypokalemi.

Antihistaminer: förhöjd risk för kammararytmier vid samtidig användning med mizolastin och terfenadin (samtidigt bruk ska undvikas).

Antivirusmedel: ritonavir, lopinavir och indinavir ökar plasmakoncentrationen av flekainid, vilket ökar risken för kammararytmier. Samtidigt bruk ska undvikas.

Antidepressiva: fluoxetin och andra antidepressiva ökar plasmakoncentrationen av flekainid. Risken för arytmier ökar, om Flecainide Orion används samtidigt med tricykliska antidepressiva.

Antiepileptika: begränsad information om patienter som fått enzyminducerande läkemedel (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) visar att elimineringshastigheten av flekanoid ökat med endast 30 %.

Antipsykotika: klozapin ökar risken för arytmier.

Medel mot malaria: kinin höjer plasmakoncentrationen av flekainid.

Antimykotika: Terbinafin hämmar CYP2D6-isoenzymet och kan höja plasmakoncentrationen av flekainid.

Diuretika: klasseffekt på grund av hypokalemi, som kan öka kardiotoxiciteten.

Medel vid hyperaciditet: H₂-antagonisten cimetidin hämmar metabolismen av flekainid. Biotillgängligheten (AUC) av flekainid ökade med ca 30 % och dess halveringstid förlängdes med ca 10 % hos friska försökspersoner som fick cimetidin (1 g/dygn) i en vecka.

Medel vid nikotinberoende: försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av bupropion (metaboliseras genom CYP2D6-isoenzymet) med Flecainide Orion. Behandlingen ska inledas med den lägsta dosen. Om bupropion läggs till i behandlingen när patienten redan får Flecainide Orion, ska man överväga att minska på Flecainide Orion-dosen.

Hjärtglykosider: flekainid kan höja plasmakoncentrationen av digoxin med ca 15 %, vilket knappast har en klinisk betydelse för patienter, vars digoxinhalt ligger på terapeutisk nivå. Det rekommenderas att plasmakoncentrationen av digoxin bestäms som tidigast 6 timmar efter digoxinintaget, före inledandet av Flecainide Orion-behandlingen eller efter inledandet av behandlingen.

Flecainide Orion kan användas samtidigt med orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av preparatet under graviditet har inte påvisats. Flekainid passerar placenta. Användning av Flecainide Orion under graviditet rekommenderas endast om de eventuella nyttorna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Flekainid utsöndras i människans bröstmjolk. Flekainidhalten hos spädbarnet är 5–10 gånger lägre än den terapeutiska koncentrationen (se avsnitt 5.2). Även om risken för biverkningar hos spädbarnet är mycket liten, rekommenderas användning av Flecainide Orion under amning endast om de eventuella nyttorna överväger de eventuella riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningarna som Flecainide Orion eventuellt orsakar, såsom yrsel och synrubbingar (se avsnitt 4.8), kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och incidens.

Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: minskad mängd av röda och vita blodkroppar samt trombocyter.

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: ökad mängd av DNA-antikroppar med eller utan systemisk inflammation.

Psykiska störningar:

Sällsynta: hallucinationer, depression, förvirring, agitation, amnesi, sömnlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: svindel, som oftast är övergående.

Sällsynta: parestesier, ataxi, hypestesi, ökad svettning, svimning, darning, rodnad i ansiktet, sömnhet, huvudvärk, perifer neuropati, kramper, dyskinesier.

Ögon:

Mycket vanliga: synrubbingar, såsom dubbelseende eller dimsyn.

Mycket sällsynta: hornhinneinlagring.

Öron och balansorgan:

Sällsynta: tinnitus, yrsel.

Hjärtat:

Vanliga: proarytmier, speciellt hos patienter med känd strukturell hjärtdefekt.

Mindre vanliga: vid förmaksfladder har användningen av flekainidpreparat varit förknippad med 1:1 AV-ledning i samband med ökad slagfrekvens.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): dosberoende förlängningar av PR- och QRS-intervall kan förekomma. Förändrad synkroniseringsströskel (se avsnitt 4.4). AV-block av grad II och III, hjärtstopp, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt, bröstsmärta, hypotension, hjärtinfarkt, hjärtklappning, sinuspaus eller -arrest samt takykardi (AT eller VT) eller kammarflimmer. Förekomst av underliggande Brugadas syndrom.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: andnöd.

Sällsynta: pneumonit.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): lungfibros, interstitiell lungsjukdom.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta, aptitlöshet, diarré, halsbränna eller gasbesvär.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: förhöjda leverenzymvärden med eller utan gulsot.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): leverinsufficiens.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: håravfall, allergiska hudreaktioner, såsom utslag.

Sällsynta: svår urtikaria.

Mycket sällsynta: ljusöverkänslighet.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): artralgi, myalgi.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Vanliga: kraftlöshet, trötthet, feber eller svullnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos av flekainid är livshotande. Förhöjd exponering för läkemedlet och plasmakoncentrationer som överskrider den terapeutiska koncentrationen av flekainid kan också bero på interaktioner (se avsnitt 4.5). Ingen specifik antidot är känd. En känd, snabb avlägsningsmetod för flekainid som redan absorberats i kroppen saknas. Dialys eller hemoperfusion är inte effektiva.

Behandlingen ska vara symptomatisk och avlägsning av icke-absorberat läkemedel från matsmältningskanalen kan övervägas. Intravenöst 8,4 % natriumvätekarbonat minskar på flekainidets verkan. Dessutom kan man ge inotropiska läkemedel eller hjärtstimulanter, såsom dopamin, dobutamin eller isoproterenol, samt använda mekanisk ventilering och stödja blodcirkulationen.

Installeringen av en tillfällig pacemaker vid retledningsstörningar ska övervägas. Då man beaktar att halveringstiden för flekainid i plasma är ca 20 timmar, kan symptomatisk behandling behöva fortsättas länge. Tillägg av diures tillsammans med försurning av urinen intensifierar teoretiskt elimineringen av flekainid ur kroppen. Intravenös fettemulsion och ECMO-maskin kan övervägas från fall till fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, antiarytmika, klass I C, ATC-kod: C01BC04.

Elektrofysiologi

Flekainid fördröjer 0-skedet av den snabba depolarisationen av aktionspotential både i förmaket och i kammaren samt i His-Purkinjefibrerna.

Till skillnad från antiarytmika i grupp IA (förlänger aktionspotential) och i grupp IB (förkortar aktionspotential) påverkar flekainid, som ett läkemedel ur grupp IC, inte längden av aktionspotentialen. Flekainid fördröjer retledningen i förmaken (PA) och i atrioventrikulärknutan (förlänger AH-intervallet). Dess fördröjande effekt på AV-ledningen riktar sig ändå främst mot His-Purkinjebanan (förlänger HV-intervallet). Den långsammare retledningen kan ses i EKG som förlängning av PR-intervallet. Fördröjning av intraventrikulär konduktion breddar QRS-komplexet med 12–20 %, varvid QT-intervallet förlängs. JT-intervallet förlängs inte, vilket tyder på att flekainid inte påverkar kamrarnas repolarisation. Flekainid förlänger inte nämnvärt refraktärperioden för förmaken eller kamrarna, men påverkar däremot tydligt de extra retledningsbanorna vid anterograd och särskilt retrograd retledning. Flekainidets effekt vid behandling av Wolff–Parkinsons–Whites syndrom baserar sig på detta.

Flekainid förlänger även refraktärperioden av de snabba retledningsbanorna i atrioventrikulärknutan. Detta förklarar flekainidets effekt i behandlingar av supraventrikulära takykardier (junktionell återkopplingstakykardi).

Flekainid förebygger effektivt återkomst av förmaksflimmer. Det har ingen effekt på förmaksfladder. Flekainid påverkar inte i normala fall funktionen av sinusknutan, även om det kan förlänga slagfrekvensen. Återhämtningstiden för sinusknutan och sinoatriell retledningstid kan förlängas vid sinusknutans funktionsnedsättning.

Hemodynamik

Flekainid har en mild, men klart negativ inotropisk effekt. Vanligtvis har detta ingen klinisk betydelse, om patienten inte lider av svår funktionsnedsättning i vänstra kammaren. Då kan flekainid minska på ejektionsfraktionen och hjärtats minutvolym samt störa vänsterkammarmfunktionen. Detta leder till kompensatorisk takykardi under medicineringen.

Som nämnts ovan påverkar flekainid vanligtvis inte hjärtats slagfrekvens, om inte patienten har funktionsstörningar i sinusknutan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Flecainide Orion-depotkapslarna innehåller polymerdragerade mikrotabletter som möjliggör en kontrollerad frigörelse av den aktiva substansen. Flekainidacetat frigörs kontrollerat från varje mikrotablett, vilket möjliggör förlängd absorptionstid utan att ändra parametrarna för elimineringen. Absorptionen av flekainidacetat är över 80 % vid oral administrering. Efter intag av en Flecainide Orion-depotkapsel ökar plasmakoncentrationen av flekainid gradvis med en fördröjning på 2–3 timmar, uppnår den maximala koncentrationen på 21–25 timmar och hålls stabil till den 30 timmen. Plasmakoncentrationerna ökar i relation till dosen inom dosintervallet 50–300 mg. Vid jämviktstillstånd gäller detta koncentrationsförhållande för dosintervallet 100–300 mg. Mat eller antacida påverkar inte absorptions hastigheten eller mängden absorberat läkemedel betydligt.

Flekainid distribueras jämt i alla vävnader. Distributionsvolymen är 8–9 l/kg. Bindningsgraden av flekainid till proteiner är 48 % (37–58 %) och är inte beroende av ens stora variationer i plasmakoncentrationen av läkemedlet. Därför förväntas inga kliniskt betydande interaktioner som baserar sig på proteinbindningen. Efter fem dagars behandling uppnås jämviktstillståndet, varvid variationerna i plasmakoncentrationen är minimala och topparna i plasmakoncentrationen är 50 % planare än med tabletter. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av flekainid är 200–1 000 ng/ml (0,4–2,1 mikromol/l). Plasmakoncentrationer på över 700 ng/ml är förknippade med ökad förekomst av skadliga hjärteffekter, såsom retledningsstörningar eller bradykardi.

Halveringstiden av flekainid efter engångsdos är 6–22 timmar. Den är oberoende av dosen och patientens kön. En stor del av flekainiddosen metaboliseras i levern. Ca 30 % av engångsdosen utsöndras oförändrad i urinen. Mindre än 1 % utsöndras i gallan, vilket tyder på att betydande enterohepatiskt kretslopp saknas. Huvudmetaboliten av flekainid är meta-O-dealkylerat flekainid som utsöndras både i fri form och som glukuronid- eller sulfatkonjugat. Metaboliterna har ingen betydande antiarytmisk effekt. Flekainidclearance i plasma korrelerar betydligt med kreatininclearance vid nedsatt njurfunktion.

Metabolismen kan kompensera den otillräckliga elimineringen av flekainid via njurarna hos vissa patienter, men om njurinsufficiensen förvärras minskar utsöndringen av oförändrat läkemedel och halveringstiden av flekainid i plasma förlängs. På samma sätt kan elimineringshastigheten bli långsammare med åldern. Total clearance är vanligtvis 350 ml/min, men plasman innehåller bara en del av flekainidet. Därför kan man i överdoseringsfall inte försnabba elimineringen av flekainid genom hemodialys. Flecainide Orion är effektivt vid långtidsbehandling och ingenting tyder på utveckling av tolerans eller beroende efter ett års användning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Höga flekainiddoser orsakade missbildningar hos foster av New Zealand White-kaniner, men denna effekt iaktogs inte hos en annan kaninart (Dutch Belted rabbit) eller hos råttor. Betydelsen av denna iakttagelse hos människa har inte kunnat påvisas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Flecainide Orion 100 mg

Mikrotablettkärna:

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Mikrotablettdragering:

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Makrogol 400

Talk

Kapselhölje:

Grå underdel

Svart järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Vit underdel

Titandioxid (E171)

Gelatin

Flecainide Orion 200 mg

Mikrotablettkärna:

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Mikrotablettdragering:

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Makrogol 400

Talk

Kapselhölje:

Grå underdel

Svart järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Rosa underdel

Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning.
Förpackningsstorlekar: 30 och 100 depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 31830
200 mg: 31831

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.9.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 11.4.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.9.2020