

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tambocor Retard 100 mg kovat depotkapselit
Tambocor Retard 200 mg kovat depotkapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flekainidiasetaatti 100 mg tai 200 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Valmisteen kuvaus

Tambocor Retard 100 mg: Kokoa 3 oleva kova gelatiinikapseli, jossa on vaaleanharmaa yläosa ja valkoinen, läpinäkymätön alaosa. Kapseliin on painettu mustalla M 100.

Tambocor Retard 200 mg: Kokoa 1 oleva kova gelatiinikapseli, jossa on vaaleanharmaa yläosa ja vaaleanpunainen, läpinäkymätön alaosa. Kapseliin on painettu mustalla M 200.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- 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 kardiologian erikoislääkärin määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon.
--

4.2 Annostus ja antotapa

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

Aikuiset

Depotkapselit otetaan kerran vuorokaudessa.

Supraventrikulaarinen takykardia: Suositeltu 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 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

Tambocor Retardia 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 hoitajakso. Potilaiden tilaa on seurattava kliinisesti arvioiden ja EKG-määrittäen.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Joillakin vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla hyvin hidas eliminaatio 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 vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kardiogeeninen shokki.

Brugadan oireyhtymä (kammiovärinälle ja äkkikuolemalle altistava geenivirhe).

Tambocor on vasta-aiheista sydämen vajaatoiminnassa ja potilaille, joilla on sydäninfarktin jälkeisiä oireettomia, kammioeräisiä, ektooppisia lisälyöntejä tai oireettomia lyhytkestoista kammiotakykardioita.

Tambocor on vasta-aiheista myös pitkäkestoisessa eteisvärinässä, jota ei ole yritetty kääntää sinusrytmiin, sekä potilaille, joilla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika.

Jollei ole mahdollista tahdistaa sydäntä sähköisesti, Tambocoria ei pidä antaa potilaille, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, eteisjohtumisen häiriöitä, II tai III asteen eteiskammiokatkos, haarakatkos tai distalisempi haarakatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tambocor Retard -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 Tambocor Retard aiheuttaa uusia, vakavampia rytmihäiriöitä, lisätä niiden määrää tai pahentaa oireita (ks. kohta 4.8).

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

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocor Retardia potilaille, joille sydänleikkauksen jälkeen kehittyä akuutti eteisvärinä.

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

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

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

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

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

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

Elektrolyyttihäiriöt (esim. hypo- tai hyperkalemia) on korjattava ennen Tambocor Retard -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Vaikea bradykardia tai hypotensio on korjattava ennen Tambocor Retard -hoidon aloittamista.

Flekainidi kohottaa endokardiaalista depolarisatiokynnystä, eli vähentää endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevä ja sitä on havaittu enemmän akuutissa kuin jatkuvassa tahdistuksessa. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocoria potilaille, joilla on pysyvä tai väliaikainen sydämentahdistin. Tambocoria 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 seuranta, kun potilas siirtyy toiseen valmistemuotoon.

Katso lisätietoja varoituksista ja varotoimista kohdasta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

IV-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: Tambocorin 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). Flekainidi metaboloituu pääosin CYP2D6 -isoentsyymien katalysoimana. Yhtäaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät (esim. antidepressantit, neuroleptit, propranololi, ritonaviiri, eräät antihistamiinit) tai indusoivat (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) tämän entsyymin toimintaa, vaikuttavat flekainidin pitoisuuteen plasmassa (ks. alla).

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 Tambocor -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).

Virusseläke ritonaviiri kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa, mikä lisää kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Masennuslääkkeet: fluoksetiini, paroksetiini ja muut antidepressantit kohottavat flekainidin pitoisuutta plasmassa. Rytmihäiriöiden riski lisääntyy, jos Tambocoria käytetään yhtä aikaa trisyklisen masennuslääkkeiden kanssa.

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

Psykoosilääkkeet: klotsapiini lisää rytmihäiriöiden riskiä.

Malariaalääkkeet: kiniini kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa.

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

Diureetit: luokkavaikutus johtuen hypokalemista, 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 Tambocorin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Jos bupropioni lisätään potilaan lääkehoitoon silloin, kun hän jo saa Tambocoria, Tambocor -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 Tambocor-hoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen.

Tambocoria voi käyttää samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Flekainidi läpäisee istukan. Tambocoria on käytettävä raskauden aikana vain, jos hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Imetys

Flekainidi erittyy äidinmaitoon. Flekainidin pitoisuus imeväisellä on 5–10 kertaa terapeuttista pitoisuutta pienempi (ks. kohta 5.2). Vaikka haittavaikutusten riski imeväiselle on hyvin pieni, Tambocor Retardia on käytettävä imetyksen aikana vain, jos hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tambocor Retardin mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset, kuten pyöritys ja näköhäiriöt (ks. kohta 4.8), saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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.

Psykkiset 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 Tambocorin käyttöön on liittynyt 1:1 AV-johtumista, johon liittyy kohonnut syke.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Annosriippuvaisia PR- ja QRS-välien pidentymisiä voi ilmetä. Muuttunut tahdistuskynnys (ks. kohta 4.4.).

Toisen ja kolmannen asteen AV-katkos, sydänpysähdys, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, hypotensio, sydäninfarkti, sydämentykytys, sinus-tauko 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 kudokset:

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

Harvinaiset: vaikea urtikaria.

Hyvin harvinaiset: valoyliherkkyys.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Tuntematon: artralgia, myalgia

Yleisoreet 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 poistamistapaa 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 kammioiden repolarisaatioon. Flekainidi ei juurikaan pidennä eteisten eikä kammioiden 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 sinussolmukkeeseen toimintaan, vaikka se voi hidastaa sykenopeutta. Sinussolmukkeeseen toipumisaika ja sinoatriaalinen johtumisaika voivat pidentyä sinussolmukkeeseen toimintahäiriössä.

Hemodynaamikka

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 minuuttitulavuutta sekä häiritä vasemman kammion toimintaa. Seurauksena on kompensatorinen takykardia lääkityksen aikana.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Tambocor Retard -depotkapselit sisältävät polymeeripäälysteisiä mikrorakeita, jotka mahdollistavat vaikuttavan aineen kontrolloidun vapautumisen. Flekainidiasetaattia vapautuu kontrolloidusti jokaisesta mikrorakeesta, mikä mahdollistaa imeytymisaajan pidentymisen eliminaation parametreja muuttamatta. Flekainidiasetaatin imeytyminen suun kautta otettuna on yli 80 % annoksesta. Yhden Tambocor Retard -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 50–300 mg. Vakaan tilan vaiheessa tämä annos-pitoisuussuhde pätee annosvälillä 100–300 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 merkittäviä proteiiniin sitoutumiseen perustuvia interaktioita ei ole odotettavissa. Viiden päivän hoidon jälkeen saavutetaan vakaa tila, jolloin pitoisuusvaihtelut 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 erityys vähenee 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. Tambocor on tehokasta 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

Tambocor Retard 100 mg

Kapseliydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)

Makrogoli 400

Talkki

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniumhydroksidi

Kaliumhydroksidi

Tambocor Retard 200 mg

Kapseliydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)

Makrogoli 400

Talkki

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Erytrosiini (E127)

Painomuste:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniumhydroksidi tai Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytettävä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaukset.

Pakkaus koko: 30 depotkapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatri Oy
Vaisalantie 2-8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Tambocor Retard 100 mg: 17411
Tambocor Retard 200 mg: 17412

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.3.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tambocor Retard 100 mg hårda depotkapslar
Tambocor Retard 200 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flekainidacetat 100 mg eller 200 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hårda depotkapslar.

Läkemedelsbeskrivning

Tambocor Retard 100 mg: Hård gelatinkapsel storlek 3, ljusgrå ovansida och vit, ogenomskinlig undersida. Märkt med M 100 med svart tryck.

Tambocor Retard 200 mg: Hård gelatinkapsel storlek 1, ljusgrå ovansida och rosa, ogenomskinlig undersida. Kapseln är märkt med M 200 med svart tryck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Upprätthållande av sinusrytm efter kardioversion av symptomatiskt paroxysmalt förmaksflimmer.
- AV-nodal återkopplingstakykardi; arytmier associerade med Wolff-Parkinson-White syndrom och liknande tillstånd med en accessorisk ledningsbana samt antero- och retrograd konduktion.
- Livshotande ventrikeltakykardi.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Vuxna

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. Maximal dos är 300 mg per dygn.

Ventrikeltakykardi: Vanlig dos är 200 mg per dygn. En dosökning ska övervägas först efter en behandlingsperiod på 4–5 dygn. Maximal dos 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

Tambocor Retard rekommenderas inte för barn under 12 år eftersom dess effekter hos denna åldersgrupp inte är kända.

Äldre patienter

Startdosen 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 Tambocor Retard om den uppnådda nyttan inte uppenbart 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 den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kardiogen chock.

Brugadas syndrom (genetisk defekt som predisponerar för kammarflimmer och plötslig död).

Tambocor är kontraindicerat vid hjärtsvikt och för hjärtinfarktpatienter med symtomfria, ektopiska hjärtkammerprematurslag eller symtomfria, kortvariga kammartakykardier.

Tambocor är också kontraindicerat vid långvarigt förmaksflimmer som man inte försökt konvertera till sinusrytm, och för patienter med hemodynamiskt betydande klaffel.

Om det inte är möjligt att synkronisera hjärtat elektroniskt ska Tambocor 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

Behandling med Tambocor Retard ska inledas på sjukhus eller under en specialistläkares övervakning i följande situationer:

- AV-nodal återkopplingstakykardi; arytmier associerade med Wolff-Parkinson-White syndrom och liknande tillstånd med en accessorisk ledningsbana samt antero- och retrograd konduktion.
- paroxysmalt förmaksflimmer som orsakar svåra symtom

Behandlingen av patienter med andra indikationer ska inledas på sjukhus.

Flekainid har visat sig öka risken för dödlighet hos hjärtinfarktpatienter med symtomfria ventrikulärytmier.

I likhet med andra antiarytmika kan även Tambocor Retard orsaka nya, allvarigare arytmier, öka deras mängd eller förvärra symtomen (se avsnitt 4.8).

Man ska undvika att ge Tambocor Retard till patienter med strukturell hjärtsjukdom eller avvikande vänsterkammarmfunktion (se avsnitt 4.8).

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

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

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

Elimineringen av flekainid kan vara betydligt långsamt hos patienter med svår leverinsufficiens. De ska därför inte ges Tambocor Retard, om inte den uppnådda nyttan uppenbart överväger risken. Övervakning av flekainidhalter rekommenderas.

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

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

Tambocor Retard 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 behandling med Tambocor Retard (se avsnitt 4.5).

Svår bradykardi eller hypotension ska korrigeras före inledandet av behandling med Tambocor Retard.

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 Tambocor ges till patienter med permanent eller temporär pacemaker. Tambocor 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, ateroskleros och hjärtsvikt.

Mjölkprodukter (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. Flekainidtoxicitet har dock rapporterats hos barn som under flekainidbehandling minskade på sitt mjölkintag och hos spädbarn som växlade från mjölkprodukter till dextros.

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

Se avsnitt 4.5 för mer information om varningar och försiktighetsåtgärder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Interaktioner som leder till förhöjda plasmakoncentrationer av flekainid kan leda till livshotande biverkningar (se avsnitt 4.9). Metabolismen av flekainid katalyseras främst av CYP2D6- isoenzymet. Samtidig användning med läkemedel som hämmar (t.ex. antidepressiva, neuroleptika, propranolol, ritonavir, vissa antihistaminer) eller inducerar (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) detta enzym påverkar plasmakoncentrationen av flekainid (se nedan).

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 inledning av behandling med Tambocor. Samtidig användning av diuretika, kortikosteroider eller laxativa kan orsaka hypokalemi.

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

Antiviralmedel: ritonavir ökar plasmakoncentrationen av flekainid, vilket ökar risken för ventrikulärrytmier. Samtidigt bruk ska undvikas.

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

Antiepileptika: begränsad information om patienter som fått enzyminducerande läkemedel (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) visar att elimineringshastigheten av flekainid 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 iakttas vid samtidig användning av bupropion (metaboliseras genom CYP2D6-isoenzymet) med Tambocor. Behandlingen ska inledas med den lägsta dosen. Om bupropion läggs till i behandlingen när patienten redan får Tambocor ska man överväga att reducera dosen Tambocor.

Hjärtglykosider: flekainid kan höja plasmakoncentrationen av digoxin med ca 15 %, vilket sannolikt inte har någon klinisk betydelse för patienter vars digoxinhalt ligger på terapeutisk nivå.

Det rekommenderas att plasmakoncentrationen av digoxin bestäms som tidigast 6 timmar efter digoxinintaget innan behandling med Tambocor inleds eller efter inledandet av behandlingen.

Tambocor kan användas samtidigt med orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av preparatet under graviditet har inte påvisats. Flekainid passerar placentabariären. Användning av Tambocor under graviditet rekommenderas endast om den eventuella nyttan överväger de eventuella riskerna.

Amning

Flekainid utsöndras i 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 Tambocor Retard under amning endast om den eventuella nyttan överväger de eventuella riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningarna som Tambocor Retard eventuellt orsakar, såsom yrsel och synrubbningar (se avsnitt 4.8), kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och frekvens. 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, darrning, rodnad i ansiktet, sömnhet, huvudvärk, perifer neuropati, kramper, dyskinesier.

Ögon:

Mycket vanliga: synrubbningar, 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 Tambocor varit förknippad med 1:1 AV-ledning i samband med ökad hjärtfrekvens.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Dosberoende förlängningar av PR- och QRS-intervall kan förekomma. Förändrad synkroniseringströskel (se avsnitt 4.4).

AV-block av grad II och III, hjärtstopp, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt, bröstsmärta, hypotension, hjärtinfarkt, hjärklappning, sinuspaus eller -arrest samt takykardi (AT eller VT) eller kammarflimmer. Manifestation 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 galla:

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 symtom och/eller symtom 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 reducerar 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 reledningsstörningar ska övervägas. Då halveringstiden för flekainid i plasma är ca 20 timmar kan symptomatisk behandling behöva pågå under en lång tid. 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, ATC-kod:

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 reledningen 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 reledningen 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 reledningsbanorna vid anterograd och särskilt retrograd reledning. 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 reducera hjärtfrekvensen. 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 sänka ejektionsfraktionen och hjärtats minutvolym samt störa vänsterkammerfunktionen. 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

Tambocor Retard depotkapslarna innehåller polymerdragerade mikrogranulat som möjliggör en kontrollerad frigörelse av den aktiva substansen. Flekainidacetat frigörs kontrollerat från varje mikrogranulat, vilket möjliggör förlängd absorptionstid utan att ändra parametrarna för elimineringen. Absorptionen av flekainidacetat är över 80 % vid oral administrering. Efter intag av en Tambocor Retard 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:e timmen. Plasmakoncentrationerna ökar i relation till dosen inom dosintervallet 50–300 mg. Vid jämviktskoncentration 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 jämviktskoncentration, 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. Ungefär 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 påskynda elimineringen av flekainid genom hemodialys. Tambocor är effektivt vid långtidsbehandling och ingenting tyder på utveckling av tolerans eller beroende efter ett års användning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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

Tambocor Retard 100 mg

Kapselkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Makrogol 400

Talk

Kapseldragering:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg:

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid

Kaliumhydroxid

Tambocor Retard 200 mg

Kapselkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)

Makrogol 400

Talk

Kapseldragering:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Svart järnoxid (E172)

Erytrosin (E127)

Tryckfärg:

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol

Ammoniumhydroxid eller Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning.

Förpackningsstorlek: 30 depotkapslar.

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

Viatriis Oy
Vaisalavägen 2-8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tambocor Retard 100 mg: 17411
Tambocor Retard 200 mg: 17412

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.3.2003
Datum för den senaste förnyelsen: 2.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.2.2023