

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tambocor 10 mg/ml injeksjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Flekainidacetat 10 mg/ml

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylaktisk behandling kun ved alvorlige, sterkt invalidiserende tilfeller av supraventrikulære arytmier.

- a) Konvertering av nyoppstått atrieflimmer, atrietykardi og forsøksvis ved atrieflutter.
- b) Anfallsbehandling av paroksysmal supraventrikulær reentrytakykardi (nodal eller ved preeksitasjon, WPW-syndrom).
- c) Konvertering av livstruende ventrikulær takykardi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Initiering av behandling med flekainidacetat og doseendringer bør foretas på sykehuset under EKG-overvåkning og kontroll av plasmanivået. Den kliniske avgjørelsen om å initiere flekainidbehandling skal tas i samråd med en spesialist.

Dosering

Voksne og barn over 12 år:

Bolusinjeksjon: Initialt anbefales 2 mg/kg gitt langsomt over minst 10 minutter eller i oppdelte doser. Kontinuerlig EKG-måling utføres på alle pasienter som får bolusinjeksjon. Injeksjonen bør stoppes når arytmien er under kontroll. Maksimaldose er 150 mg.

Intravenøs infusjon: Intravenøs infusjon kan begynnes umiddelbart etter den initiale bolusinjeksjon. Administreres som følger:

Første time: 1,5 mg/kg/time. Deretter 0,1-0,25 mg/kg/time.

Maksimal kumulativ dose de første 24 timer bør ikke overskride 600 mg.

Det anbefales dosereduksjon sammen med EKG-monitorering hos pasienter med persisterende ventrikulær takykardi og/eller med samtidig nedsatt hjertefunksjon/ nyrefunksjon. Det anbefales en initialdose på 1 mg/kg over 30 minutter, deretter 0,75 mg/kg i 1 time. Påfølgende timer: 0,1 mg/kg.

Infusjonstiden bør ikke overskride 24 timer. Maksimal kumulativ dose i løpet av de første 24 timer bør ikke overskride 300 mg.

Ved overgang fra infusjon til oral behandling gis en tablett (100 mg) og infusjonen minskes gradvis med 20 % hver time og avsluttes etter 4 timer. En oral dose på 1-2 tabletter gis 12 timer etter den første orale dose. Deretter normal vedlikeholdsdose i forhold til pasientens eliminasjonskapasitet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Flekainid er kontraindisert ved hjertesvikt og hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt som enten har asymptomatisk ventrikulær ektopi eller asymptomatisk, forbigående ventrikulær takykardi.

Flekainid er kontraindisert ved kardiogent sjokk.

Flekainid er også kontraindisert hos pasienter med langvarig atrieflimmer som ikke er forsøkt konvertert til sinusrytme, og pasienter med hemodynamisk signifikant hjerteklaffsykdom.

Kjent Brugadas syndrom.

Med mindre akutt pacing er tilgjengelig, skal ikke flekainid gis til pasienter som har sinusknutedysfunksjon, atrial ledningsfeil, AV-blokk grad II og III, komplett høyre eller venstre grenblokk, bifasikulært grenblokk eller distalblokk.

Betydelig nedsatt venstre ventrikkelfunksjon eller uttalt venstre ventrikkelhypertrofi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oral behandling med flekainid bør initieres på sykehus eller under direkte tilsyn av spesialist dersom pasienten har:

- AV-nodal reentry-takykardi; arytmi relatert til Wolff-Parkinson-Whites syndrom og lignende tilstander med aksessoriske ledningsbaner.
- Paroksysmalt atrieflimmer hos pasienter med invalidiserende symptomer.

Behandling av pasienter med andre indikasjoner skal fortsatt initieres på sykehus.

Intravenøs behandling med flekainid skal initieres på sykehus.

Det er vist at flekainid øker mortalitetsrisikoen etter hjerteinfarkt hos pasienter med asymptomatisk ventrikkelarytmi.

I likhet med andre antiarytmika, kan flekainid ha proarytmiske effekter, dvs. det kan forårsake en alvorligere type arytmi, øke hyppigheten av preeksisterende arytmi eller alvorlighetsgraden av symptomene (se pkt. 4.8).

Pga. risikoen for proarytmisk effekt, bør hjertefunksjonen undersøkes nøye før behandling initieres, selv hos pasienter med supraventrikulær arytmi. Pasienter med paroksysmal ventrikulær takykardi bør gjennomgå en elektrofysiologisk test før behandling initieres.

Det bør unngås å gi flekainid til pasienter med strukturell hjertesykdom eller unormal venstre ventrikkelfunksjon (se pkt. 4.8).

Flekainid bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har fått akutt atrieflimmer etter hjertekirurgi.

Kontinuerlig EKG-overvåking er anbefalt for alle pasienter som får bolusinjeksjon.

Flekainid forlenger QT-intervallet og utvider QRS-komplekset med 12-20 %. Effekten på JT-intervallet er ubetydelig.

Siden plasmaelimineringen av flekainid kan være vesentlig langsommere bli markert/betydelig nedsatt hos pasienter med signifikant/betydelig nedsatt leverfunksjon, bør flekainid ikke anvendes hos slike pasienter med mindre de potensielle fordeler oppveier risikoen. Monitorering av plasmanivå er anbefalt.

Forsiktighet utvises og en redusert dose anbefales til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 35 ml/minutt/1,73 m²), og terapeutisk legemiddelmonitorering anbefales.

Eliminasjonshastigheten for flekainid fra plasma kan være redusert hos eldre (på grunn av redusert eliminasjonshastighet). Dette bør tas i betraktning ved dosejustering.

Brugadas syndrom kan bli demaskert under flekainidbehandling. Dersom det under behandling med flekainid utvikles EKG-endringer som kan tyde på Brugadas syndrom, bør seponering av behandlingen vurderes.

Elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypo- og hyperkalemi) bør korrigeres før bruk av flekainid (se pkt. 4.5 for eksempler på legemidler som forårsaker elektrolyttforstyrrelser).

Alvorlig bradykardi eller uttalt hypotensjon bør korrigeres før behandling med flekainid.

Flekainid kan øke stimuleringsterskelen under endokardial pacemakerbehandling, det vil si det senker følsomheten for endokardial pacing. Denne effekten er reversibel og mer markant ved den akutte pacingterskelen enn ved den kroniske. Flekainid bør derfor brukes med forsiktighet av pasienter med permanent pacemaker eller midlertidige pace-elektroder, og bør ikke gis til pasienter med eksisterende lav terskel eller pacemakere som ikke kan programmeres hvis det ikke er mulighet for akutt pacing.

Hos pasienter med hjertesvikt kan preparatets svake negative inotrope effekt tenkes å få økt klinisk betydning. Eliminasjonshastigheten kan reduseres. Hos enkelte pasienter har det vært vanskeligheter med defibrillering. I de fleste rapporterte tilfellene forelå preeksisterende hjertesykdom med forstørret hjerte, sykehistorie med hjerteinfarkt, arteriosklerotisk hjertesykdom, eller hjertesvikt.

Plasmakonsentrasjonsmålinger anbefales hos pasienter med hjertheinsuffisiens, høydosepasienter og pasienter på langtidsbehandling.

Pediatrisk populasjon

Flekainid er ikke anbefalt brukt hos barn under 12 år, siden det ikke finnes tilstrekkelige data på bruk i denne aldersgruppen.

Melkeprodukter (melk, morsmelkerstatning og muligens yoghurt) kan nedsette absorpsjon av flekainid hos barn og spedbarn. Flekainid er ikke godkjent for bruk hos barn <12 år. Toksisitet av flekainid er rapportert under behandling med flekainid hos barn med redusert inntak av melk og hos spedbarn som har byttet fra morsmelkerstatning til dekstrosetilskudd.

Dette legemidlet inneholder 37,6 mg natrium per 15 ml glassampulle, tilsvarende 1,9% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for voksne.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klasse I-antiarytmika: Flekainid bør ikke administreres samtidig med andre klasse I-antiarytmika

Klasse II-antiarytmika: Forsiktighet bør utvises når flekainid gis sammen med klasse II-antiarytmika (f.eks. betablokkere) på grunn av muligheten for additiv negativ inotrop effekt.

Klasse III-antiarytmika: Dersom flekainid gis samtidig med med amiodaron, bør den vanlige flekainiddosen halveres, og pasienten bør overvåkes nøye med tanke på bivirkninger. I slike tilfeller er overvåking av plasmanivået sterkt anbefalt.

Klasse IV-antiarytmika: Det må utøves forsiktighet ved bruk av flekainid samtidig med kalsiumblokkere, f.eks. verapamil.

Det kan oppstå livstruende eller til og med fatale bivirkninger på grunn av interaksjoner som forårsaker økt plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.9). Flekainid blir i stor grad metabolisert av CYP2D6, og samtidig bruk av legemidler som hemmer (f.eks. antidepressiver, nevroleptika, propranolol, ritonavir, enkelte histaminer) eller induserer (f.eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) dette isoenzymet, kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av flekainid.

Nedsatt nyrefunksjon kan også medføre økt plasmanivå på grunn av redusert clearance av flekainid (se pkt. 4.4).

Hypokalemi, men også hyperkalemi eller andre elektrolyttforstyrrelser, bør korrigeres før administrering av flekainid. Hypokalemi kan oppstå ved samtidig bruk av diuretika, kortikosteroider eller laksativer.

Antihistaminer: Økt risiko for ventrikkelarytmi ved bruk av *mizolastin* og *terbinafin* (unngå samtidig bruk).

Antivirale midler: Plasmakonsentrasjonen økes av *ritonavir*, *lopinavir* og *indinavir* (økt risiko for ventrikkelarytmi) (unngå samtidig bruk).

Antidepressiver: *Fluoksetin*, *paroksetin* og andre antidepressiver øker plasmakonsentrasjonen av flekainid; økt risiko for arytmi med *trisykliske antidepressiver*.

Antiepileptika: Begrensede data for pasienter som har fått kjente enzyminduktorer (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) tyder på ca 30 % økt eliminasjonshastighet av flekainid.

Antipsykotika: *Klozapin* – økt risiko for arytmier.

Midler mot malaria: *Kinin* øker plasmakonsentrasjonen av flekainid.

Antifungale midler: *Terbinafin* kan øke plasmakonsentrasjonen av flekainid på grunn av hemmet CYP2D6-aktivitet.

Diuretika: Hypokalemi, som er en klasseeffekt, medfører økt kardiotoxisitet.

H2-antihistaminer (for behandling av magesår): H2-antagonisten *cimetidin* hemmer metabolismen av flekainid. Hos friske personer som fikk *cimetidin* (1 g daglig) i 1 uke, økte AUC for flekainid med ca. 30 % og halveringstiden økte med ca. 10 %.

Røykeslutt-midler: Samtidig administrering av *bupropion* (metaboliseres av CYP2D6) og flekainid må utføres med forsiktighet, og ved igangsetting av behandlingen bør dosen av legemidlet som administreres samtidig, velges fra nedre del av doseringsområdet. Dersom *bupropion* blir lagt til behandlingsregimet for en pasient som allerede får flekainid, bør et eventuelt behov for dosereduksjon av det opprinnelige legemidlet vurderes.

Hjerteglykosider: Flekainid kan forårsake en økning på ca. 15 % i plasmanivået av *digoksin*. Dette synes ikke å ha noen klinisk betydning hos pasienter med plasmanivåer innenfor det terapeutiske området. Hos pasienter som behandles med *digitalis* anbefales det at plasmanivået av *digoksin* måles tidligst seks timer etter administrering av *digoksin*, før eller etter administrering av flekainid.

Flekainid kan gis sammen med heparin og orale antikoagulantia (warfarin). Det er ingen kjente interaksjoner med nye orale antikoagulantia (f.eks. dabigatran, rivaroksaban, apiksaban).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Hos kaniner av arten New Zealand White medførte høye doser av flekainid noen fostermisdannelser, men disse effektene ble ikke sett hos rotter eller kaniner av arten Dutch Belted. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke fastslått. Data har vist at flekainid går over i placenta og fosteret hos pasienter som bruker flekainid under graviditet. Flekainid bør ikke brukes ved graviditet med mindre fordelene oppveier risikoen.

Amming

Flekainid går over i morsmelk i konsentrasjoner som kan påvirke barnet. Plasmakonsentrasjoner hos diende spedbarn er 5-10 ganger lavere enn terapeutiske legemiddelkonsentrasjoner. Selv om risikoen for bivirkninger hos diende spedbarn er svært liten, bør flekainid kun brukes under amming dersom fordelene oppveier risikoen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre, bruke maskiner og utføre risikofylt arbeid kan påvirkes av bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser, dersom disse bivirkningene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklasser og hyppighet. Hyppigheten er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

mindre vanlige: redusert antall røde blodceller, redusert antall hvite blodceller og redusert antall blodplater

Forstyrrelser i immunsystemet

svært sjeldne: økt antinukleært antistoff, med og uten systemisk inflammasjon

Psykiatriske lidelser

sjeldne: hallusinasjoner, depresjon, forvirringstilstand, angst, amnesi, insomni

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: svimmelhet, som vanligvis er forbigående

sjeldne: parestesi, ataksi, hypoestesi, hyperhidrose, synkope, tremor, rødming, somnolens, hodepine
**, perifer nevropati, krampe, dyskinesi

Øyesykdommer

svært vanlige: synsforstyrrelser slik som diplopi og tåkesyn

svært sjeldne: avleiringer på kornea

Sykdommer i øre og labyrint

sjeldne: tinnitus, vertigo

Hjertesykdommer

vanlige: proarytmi (mest sannsynlig hos pasienter med strukturell hjertesykdom).*

mindre vanlige: pasienter med atrieflutter kan utvikle en 1:1 AV-ledning med økt hjerterefrekvens.

ikke kjent: doserelatert økning av PR- og QRS-intervallet kan forekomme (se pkt. 4.4). Endret pacingterskel (se pkt. 4.4). Atrioventrikulær blokk-annengrads og tredje grads, hjertestans, bradykardi, hjertesvikt / kongestiv hjertesvikt, brystmerter, hypotensjon, hjerteinfarkt, palpitasjoner, sinusarrest og takykardi (AT eller VT) eller ventrikkelflimmer. Demaskering av pre-eksisterende Brugada syndrom.

Flekainids moderate negative inotrope effekt gjør seg særlig gjeldende ved for rask i.v. injeksjon eller infusjon hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: dyspné

sjeldne: lungeinfeksjon

ikke kjent: lungefibrose, interstitiell lungesykdom

Gastrointestinale sykdommer

mindre vanlige: kvalme**, oppkast**, konstipasjon, abdominal smerte, nedsatt appetitt, diaré, dyspepsi, flatulens

Sykdommer i lever og galleveier

sjeldne: forhøyede leverenzymmer, med og uten ikterus

ikke kjent: nedsatt leverfunksjon

Hud- og underhudssykdommer

mindre vanlige: allergisk dermatitt, inkludert utslett, alopesi

sjeldne: alvorlig urticaria

svært sjeldne: lysfølsomhetsreaksjon

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

ikke kjent: artralgi, myalgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsområdet

vanlige: asteni, fatigue, pyreksi, ødem

* I likhet med andre antiarytmika kan flekainid virke proarytmisk, særlig ved doser > 300 mg/døgn. Faren er størst ved nedsatt ventrikkelfunksjon, betydelig venstre ventrikkelhypertrofi og hos pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt. Den aktuelle arytmie kan forverres (som 1:1 –overledning ved atrieflutter) eller ny arytmie oppstå (som «torsades de pointes»-ventrikkel-takykardi)

** Disse bivirkningene opptrer særlig i starten av behandlingen og hvis flekanid gis for raskt i.v. Disse forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling eller ved dosereduksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av flekainid er en potensielt livstruende medisinsk akutsituasjon. Økt følsomhet for legemidlet og plasmanivåer over terapeutisk nivå kan også skyldes legemiddelinteraksjon (se pkt. 4.5). Ingen spesifikk antidot er kjent. Det finnes ingen kjent metode for å fjerne flekainid raskt fra systemet. Hemodialyse og hemoperfusjon er uten effekt.

Behandlingen bør være støttende og kan omfatte fjerning av uabsorbert legemiddel fra gastrointestinalkanalen. Behandling kan inkludere inotrope legemidler eller hjertestimulerende midler som dopamin, dobutamin eller isoproterenol, kunstig respirasjon og assistert sirkulasjon (f.eks. ballongpumping). Innsettelse av temporær pacemaker bør vurderes ved store ledningsforstyrrelser. På bakgrunn av en plasmahalveringstid på ca. 20 timer, kan det hende at disse støttetiltakene må opprettholdes over lengre tid. Forsert diurese med surgjøring av urinen skal teoretisk fremme utskillelsen av legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Klasse Ic antiarytmikum (loktanestetisk og membranstabiliserende effekt). ATC-kode: C01B C04.

Har liten effekt på hjertets automatisitet og ingen antikolinerge effekter. Ledningshastigheten av impulser i atrier, atrioventrikulærknuten og fremfor alt i His-Purkinjesystemet nedsettes. Flekainid forlenger selektivt ledningstiden og effektiv refraktærperiode i både antegrad og retrograd retning i aksessoriske ledningsbaner. Effekten av flekainid kan sees på EKG som en forlengelse av PR-intervallet og en QRS-breddeøkning. Effekten på JT-intervallet er ubetydelig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hurtig og nesten fullstendig fra gastrointestinaltractus og når maks. plasmakonsentrasjon i løpet av 2-3 timer. Proteinbindingsgrad er 40 %.

Distribusjon

Flekainid fordeles til alle vev. Distribusjonsvolum 6-8 liter/kg.

Biotransformasjon

Halveringstid er ca. 14 timer. Hos eldre pasienter ca. 20 timer. Enkelte kan ha betydelig lengre halveringstid (se Dosering). Terapeutisk serumkonsentrasjon er 200-1000 ng/ml (0,4-2,0 mikromol/liter).

Eliminasjon

Ca. 86 % av total dose utskilles via nyrene, hvorav halvparten som uforandret flekainid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat 14,85 mg konsentrert eddiksyre og 1,07 mg vann til injeksjonsvæsker til 1 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Beskyttes mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 x 15 ml glassampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæsken kan fortynnes eller injiseres i glukose infusjonsvæske 50 mg/ml. Dersom kloridholdige oppløsninger som natriumklorid 9 mg/ml eller Ringer-laktat anvendes, skal injeksjonsvæsken fortynnes i et volum på minst 500 ml for å unngå utfelling.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT-nr. 7126

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1 september 1986

Dato for siste fornyelse: 18. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2023