

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flecainid Sandoz 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder 100 mg flekainidacetat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, bikonvekse, udrauerte tabletter med delestrek preget på den ene siden med bokstaven «C» over streken og «FJ» under, og delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av

1. AV-nodal reentrytakykardi; arytmier assosiert med Wolff-Parkinson-White-syndrom og lignende sykdommer i de aksessoriske ledningsbanene når annen behandling har vært ineffektiv.
2. Alvorlig symptomatisk og livstruende paroksysmal ventrikkellarytmi der annen behandling ikke har gitt resultater. Også i de tilfeller der annen behandling ikke har blitt tolerert.
3. Paroksysmale atriearytmier (atrieflimmer, atrieflutter og atrietykardi) hos pasienter med invalidiserende symptomer etter konvertering forutsatt at det foreligger et uttalt behov for behandling ut fra alvorlighetsgraden av de kliniske symptomene, og annen behandling har vært ineffektiv. Strukturell hjertesykdom og/eller nedsatt venstre ventrikkelfunksjon bør utelukkes på grunn av økt risiko for proarytmisk effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Initiering av behandling med flekainidacetat og doseendringer bør skje under medisinsk overvåking og monitorering av EKG av plasmanivået. Disse tiltak kan i noen tilfeller kreve sykehusinnleggelse for enkelte pasienter, særlig hos pasienter med livstruende ventrikulære arytmier. Slike beslutninger bør treffes i samråd med en spesialist. Hos pasienter som har en underliggende organisk hjertelidelse og spesielt pasienter som har hatt myokardinfarkt, skal flekainidbehandling kun startes når andre antiarytmika, med unntak av klasse IC (spesielt amiodaron), er ineffektive eller ikke tolereres, og når ikke-farmakologisk behandling (kirurgi, ablasjon, implantert defibrillator) ikke er indisert. Nøye medisinsk monitorering av EKG og plasmanivået er påkrevd under behandlingen.

Voksne og barn i alderen 13–17 år:

Supraventrikulære arytmier: Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, og de fleste pasientene vil være kontrollert med denne dosen. Om nødvendig kan dosen økes til maksimalt 300 mg daglig.

Ventrikulære arytmier: Anbefalt startdose er 100 mg to ganger daglig. Maksimal daglig dose er 400 mg, noe som normalt er forbeholdt pasienter med kraftig kroppsbygning, eller når det er nødvendig å raskt få

arytmien under kontroll. Etter 3–5 dager anbefales det at dosen justeres progressivt til det laveste nivået som kontrollerer arytmi. Det kan være mulig å redusere dosen ved langvarig behandling.

Eldre:

Hos eldre pasienter er maksimal daglig startdose 100 mg én gang daglig (eller 50 mg to ganger daglig) da eliminasjonshastigheten av flekainid fra plasma kan være redusert hos eldre. Dette skal tas hensyn til ved justering av dosen. Dosen for eldre skal ikke overskride 300 mg én gang daglig (eller 150 mg to ganger daglig).

Pediatrik populasjon: Flecainid Sandoz er ikke anbefalt til barn under 12 år siden det ikke foreligger tilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

Plasmanivåene:

Basert på PVC-suppresjon, ser det ut til å være nødvendig med et plasmanivå på 200–1000 ng/ml for å oppnå maksimal terapeutisk effekt. Ved plasmanivåer på over 700–1000 ng/ml er det økt sannsynlighet for bivirkninger.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance på 35 ml/min/1,73 m² eller mindre), er maksimal startdose 100 mg én gang daglig (eller 50 mg to ganger daglig). I slike tilfeller anbefales det sterkt at plasmanivået monitoreres ofte. Avhengig av effekt og toleranse kan dosen økes forsiktig. Etter 6–7 dager kan dosen justeres, avhengig av effekt og toleranse. Noen pasienter med alvorlig nyresvikt kan ha svært langsom clearance av Flecainid Sandoz og dermed forlenget halveringstid (60–70 timer).

Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal monitoreres nøye, og dosen skal ikke overskride 100 mg én gang daglig (eller 50 mg to ganger daglig).

Pasienter som har en permanent pacemaker in situ må behandles med forsiktighet, og dosen skal ikke overskride 100 mg to ganger daglig.

Pasienter som samtidig behandles med cimetidin eller amiodaron, må monitoreres nøye. Hos noen pasienter kan det være nødvendig å redusere dosen, og den bør ikke overskride 100 mg to ganger daglig. Pasientene skal monitoreres i behandlingens start- og vedlikeholdsfase.

Monitorering av plasmanivået og EKG-kontroll anbefales ved regelmessige intervaller (EKG- kontroll én gang per måned, og langtids-EKG hver tredje måned) under behandlingen. I behandlingens startfase og når dosen økes, bør det tas EKG hver 2.–4. dag.

Når Flecainid Sandoz gis til pasienter med doserestriksjoner, skal EKG kontrolleres ofte (i tillegg til regelmessig monitorering av flekainidplasma). Dosen bør justeres i intervaller på 6–8 dager. Hos disse pasientene skal det tas EKG i uke 2 og 3 for å kontrollere den individuelle dosen.

Administrasjonsmåte

Tablettene administreres peroralt. Tablettene bør tas sammen med litt drikke.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Flekainid er kontraindisert ved hjertesvikt og hos pasienter som har hatt myokardinfarkt som enten har asymptomatisk ventrikulær ektopi eller asymptomatisk, forbigående ventrikulær takykardi.
- Flekainid er kontraindisert ved kardiogent sjokk.
- Pasienter med langvarig atrieflimmer som det ikke er gjort forsøk på å konvertere til sinusrytme, og pasienter med hemodynamisk signifikant hjerteklaffsykdom.
- Pasienter med redusert eller nedsatt ventrikkelfunksjon, kardiogent sjokk, alvorlig bradykardi (mindre enn 50 slag per minutt), alvorlig hypotensjon.
- Bruk i kombinasjon med klasse I-antiarytmika (natriumkanalblokkere).

- Kjent Brugadas syndrom.
- Med mindre akutt pacing er tilgjengelig, skal ikke flekainid gis til pasienter som har sinusknutedysfunksjon, atrial ledningsfeil, andre- eller tredjegrads atrioventrikulær blokk, grenblokk eller distalblokk.
- Pasienter med asymptomatisk eller lett symptomatisk ventrikulær arytmi bør ikke behandles med flekainid.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oral behandling med flekainid bør skje 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 med flekainid og dosejustering bør igangsettes under medisinsk overvåking, og EKG og plasmaverdier må kontrolleres. Sykehusinnleggelse kan være nødvendig under disse prosedyrene hos visse pasienter, spesielt hos pasienter med potensielt livstruende ventrikkelarytmi.

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).

Man bør unngå å gi flekainid til pasienter med strukturell hjertesykdom eller unormal venstre ventrikkel-funksjon (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.

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.

Siden eliminasjonen av flekainid fra plasma kan være vesentlig langsommere hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon, skal flekainid kun gis til disse pasientene hvis de potensielle fordelene oppveier for risikoen. Det er anbefalt å overvåke plasmanivået.

Flekainid skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance ≤ 35 ml/min/1,73 m²), og terapeutisk legemiddelmonitorering anbefales.

Eliminasjonshastigheten for flekainid fra plasma kan være redusert hos eldre. Dette bør tas i betraktning ved dosejustering.

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

Elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hypo- og hyperkinesi) bør korrigeres før bruk av flekainid (se pkt. 4.5 om noen legemidler som forårsaker elektrolyttforstyrrelser).

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

Flekainid kan øke stimuleringsterskelen under endokardial pacemakerbehandling, dvs. 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.

Vanligvis er en fordobling av pulsbredde eller spenning tilstrekkelig for å gjenopprette rytmen, men det kan være vanskelig å oppnå en ventrikulær terskel på under 1V ved implantasjon hvis det samtidig behandles med flekainid.

Hos enkelte pasienter har man hatt vanskeligheter med defibrillering. I de fleste rapporterte tilfellene forelå preeksisterende hjertesykdommer som forstørret hjerte, tidligere myokardinfarkt, arteriosklerotisk hjertesykdom eller hjertesvikt.

Det er rapportert økt ventrikkelfrekvens ved atrieflimmer i tilfeller der behandlingen ikke har vært effektiv. Flekainid har en selektiv effekt som øker refraktærperioden av de anterograde og spesielt de retrograde ledningsbanene. Disse effektene gjenspeiler seg i EKG som forlengelse av QTc-intervallet hos de fleste pasienter; følgelig er det ubetydelig effekt på JT-intervallet. Det er likevel rapportert om forlengelse av JT-intervallet på opptil 4 %. Denne påvirkningen er imidlertid mindre uttalt enn det som er observert med legemidler som inneholder klasse Ia-antiarytmika.

Meieriprodukter (melk, morsmelktillegg og muligens yoghurt) kan redusere absorpsjonen av flekainid hos barn og spedbarn. Flecainid Sandoz er ikke godkjent til bruk hos barn under 12 år, men det er imidlertid rapportert flekainidtoksisitet under behandling av barn som har redusert inntaket av melk og hos spedbarn som ble byttet over fra morsmelktillegg til tilskudd av dekstrose.

Flecainid Sandoz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

For ytterligere advarsler og forsiktighetsregler, se pkt. 4.5.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Klasse I-antiarytmika: Flecainid Sandoz bør ikke administreres samtidig med andre klasse I-antiarytmika (se pkt. 4.3).

Klasse II-antiarytmika: Man må være oppmerksom på muligheten for additive negative inotrope effekter av klasse II-antiarytmika, dvs. betablokkere, deriblant Flecainid Sandoz.

Klasse III-antiarytmika: Dersom Flecainid Sandoz gis samtidig 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 Flecainid Sandoz samtidig med kalsiumkanalblokkere, 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. antidepressiva, nevroleptika, propranolol, ritonavir, enkelte antihistaminer) eller induserer (f.eks. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) dette iso-enzymet, kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av flekainid (se nedenfor).

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).

Antidepressiva: *Fluoksetin*, *paroxetin* og andre antidepressiva øker plasmakonsentrasjonen av flekainid; økt risiko for arytmi med *trisykliske antidepressiva*.

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

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 føyd til behandlingsregimet for en pasient som allerede får flekainid, bør et eventuelt behov for dosereduksjon av det opprinnelige medikamentet vurderes.

Hjerteglykosider: Flekainid kan føre til at digoksinkonsentrasjonen i plasma øker med omtrent 15 %, noe som normalt er uten klinisk betydning for pasienter med plasmanivå innenfor det terapeutiske området. Det anbefales at digoksinnivået i plasma hos pasienter som er behandlet med digitalis, måles tidligst seks timer etter at de har fått en dose med digoksin, før eller etter administrasjon av flekainid.

Antikoagulanter: Behandling med Flecainid Sandoz er forenlig med bruk av orale antikoagulanter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen holdepunkter for å si noe om virkestoffets sikkerhet under graviditet hos mennesker. 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 (se pkt. 5.3). 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. Dersom Flecainid Sandoz skal brukes under graviditet, må fordelene oppveie risikoen.

Amming

Flecainid Sandoz utskilles i morsmelk hos mennesker (se pkt. 5.2). Plasmakonsentrasjoner hos diende spedbarn er 5-10 ganger lavere enn terapeutiske virkestoffkonsentrasjoner. Selv om risikoen for bivirkninger hos diende spedbarn er svært liten, bør flekainid brukes under amming bare 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 slike foreligger.

4.8 Bivirkninger

Som andre antiarytmika kan Flecainid Sandoz forårsake arytmi. Eksisterende arytmi kan forverres eller ny arytmi kan oppstå. Risikoen for pro-arytmisk effekt er mest sannsynlig hos pasienter med strukturell hjertesykdom og/eller signifikant nedsatt venstre ventrikkelfunksjon.

De vanligste kardiovaskulære bivirkningene er andre- og tredjegrads AV-blokk, bradykardi, hjertesvikt, brystmerter, myokardinfarkt, hypotensjon, sinusarrest, takykardi (AT og VT) og palpitasjoner.

De vanligste bivirkningene er ørhet og synsforstyrrelser som forekommer hos omtrent 15 % av pasientene. Disse bivirkningene er vanligvis forbigående og forsvinner når man fortsetter med eller reduserer dosen. Den følgende listen over bivirkninger er basert på erfaringer fra kliniske studier og bivirkninger som er rapportert etter markedsføring av produktet.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og hyppighet. Hyppigheten er definert som:

svært vanlige ($\geq 1/10$)

vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)

mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ og $< 1/100$)

sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)

svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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: svekket syn, som diplopi og tåkesyn

svært sjeldne: avleiriinger 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 grad, hjerrestans, bradykardi, hjertesvikt / kongestiv hjertesvikt, brystmerter, hypotensjon, hjersteinfarkt, palpitasjoner, sinusarrest og takykardi (AT eller VT) eller ventrikkelflimmer. Demaskering av pre-eksisterende Brugada syndrom.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: dyspné
sjeldne: lungebetennelse
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

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 virkestoffet og plasmanivåer over terapeutisk nivå kan også skyldes legemiddelinteraksjon (se pkt. 4.5). Det finnes ingen kjent antidot.

Overdosering kan føre til hypotensjon, anfall, bradykardi, forsinket overledning (sinoatriell blokk eller AV-blokk) og asystole. QRS- og QT-intervallet blir forlenget, og ventrikkelarytmi kan forekomme. Flekainid kan bremse eller konvertere atrieflimmer til rask atrieflutter.

Det finnes ingen kjent metode for å fjerne flekainid raskt fra systemet. Verken dialyse eller hemoperfusjon er effektivt.

Behandlingen bør være støttende og kan omfatte fjerning av uabsorbert virkestoff fra GI-kanalen. Intravenøs administrering av 8,4 % natriumbikarbonat reduserer virkningen av flekainid. Videre tiltak kan omfatte inotrope midler eller hjertestimulerende midler som dopamin, dobutamin eller isoproterenol, samt mekanisk ventilasjon og assistert sirkulasjon (f.eks. ballongpumping). Ved ledningsblokk bør innsetting av en midlertidig transvenøs pacemaker vurderes. På bakgrunn av en plasmahalveringstid på omtrent 20 timer, kan det hende at disse støttetiltakene må opprettholdes over lengre tid. Forsert diurese med surgjøring av urinen skal teoretisk fremme utskillelsen av virkestoffet. Intravenøs fettemulsjon og ekstrakorporal membran-oksygenering kan vurderes i hvert enkelt tilfelle.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiarytmika, klasse IC, Flekainid, ATC-kode: CO1 BC 04

Flekainidacetat er et antiarytmikum med klasse IC-egenskaper som brukes i behandlingen av alvorlig symptomatisk livstruende ventrikulære arytmier og supraventrikulære arytmier.

Elektrofysiologisk har flekainid en lokalanestetisk effekt og tilhører gruppen av klasse IC-antiarytmika. Det er et lokalanestetikum av amidtypen som er strukturelt relatert til prokainamid og enkainid på den måten at disse stoffene også er derivater av benzamid.

Klassifiseringen av flekainid som et klasse IC-antiarytmikum er basert på tre egenskaper: kraftig blokker av de raske natriumkanalene i hjertet; langsom inhibisjonskinetikk i natriumkanalen (noe som er et tegn på langsom binding til og dissosiasjon fra natriumkanalene); og virkestoffets ulike effekt på aksjonspotensialets varighet i henholdsvis den ventrikulære muskelen (ingen effekt) og Purkinjefibrene (varigheten blir markant kortere). Disse egenskapene fører til en markant reduksjon i ledningshastigheten i de fibrene som er avhengig av fibrene i de raske kanalene for depolarisering, men en moderat økning i den effektive refraktære periode ved tester utført i isolert hjertevev. Disse elektrofysiologiske egenskapene til flekainideacetat kan føre til forlengelse av PR-intervallet og QRS-varigheten på EKG. Ved svært høye konsentrasjoner har flekainid en svak undertrykkende effekt på den langsomme kanalen i myokardiet. Dette ledsages av en negativ inotrop effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Flekainid absorberes nesten fullstendig etter peroral administrasjon og gjennomgår ingen omfattende første passasje-metabolisme. Biotilgjengeligheten av flekainidacetat-tabletter er omtrent 90 %. Det terapeutiske området for plasmakonsentrasjonen er generelt ansett å være 200–1000 ng per ml. Ved intravenøs administrasjon var gjennomsnittstiden for å oppnå maksimal serumkonsentrasjon 0,67 timer, mens gjennomsnittlig biotilgjengelighet var 98 %, sammenlignet med 1 time og 78 % for en oral oppløsning og 4 timer og 81 % for en tablett.

Distribusjon

Cirka 40 % av flekainid er plasmaproteinbundet. Flekainid passerer placenta og skilles ut i morsmelk.

Biotransformasjon

Flekainid Sandoz metaboliseres i utstrakt grad (pga. genetisk polymorfisme), og de to hovedmetabolittene er m-O-dealkylert flekainid og m-O-dealkylert laktam av flekainid, som begge kan ha en viss aktivitet. Metaboliseringen ser ut til å involvere cytokromet P450 og isoenzymet CYP2D6, noe som viser genetisk polymorfisme.

Eliminasjon

Flekainid Sandoz utskilles hovedsakelig i urinen, omtrent 30 % i uendret virkestoff og resten som metabolitter. Cirka 5 % utskilles i feces. Utskillelsen av flekainid reduseres ved nyresvikt, leversykdom, hjertesvikt og alkalisk urin. Hemodialyse fjerner bare cirka 1 % av flekainid i uendret form. Eliminasjonshalveringstiden til flekainid er omtrent 20 timer

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De eneste prekliniske data som er relevante for den som forskriver legemidlet, og som ikke er nevnt andre steder i denne preparatomtalen, er følgende reproduksjonseffekter. I én enkelt kaninrase forårsaket flekainid teratogenisitet og embryotoksisitet. Det finnes ikke tilstrekkelige data til å påvise en sikkerhetsmargin for denne effekten. Disse effektene ble imidlertid ikke sett hos andre kaninraser, rotter eller mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Pregelatinisert maisstivelse

Maisstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PVC/PVDC/AI-blisterpakninger eller polypropylenbeholdere med snap-on-lokk av polyetylen og pakket i en eske.

Pakningsstørrelser:

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 og 180 tabletter.

Beholder: 100, 250, 500 og 1000 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

06-4052

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

09. 10.2006/ 01.08.2011

10. OPPDATERINGSDATO

05.08.2021