

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flecainide acetate Holsten, 50 mg, tabletki
Flecainide acetate Holsten, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 50 mg lub 100 mg flekainidu octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Flecainide acetate Holsten, 50 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 7 mm.

Flecainide acetate Holsten, 100 mg, tabletki
Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 9 mm i linią podziału po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie

- nawrotnego węzłowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, arytmii związanej z zespołem Wolffa- Parkinsona-White'a i podobnymi chorobami, w których występują dodatkowe drogi przewodzenia w przypadku, gdy inne leczenie było nieskuteczne.
- ciężkiej objawowej i zagrażającej życiu napadowej arytmii komorowej, w przypadku której nie uzyskano odpowiedzi na inne rodzaje leczenia lub w przypadku, gdy inne leki nie były tolerowane.
- napadowych arytmii przedsionkowych (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i częstoskurcz) u pacjentów z powodującymi niepełnosprawność objawami po kardiowersji, pod warunkiem, że istnieje wyraźna konieczność leczenia z powodu nasilenia objawów klinicznych, w przypadku, gdy inne leczenie nie było skuteczne.

Należy wykluczyć strukturalną chorobę serca i (lub) zaburzenia czynności lewej komory serca z powodu zwiększonego ryzyka działania proarytmicznego.

Tabletki octanu flekainidu można stosować w celu utrzymania prawidłowego rytmu serca po kardiowersji za pomocą innych metod.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia octanem flekainidu i dostosowanie dawki powinno odbywać się pod nadzorem lekarza i przy monitorowaniu EKG oraz stężenia w osoczu.

W trakcie takich procedur, u niektórych pacjentów może być konieczna hospitalizacja, zwłaszcza u pacjentów z zagrażającymi życiu arytmiami komorowymi. Decyzje te należy podejmować pod nadzorem specjalisty.

U pacjentów z istniejącą kardiomiopatią organiczną, a w szczególności u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, leczenie flekainidem można rozpocząć wyłącznie, gdy inne leki przeciwarytmiczne, które nie należą do klasy I C (zwłaszcza amiodaron), są nieskuteczne lub nie są tolerowane oraz jeśli leczenie niefarmakologiczne (zabieg chirurgiczny, ablacja lub wszczepienie defibrylatora) nie jest wskazane. W trakcie leczenia wymagane jest bardzo dokładne monitorowanie EKG i stężenia w osoczu.

Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)

Arytmie nadkomorowe: zalecana dawka początkowa to 50 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do maksymalnie 300 mg na dobę.

Arytmie komorowe: zalecana dawka początkowa to 100 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka to 400 mg na dobę i zwykle stosuje się ją u pacjentów dużej postury lub w przypadkach, gdy konieczna jest szybka kontrola arytmii. Po 3 do 5 dniach zaleca się stopniowe dostosowanie dawki do najmniejszej dawki, za pomocą której można utrzymać kontrolę arytmii. Możliwe, że w trakcie długotrwałego leczenia będzie można zmniejszyć dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku maksymalna początkowa dawka dobową powinna wynosić 50 mg dwa razy na dobę, ponieważ u osób w podeszłym wieku szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki. Dawka u pacjentów w podeszłym wieku nie powinna przekraczać 300 mg na dobę (lub 150 mg dwa razy na dobę).

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania flekainidu u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności i dlatego nie należy stosować flekainidu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stężenie w osoczu

Na podstawie leczenia supresyjnego dodatkowych pobudzeń komorowych (ang. *Premature Ventricular Contraction*, PVC) wydaje się, że w celu osiągnięcia maksymalnego działania terapeutycznego konieczne może być stężenie w osoczu w zakresie 200–1000 ng/ml. Stężenia w osoczu powyżej 700–1000 ng/ml są związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 35 ml/min/1,73m² pc. lub mniej, lub stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl) maksymalna dawka początkowa powinna wynosić 100 mg na dobę (lub 50 mg dwa razy na dobę). W przypadku stosowania u tych pacjentów stanowczo zaleca się częste kontrolowanie stężenia w osoczu. Następnie, w zależności od skuteczności i tolerancji, dawkę tę można ostrożnie zwiększać. Po 6 do 7 dniach można dostosować dawkę, w zależności od skuteczności i tolerancji. U niektórych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek może występować bardzo powolny klirens flekainidu, a poprzez to wydłużenie okresu półtrwania (60–70 godzin).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy bardzo dokładnie kontrolować, dawka nie powinna przekraczać 100 mg na dobę (lub 50 mg dwa razy na dobę).

Pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem serca *in situ* należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Dawka nie powinna przekraczać 200 mg na dobę (lub 100 mg dwa razy na dobę), ponieważ wiadomo, że flekainid zwiększa wartości progowe stymulacji wsierdza.

U pacjentów leczonych jednocześnie cymetydyną lub amiodaronem konieczna jest bardzo dokładna kontrola. U niektórych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki i nie powinna ona przekraczać 200 mg na dobę (lub 100 mg dwa razy na dobę). W trakcie leczenia początkowego i podtrzymującego pacjentów tych należy nadzorować.

W trakcie leczenia zaleca się kontrolę stężenia w osoczu i kontrolę EKG w regularnych odstępach (kontrola EKG raz na miesiąc i długookresowa kontrola EKG co 3 miesiące). W trakcie leczenia początkowego i w okresie zwiększania dawki badanie EKG należy wykonywać co 2–4 dni.

W przypadku stosowania flekainidu u pacjentów, u których zakres dawkowania jest ograniczony, należy wykonywać częste badania kontrolne EKG (poza regularnym kontrolowaniem stężenia flekainidu w osoczu). Dostosowanie dawki powinno odbywać się w odstępach co 6 do 8 dni. U tych pacjentów badanie EKG należy wykonywać w 2. i 3. tygodniu w celu kontrolowania indywidualnej dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować z niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Flekainid jest przeciwwskazany do stosowania w niewydolności serca i u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których występują bezobjawowe dodatkowe pobudzenia komorowe lub bezobjawowy nieutrwalony częstoskurcz komorowy.
- Pacjenci z długotrwałym migotaniem przedsionków, u których nie doszło do próby konwersji do rytmu zatokowego.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności komór, wstrząsem kardiogenym, ciężką bradykardią (mniej niż 50 uderzeń na minutę) i ciężkim niedociśnieniem tętniczym.
- Stosowanie w skojarzeniu z lekami przeciwartmicznymi klasy I (antagonistami kanałów sodowych).
- U pacjentów z hemodynamicznie istotną chorobą zastawek serca.
- W przypadku gdy doraźna stymulacja nie jest dostępna, flekainidu nie wolno podawać pacjentom z dysfunkcją węzła zatokowego, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub wyższego stopnia, blokiem odnogi pęczka Hisa lub blokiem dystalnym.
- Pacjenci z bezobjawową arytmia komorową lub z łagodnymi objawami arytmii komorowej nie powinni stosować flekainidu.
- Rozpoznany zespół Brugadów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie doustnym flekainidem powinno odbywać się pod bezpośrednim nadzorem szpitalnym lub specjalistycznym u pacjentów z:

- nawrotnym węzłowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym, arytmia związana z zespołem Wolffa- Parkinsona-White'a i podobnymi chorobami, w których występują dodatkowe drogi przewodzenia.
- napadowym migotaniem przedsionków u pacjentów z objawami powodującymi niepełnosprawność.

Rozpoczęcie leczenia flekainidem i dostosowanie dawki powinno odbywać się pod nadzorem lekarskim i przy monitorowaniu EKG oraz stężenia w osoczu. W trakcie tych procedur u niektórych pacjentów może być wymagana hospitalizacja, głównie u pacjentów z potencjalnie zagrażającą życiu arytmia komorową.

Flekainid, tak jak inne leki przeciwaritmiczne, może wywierać działanie proarytmiczne, tj. może prowadzić do wystąpienia cięższych rodzajów arytmii, zwiększyć częstość występowania istniejącej już arytmii lub stopień nasilenia objawów (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania flekainidu u pacjentów ze strukturalną chorobą serca lub nieprawidłową czynnością lewej komory (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania flekainidu należy skorygować zaburzenia gospodarki elektrolitowej (np. hipokaliemię i hiperkaliemię) (patrz punkt 4.5 dotyczący produktów leczniczych powodujących zaburzenia elektrolitowe).

Hipokaliemia lub hiperkaliemia mogą wpływać na działanie leków przeciwaritmicznych klasy I. Hipokaliemia może wystąpić u pacjentów stosujących leki moczopędne, kortykosteroidy i środki przeczyszczające.

Przed rozpoczęciem stosowania flekainidu należy skorygować ciężką bradykardię lub znaczne niedociśnienie tętnicze.

Ponieważ u pacjentów z istotnymi zaburzeniami wątroby eliminacja flekainidu z osocza może zachodzić znacznie wolniej, flekainidu nie należy stosować u tych pacjentów, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają zagrożenia. W tych sytuacjach stanowczo zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu.

Flekainid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 35 ml/min/1,73 m² pc.) i zaleca się kontrolowanie jego stężenia terapeutycznego.

U osób w podeszłym wieku szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki.

Nie zaleca się stosowania flekainidu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania flekainidu u dzieci.

Wiadomo, że flekainid zwiększa wartości progowe stymulacji wsierdza, tj. zmniejsza wrażliwość wsierdza na stymulację. Działanie to jest przemijające i jest bardziej widoczne przy wartości progowej ostrej stymulacji niż przy wartości progowej przewlekłej stymulacji. Zatem flekainid powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u wszystkich pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem serca lub elektrodami do czasowej stymulacji, i nie należy go podawać pacjentom z istniejącymi wysokimi wartościami progowymi lub nieprogramowalnymi stymulatorami serca, chyba, że dostępne są odpowiednie środki do stymulacji ratunkowej.

Na ogół, podwojenie szerokości i napięcia impulsów jest wystarczające, aby ponownie uzyskać stymulację, jednak może być trudno uzyskać wartości progowe w komorach poniżej 1 wolta po pierwszym wszczepieniu urządzenia w przypadku przyjmowania flekainidu.

Niewielkie negatywne działanie inotropowe flekainidu może mieć znaczenie u pacjentów z predyspozycją do niewydolności serca. Występowały trudności z defibrylacją niektórych pacjentów. W większości zgłaszanych przypadków występowała już choroba serca z powiększeniem mięśnia sercowego, dodatni wywiad w kierunku zawału mięśnia sercowego, miażdżycowej choroby serca i niewydolności serca.

Flekainid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z nagłym wystąpieniem migotania przedsionków po zabiegu kardiochirurgicznym.

Wykazano, że flekainid zwiększa ryzyko umieralności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z bezobjawową arytmia komorową.

W przypadku niepowodzenia leczenia zgłaszano przyspieszenie przewodzenia komorowego w przebiegu migotania przedsionków.

Flekainid wydłuża odstęp QT i poszerza zespół QRS o 12–20%. Wpływ na odstęp JT jest nieistotny.

W wyniku leczenia flekainidem może zostać rozpoznany zespół Brugada. W przypadku wystąpienia zmian w EKG w trakcie leczenia flekainidem, które mogą wskazywać na zespół Brugada należy rozważyć przerwanie leczenia.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwartymiczne klasy I: flekainidu nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwartymicznymi klasy I (takimi jak chinidyna).

Leki przeciwartymiczne klasy II: należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo addytywnego negatywnego działania inotropowego leków przeciwartymicznych klasy II, takich jak leki beta-adrenolityczne, w przypadku jednoczesnego przyjmowania z flekainidem.

Leki przeciwartymiczne klasy III: w przypadku podawania flekainidu jednocześnie z *amiodaronem* zazwyczaj stosowaną dawkę flekainidu należy zmniejszyć o 50% a pacjenta bardzo dokładnie kontrolować pod kątem działań niepożądanych. W tych sytuacjach stanowczo zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu.

Leki przeciwartymiczne klasy IV: stosowanie flekainidu z antagonistami kanałów wapniowych, np. *werapamilem*, należy rozważać z zachowaniem ostrożności.

Mogą wystąpić zagrażające życiu bądź nawet prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane w wyniku interakcji prowadzących do zwiększenia stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9). Flekainid jest metabolizowany w dużym stopniu przez CYP2D6 i jednoczesne stosowanie leków hamujących (np. leki przeciwdepresyjne, leki neuroleptyczne, propranolol, rytonawir, niektóre leki przeciwhistaminowe) lub indukujących (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) ten izoenzym mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie flekainidu w osoczu (patrz niżej).

Zwiększenie stężenia w osoczu może być również wynikiem zaburzeń czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu flekainidu (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem flekainidu należy wyrównać hipokaliemię i hiperkaliemię lub inne zaburzenia elektrolitowe. Hipokaliemia może być wynikiem jednoczesnego stosowania leków moczopędnych, kortykosteroidów lub środków przeczyszczających, co wiąże się z ryzykiem toksycznego działania na serce.

Leki przeciwhistaminowe: zwiększenie ryzyka arytmii komorowych w przypadku jednoczesnego przyjmowania *mizolastyny*, *astemizolu* i *terfenadyny* (należy unikać jednoczesnego stosowania).

Leki przeciwwirusowe: stężenie w osoczu jest zwiększane przez *rytonawir*, *lopinawir* i *indynawir* (zwiększenie ryzyka arytmii komorowych) (należy unikać jednoczesnego stosowania).

Leki przeciwdepresyjne: paroksetyna, fluoksetyna i inne produkty lecznicze przeciwdepresyjne zwiększają stężenie flekainidu w osoczu; zwiększone ryzyko arytmii w przypadku jednoczesnego przyjmowania *trójpierścieniowych* leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwpadaczkowe: ograniczone dane u pacjentów otrzymujących znane induktory enzymów (*fenytoina, fenobarbital, karbamazepina*) wykazują zwiększenie szybkości eliminacji flekainidu jedynie o 30%.

Leki przeciwpsychotyczne: klozapina, haloperydol i rysperydon - zwiększone ryzyko arytmii.

Leki przeciwmalaryczne: chinina i halofantryna zwiększają stężenie flekainidu w osoczu.

Leki przeciwgrzybicze: terbinafina może zwiększać stężenie flekainidu w osoczu w wyniku hamowania aktywności CYP2D6.

Leki moczopędne: efekt klasy z powodu hipokaliemii prowadzącej do toksycznego działania na serce.

Leki przeciwhistaminowe H₂ (stosowane w leczeniu owrzodzenia żołądka): antagonisty receptorów H₂ *cymetydyna* hamuje metabolizm flekainidu. U zdrowych osób otrzymujących *cymetydynę* (1 g na dobę) przez tydzień wartość AUC flekainidu zwiększyła się o około 30%, a okres półtrwania wydłużył się o około 10%.

Leki antynikotynowe: w przypadku jednoczesnego podawania bupropionu (metabolizowanego przez CYP2D6) z flekainidem należy zachować ostrożność i rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania podawanego jednocześnie leku. W przypadku dołączenia *bupropionu* do schematu leczenia pacjenta już otrzymującego flekainid, należy uwzględnić konieczność zmniejszenia dawki leku podstawowego.

Glikozydy nasercowe: flekainid może powodować zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu o około 15%, co najprawdopodobniej nie ma znaczenia klinicznego u pacjentów, u których stężenie w osoczu mieści się w zakresie stężeń terapeutycznych. U pacjentów przyjmujących *digoksynę* zaleca się mierzenie stężenia *digoksyny* w osoczu nie rzadziej niż co sześć godzin od podania dawki *digoksyny*, przed podaniem lub po podaniu flekainidu.

Leki przeciwzakrzepowe: leczenie flekainidem jest kompatybilne ze stosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dowodów na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. U białych królików nowozelandzkich duże dawki flekainidu powodowały nieprawidłowości płodu, jednak takiego działania nie obserwowano u królików rasy duńskiej białej ani szczurów (patrz punkt 5.3). Nie ustalono znaczenia tych obserwacji dla człowieka. Dane wykazały, że flekainid przenika przez łożysko do płodu u pacjentek przyjmujących flekainid w okresie ciąży. Flekainid można stosować w okresie ciąży wyłącznie, jeżeli korzyści przewyższają zagrożenia. W przypadku stosowania flekainidu w okresie ciąży należy kontrolować stężenie flekainidu u matki przez całą ciążę.

Karmienie piersią

Flekainid przenika do mleka ludzkiego. Stężenie w osoczu u dzieci karmionych piersią jest 5–10 razy mniejsze niż stężenie terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Mimo, że ryzyko działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią jest bardzo małe, flekainid można stosować w okresie karmienia piersią wyłącznie, jeśli korzyści przewyższają zagrożenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Octan flekainidu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, jeżeli wystąpią, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i pracy bez stabilnego oparcia.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak inne leki przeciwarytmiczne, flekainid może wywołać arytmie.

Istniejąca arytmia może ulec nasileniu lub może wystąpić nowa arytmia. Wystąpienie ryzyka działania proarytmicznego jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i (lub) istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego jest blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia, bradykardia, niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie tętnicze, blok zatokowy, częstoskurcz (przedsionkowy i komorowy) i kołatanie serca.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy i zaburzenia widzenia, które występują u około 15% leczonych pacjentów. Te działania niepożądane są zazwyczaj przejściowe i ustępują po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki.

Poniższa lista działań niepożądanych oparta jest na doświadczeniach z badań klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania: Częstość występowania zdefiniowano jako:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zmniejszenie liczby krwinek białych i zmniejszenie liczby płytek krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zwiększone stężenie przeciwciał przeciwjądrowych z ogólnoustrojowym stanem zapalnym lub bez ogólnoustrojowego stanu zapalnego.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy, depresja, splątanie, lęk, utrata pamięci, bezsenność.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, oszołomienie i uczucie pustki w głowie, zazwyczaj przemijające.

Rzadko: parestezje, ataksja, niedoczulica, nadmierna potliwość, omdlenie, drżenie, uderzenia gorąca, senność, ból głowy, neuropatia obwodowa, drgawki, dyskinezja.

Zaburzenia oka

Bardzo często: zaburzenia widzenia, takie jak podwójne widzenie i niewyraźne widzenie.

Bardzo rzadko: złogi w rogówce.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia serca

Często: działanie proarytmiczne (najbardziej prawdopodobne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i (lub) istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory).

Niezbyt często: u pacjentów z trzepotaniem przedsionków może wystąpić przewodzenie przedsionkowo-komorowe 1:1 ze zwiększoną częstością rytmu serca.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): może wystąpić zależne od dawki wydłużenie odstępu PR i QRS (patrz punkt 4.4). Zmiana wartości progowej stymulacji (patrz punkt 4.4). Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia, zatrzymanie akcji serca, bradykardia, niewydolność serca/zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, niedociśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, blok zatokowy i częstoskurcz (przedsionkowy lub komorowy lub migotanie przedsionków).

Rozpoznanie istniejącego wcześniej zespołu Brugadów.

Arytmia komorowa może ulec nasileniu, a niekiedy może wystąpić migotanie komór nie poddające się konwersji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: bezdech.

Rzadko: zapalenie płuc.

Częstość nieznana: zwłóknienie płuc, choroba śródmiąższowa płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, biegunka, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką lub bez żółtaczki.

Częstość nieznana: zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: alergiczne zapalenie skóry, w tym wysypka, łysienie.

Rzadko: ciężka pokrzywka.

Bardzo rzadko: reakcja nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: ból stawów i ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie, gorączka, obrzęk, uczucie dyskomfortu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie flekainidu jest potencjalnie zagrażającą życiu nagłą sytuacją medyczną. Interakcje lekowe mogą również prowadzić do zwiększonej wrażliwości na produkt leczniczy lub stężenie w osoczu wyższych niż terapeutyczne (patrz punkt 4.5).

Przedawkowanie może prowadzić do niedociśnienia tętniczego, drgawek, bradykardii, opóźnień w przewodzeniu impulsów (blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy) i asystolii. Odstępy QRS i QT są wydłużone i mogą wystąpić arytmie komorowe. Flekainid może spowalniać lub odwracać migotanie przedsionków w przebiegu trzepotania przedsionków z szybkim przewodzeniem impulsów.

Nie ma żadnej znanej metody na szybkie usunięcie flekainidu z ustroju. Dializa i hemoperfuzja nie są skuteczne. Jeśli to możliwe, należy usunąć niewchłonięty lek z przewodu pokarmowego. Wymuszona diureza z zakwaszeniem moczu teoretycznie wspomaga wydalanie leku. Dożylna emulsja tłuszczowa może zmniejszyć skuteczne stężenie niezwiązanego flekainidu.

Nie jest znane żadne antidotum. Dożylny wodorowęglan sodu 8,4% często zmniejsza aktywność flekainidu na poziomie receptora w ciągu kilku minut.

Dalsze środki muszą mieć charakter podtrzymujący i mogą obejmować podawanie leków inotropowych lub stymulujących serce, takich jak dopamina, dobutamina lub izoproterenol, jak również wentylację mechaniczną i mechaniczne wspomaganie krążenia (np. pompa balonowa). W przypadku blokady przewodzenia impulsów należy rozważyć tymczasowe wprowadzenie przezżylnego stymulatora serca. W indywidualnych przypadkach należy uwzględnić pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. *Extra Corporal Membrane Oxygenation*, ECMO). Zakładając, że okres półtrwania w osoczu wynosi około 20 godzin, może być konieczne stosowanie tych środków wspomagających przez dłuższy czas.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwarytmiczne klasy Ic, kod ATC: C01BC04

Flekainid należy do klasy Ic leków przeciwarytmicznych, które są stosowane w leczeniu ciężkiej objawowej arytmii komorowej i nadkomorowej. Nie należy go stosować w supresji bezobjawowej arytmii komorowej u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Większość działań niepożądanych dotyczy ośrodkowego układu nerwowego.

Pod względem elektrofizjologicznym flekainid jest znieczulającym miejscowo (klasa Ic) związkiem przeciwarytmicznym. Jest środkiem miejscowo znieczulającym z grupy leków amidopodobnych, pod względem budowy podobnym do prokainamidu i enkainidu, ponieważ również one są pochodnymi benzamidu.

Charakterystyka flekainidu jako związku klasy Ic jest oparta na trzech charakterystycznych cechach: znaczącym blokowaniu szybkich kanałów sodowych w sercu, powolnym początku i końcu kinetyki zahamowania kanałów sodowych (odzwierciedlającym wolne przyłączenie się i odłączenie się od kanałów sodowych) oraz różnym działaniu produktu na czas trwania potencjałów czynnościowych w mięśni komórek serca i we włóknach Purkiniego, nie mając przy tym żadnego działania na te potencjały w mięśni komórek i znacząco je skracając we włóknach Purkiniego.

Połączenie takich właściwości prowadzi do znaczącego zwolnienia szybkości przewodzenia we włóknach zależnego od szybkich kanałów w celu depolaryzacji, ale wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem skutecznego okresu refrakcji podczas badań na wyizolowanych tkankach serca.

Te właściwości elektrofizjologiczne flekainidu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu PR i poszerzenia zespołu QRS w badaniu EKG. W bardzo dużym stężeniu flekainid wywiera słabe działanie blokujące wolne kanały w mięśni sercowym. Towarzyszy temu negatywne działanie

inotropowe. Flekainid nie wykazuje istotnej interakcji z autonomicznym układem nerwowym. Nie wydaje się, by ten produkt miał wymierny wpływ na układ krążenia wieńcowego, krążenia płucnego lub układ krążenia w innych obszarach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym octan flekainidu jest prawie całkowicie wchłaniany i nie ulega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Biodostępność tabletek octanu flekainidu wynosi około 90%. Zakres stężeń terapeutycznych w osoczu wynosi na ogół od 200 do 1000 ng/ml.

Dystrybucja

Flekainid łączy się z białkami osocza w około 40%. Przenika przez łożysko i przenika do mleka ludzkiego.

Metabolizm

Flekainid jest intensywnie metabolizowany (podlega polimorfizmowi genetycznemu), a jego dwa główne metabolity to m-O-dealkilowany flekainid i m-O-dealkilowany laktam flekainidu, obydwie z nich mogą wykazywać pewną aktywność. Jego metabolizm wydaje się odbywać przy udziale cytochromu P450 izoenzymu CYP2D6, który wykazuje polimorfizm genetyczny.

Eliminacja

Flekainid jest w dużym stopniu wydalany z moczem, około 30% dawki w postaci niezmienionej, a pozostała część w postaci metabolitów. Około 5% jest wydalane z kałem. Okres półtrwania flekainidu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin.

Podczas hemodializy wydalane jest około 1% flekainidu w postaci niezmienionej.

Wydalanie flekainidu jest zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek, chorobami wątroby, niewydolnością serca i zasadowym odczynem moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Jedynymi przedklinicznymi danymi istotnymi dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, poza przedklinicznymi danymi zawartymi już w innych punktach ChPL, jest opisane poniżej działanie na reprodukcję. W jednej hodowli królików wykazano, że flekainid ma działanie teratogenne i embriotoksyczne. Nie było wystarczających danych, aby określić margines bezpieczeństwa w odniesieniu do tego działania. Jednak tego działania nie zaobserwowano w innej hodowli królików, szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Olej roślinny, uwodorniony
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Flecainide acetate Holsten są pakowane w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 20, 30, 50 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26689, 26690

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2022