

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tambocor Retard 100 mg depotkapseli, kova

Tambocor Retard 200 mg depotkapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flekainidiasetaatti 100 mg tai 200 mg

Apuaineet, ks. 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 3M 100.

Tambocor Retard 200 mg: Kokoa 1 oleva kova gelatiinikapseli, jossa on vaaleanharmaa yläosa ja vaaleanpunainen, läpinäkymätön alaosa. Kapseliin on painettu mustalla 3M 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 kuuluu 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 aloitettaisiin sairaalassa EKG-seurannassa ja olosuhteissa, joissa sydän voidaan tahdistaa sähköisesti.

Aikuiset

Depotkapseli annetaan päivittäisenä kerta-annoksena.

- Supraventrikulaarinen takykardia:

Tambocor Retard 100 mg

Suositeltu aloitusannos on 100 mg vuorokaudessa. Annostuksen nostamista tulee harkita vasta 4-5 päivän hoitojakson jälkeen.

Tambocor Retard 200 mg

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

- Kammiotakykardia:

Tavallinen annos on 200 mg vuorokaudessa. Annostuksen nostamista tulee harkita vasta 4 – 5 päivän hoitojakson jälkeen. Enimmäisannos on 300 mg vuorokaudessa.

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

- Riskipotilaat:

Vanhukset, potilaat, joilla on ollut sydänkohtaus tai sydänkohtausta muistuttavia oireita, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (kreatiniinipuhdistuma 20 ml/min/m<sup>2</sup> tai alle):

Aloitusannosta ei saa nostaa yli 100 mg vuorokaudessa. Annostusta voidaan nostaa tai laskea asteittain, mutta täytyy ottaa huomioon, että plasman flekainidipitoisuuden vakiintumiseksi jokaisen annostuksen muutoksen jälkeen tarvitaan vähintään 4 – 5 päivän hoitojakso. Potilaiden tilaa tulee seurata kliinisellä tutkimisella ja EKG-mittauksilla.

Joillakin vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla erittäin hidaskäyttöinen puhdistuma ja hyvin pitkä, jopa viiden päivän puoliintumisaika plasmassa. Siksi annostusta ei pidä muuttaa useammin kuin kerran viikossa, ja plasman flekainidipitoisuus olisi määritettävä ennen annostuksen muuttamista ja viikon välein, kunnes se vakiintuu.

Maksan vajaatoiminta:

Koska flekainidi metaboloituu voimakkaasti (pääasiassa maksassa), huomattavaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei pidä antaa Tambocor Retardia elleivät siitä koituvat edut ole selvästi riskejä suuremmat.

- Lapset:

Tambocor Retardia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen vaikutuksia tähän ikäryhmään ei ole dokumentoitu.

#### **4.3. Vasta-aiheet**

Tambocor Retard on vasta-aiheinen sydämen vajaatoiminnassa. Kardiogeeninen shokki. Oireettomat kammiolisälyönnit tai oireeton lyhytkestoinen kammiotakykardia potilailla, joilla on aikaisemmin todettu sydäninfarkti. Tambocor Retard on myös vasta-aiheinen potilailla pitkäkestoisessa eteisvärinästä, joita ei ole yritetty kääntää sinusrytmiin, sekä potilailla, joilla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika. Jollei ole mahdollista tahdistaa sydäntä sähköisesti, Tambocor Retardia ei pidä antaa potilaille, joilla on sinussolmukkeiden toimintahäiriö, heikko eteisjohtuminen, toisen - ja kolmannen asteen eteiskammiokatkos, haarakatkos tai distaalinen katkos.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Elektrolyyttihäiriöt täytyy korjata ennen kuin hoito Tambocor Retardilla aloitetaan. On syytä olla varovainen niiden potilaiden kanssa, joilla on kardiogeeninen sokki, hypotensio, munuaisten vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta. Kuten muutkin rytmihäiriölääkkeet, voi Tambocor Retardkin aiheuttaa uusia supraventrikulaarisia tai ventrikulaarisia takykardioita, tai pahentaa niitä.

Ventrikulaarinen proarytmien vaikutus vaihtelee lisääntyneestä PVC esiintymistiheydestä vaikeampaan ventrikulaariseen takykardiaan, esim. takykardiaan, joka on kestävämpi tai resistentti sinusrytmin siirtoon. Tutkimuksissa Tambocor Retardilla suurin osa tällaisista tapauksista tapahtui 14 päivän kuluessa terapian alkamisesta.

Defibrillaation on todettu olevan vaikeaa joillakin potilailla. Useimmissa tapauksissa oli kyseessä todettu sydänlihaksen laajentuma, sydäninfarkti, valtimon kovetustauti ja sydämen vajaatoiminta.

Potilaat, jotka ovat taipuvaisia sydämen vajaatoimintaan, flekainidin negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi muodostua kliinisesti merkitseväksi.

Tambocor Retardin tiedetään lisäävän endokardiaalista depolaarista kynnystä - esim. vähentävän endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevää ja sitä on tavattu enemmän akuutissa, kuin jatkuvassa tahdistuskynnyksessä.

Tambocor Retardia on täten käytettävä varoen kaikille potilaille, joilla on pysyvä tai väliaikainen sydäntahdistuselektrodi. Tambocor Retardia ei tule annostella potilaille, joilla on huono kynnysarvo, tai joiden kynnysarvoa ei voida mitata mikäli sähköistä tahdistusta ei ole saatavilla.

Kaksinkertaistamalla joko pulssin leveys tai jännite, tilanne saadaan yleensä hallintaan. Alle yhden voltin kynnystasoa voi olla vaikea saavuttaa tahdistinta implantoitaessa elektrodin edullisesta sijainnista huolimatta.

Laajassa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa sydäninfarktipotilailla, joilla oli oireettomia kammioarytmioita, oraaliseen flekainidiin liittyi 2,2-kertaa suurempi kuolleisuus tai ei-fataali sydänpysähdys plaseboon verrattuna. Samassa tutkimuksessa havaittiin tätäkin suurempaa kuolleisuutta flekainidilla hoidetuilla potilailla, joilla oli ollut useampi kuin yksi sydäninfarkti.

Vertailevia plasebokontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty sen selvittämiseksi, liittyykö flekainidiin suurempi kuolleisuusriski muissa potilasryhmissä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tambocor Retardia ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden I-luokan rytmihäiriölääkkeiden kanssa.

Jos flekainidia annetaan samanaikaisesti valmisteiden kanssa, joilla on negatiivisia inotrooppisia tai bradykardisia vaikutuksia, tai jotka hidastavat eteis-kammiojohtumista tai kammiojohtumista, on potilaiden kliinistä tilaa ja EKG:tä valvottava huolellisesti. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun kyseessä on iäkkäämpi potilas, tai kun hoitoa aloitetaan.

Verapamiilin ja flekainidin yhteiskäytössä voi negatiivinen inotrooppinen vaikutus sydämeen korostua.

Flekainidia voidaan antaa samanaikaisesti hepariinin ja oraalisten antikoagulanttien kanssa.

Samanaikaisessa annostelussa digoksiinin kanssa flekainidi voi nostaa digoksiinin plasmatasoja noin 15 %, millä ei luultavasti ole kliinistä merkitystä potilailla, joiden digoksiinipitoisuus on terapeuttisella tasolla. Plasman digoksiinitaso on määritettävä ennen flekainidihoidon aloittamista ja sen jälkeen, kuitenkin aikaisintaan 6 tunnin kuluttua digoksiinin annostelusta.

Rajoitettu dokumentaatio entsyymi-induktiota aiheuttavia lääkkeitä (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) saaneista potilaista osoittaa flekainidin eliminaationopeuden kasvaneen vain 30 %.

Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat simetidiiniä (1 g/vrk) yhden viikon ajan, plasman flekainiditasot nousivat noin 30 % ja puoliintumisaika piteni noin 10 %.

Kun flekainidia annetaan amiodaronin kanssa, flekainidin normaaliannostus on puolitettava ja potilasta seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta. Plasmatasoja on seurattava tällaisissa tilanteissa.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

Valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Tambocor Retard voi erittyä äidinmaitoon.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei vaikutusta.

## 4.8. Haittavaikutukset

### Sydänperäiset.

*Proarytmiset vaikutukset:* Ventrikulaarinen proarytmien vaikutus vaihtelee lisääntyneestä PVC esiintymistiheydestä vaikeampaan ventrikulaariseen takykardiaan, esim. takykardiaan, joka on kestävämpi tai resistentti sinusrytmin siirtoon. Tutkimuksissa Tambocor Retardilla suurin osa tällaisista tapauksista tapahtui 14 päivän kuluessa terapian alkamisesta.

Proarytmiset vaikutukset näyttävät olevan yleisimpiä potilailla, joilla on todettu rakenteellinen sydänvika ja / tai merkittävä vasemman kammion vamma. Eteislepatuksessa Tambocor Retardin käyttöön on liittynyt 1:1 AV-johtumista eteisissä tapahtuvan impulssinjohtumisen hidastumisen vuoksi, minkä seurauksena kammiojohtuminen on nopeutunut.

Tätä on yleensä tavattu akuutin konversion aikaansaamiseksi annetun injektion jälkeen. Vaikutus on yleensä lyhytaikainen ja lakkaa nopeasti hoidon loputtua.

Flekainidilääkityksen aikana voi ilmaantua johtumishäiriöitä (AV-blokki, BBB) tai olemassa olevat johtumishäiriöt voivat pahentua.

**Keuhkot:** Harvinaisina haittavaikutuksina on kuvattu keuhkofibroosi, interstitiellinen keuhkosairaus ja pneumoniitti.

**Gastrointestinaaliset.** Satunnaista pahoinvointia ja oksentelua.

**Hepatiittiset.** Muutamia tapauksia kohonneista maksan entsyymiarvoista sekä keltaisuudesta on raportoitu, jotka ovat mahdollisesti liittyneet Tambocor Retard -hoitoon. Pitkäaikaisen käytön aikana suositellaan maksan entsyymiarvojen ajoittaista seurantaa.

**Neurologiset.** Yleisimpiä ovat olleet pyörtyys, huimaus ja valonarkuus, jotka ovat yleensä ohimeneviä annosta pienennettäessä.

**Ophthalmologiset.** Näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat. Näön sumentumista saattaa esiintyä. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät hoitoa jatkettaessa tai annostusta pienennettäessä.

## 4.9. Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Flekainidia ei saa nopeasti poistetuksi elimistöstä, mutta diureesin lisäämisestä voi olla apua.

Sen paremmin dialyysistä kuin hemoperfuusiostaakaan ei ole apua eikä antikolinergien antamista suositella. Hemodynaamisen tilanteen ja tajunnantason mukaan yliannostusta voidaan hoitaa inotropisilla lääkkeillä, mahdollisesti antamalla kalsiumkloridia laskimonsisäisesti, tilapäisellä tahdistuksella tai respiraatiohoidolla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC -koodi:

Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet/rytmihäiriölääkkeet, C01B C04.

Flekainidiasetaatti on rytmihäiriölääke, joka kuuluu Vaughan-Williamsin luokkaan IC.

#### 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, 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 uusiutumisen. Sillä ei ole vaikutusta eteislepatukseen. Flekainidi ei normaalisti vaikuta sinussolmukkeen toimintaan, vaikka se voi hidastaa sykenopeutta; sinussolmukkeen toipumisaika ja sinoatriaalin johtumisaika voivat pidentyä sinussolmukkeen toimintahäiriössä.

### **Hemodynamiikka**

Flekainidilla on lievä, mutta selvästi negatiivinen inotrooppinen vaikutus. Tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä, ellei potilas kärsi vaikeasta vasemman kammion toimintahäiriöstä. Tällöin flekainidi voi vähentää ejektiofraktiota ja sydämen minuuttitilavuutta sekä häiritä vasemman kammion toimintaa. Seurauksena on kompensatorinen takykardia lääkityksen aikana. Kuten edellä on mainittu flekainidi ei normaalisti vaikuta sydämen sykenopeuteen, ellei potilaalla ole sinussolmukkeen toimintahäiriötä.

### **5.2. Farmakokinetiikka**

Tambocor Retard -depotkapselit sisältävät polymeeripäällysteisiä mikrorakeita, jotka mahdollistavat vaikuttavan aineen kontrolloidun vapautumisen. Flekainidiasetaattia vapautuu kontrolloidusti jokaisesta mikrorakeesta, mikä mahdollistaa imeytymisajan pidentymisen eliminaation parametreja muuttamatta.

Flekainidiasetaatin imeytyminen oraalisen annostelun jälkeen on yli 80 % annetusta annoksesta. Yhden Tambocor Retard -depotkapselin antamisen jälkeen plasman flekainidipitoisuus kasvaa asteittain 2 –3 tunnin viiveen jälkeen saavuttaen huipun 21. – 25. tunnin jälkeen ja pysyen tasaisena 30. tuntiin saakka. Pitoisuudet plasmassa kasvavat suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 50 mg – 300 mg. Steady state –vaiheessa tämä annos/pitoisuussuhde pätee annosvälillä 100 mg – 300 mg.

Ruoka ei vaikuta flekainidiasetaatin imeytymiseen depotkapseleista.

Viiden päivän hoidon jälkeen saavutetaan steady state, jolloin pitoisuusvaihtelut plasmassa ovat minimaalisia ja plasman huippupitoisuuspiikit ovat 50 % laakeammat kuin tablettimuodolla.

Flekainidiasetaatti jakautuu laajasti ja nopeasti kudoksiin. Keskimääräinen jakautumistilavuus on 8.31 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on alhaista (noin 40 %).

Flekainidiasetaatti erittyy pääasiassa virtsaan: 25 % annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hemodialyysi ei näytä olevan tehokas tapa eliminoida flekainidiasetaattia. Flekainidiasetaatti eliminoituu myös metabolian, erityisesti sytokromi 2D6:n, kautta. Näennäinen puoliintumisaika on noin 12 – 14 tuntia, sitä ei muuta kontrolloidusti vapauttava kapselimuoto.

Pitkäaikaiskäytössä ei ole havaittu entsyymi-induktio- tai -inhibitioilmiötä.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei sovellettavissa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Tambocor Retard 100 mg

Kapseliydin: Mikrokiteinen selluloosa, metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2), makrogoli 400, talkki.

Kapselikuori: Liivate, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172).

Painomuste: Shellakka, musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli.

Tambocor Retard 200 mg

Kapseliydin: Mikrokiteinen selluloosa, metakryylihapo-metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2), makrogoli 400, talkki.

Kapselikuori: Liivate, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), erytrosiini (E 127).

Painomuste: Shellakka, musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli.

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei tunnettuja.

## **6.3. Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Säilytettävä alle 25° C.

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

UPVC/PVDC/alumiini –läpipainopakkaukset.

Pakkauskoko: 30 depotkapselia.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja käsittelyohjeet)**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy

Vaisalantie 4

02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Tambocor Retard 100 mg: 17411

Tambocor Retard 200 mg: 17412

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.03.2003 / 2.5.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.12.2008