

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tambocor 100 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flekainidiasetaatti 100 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja merkintä TR100 ja toisella puolella merkintä 3M.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sinusrytmin ylläpitäminen symptomaattisen kohtauksittaisen eteisvärinän rytminsiirron jälkeen, kun hoidon tarve on todettu eikä potilaalla ole vasemman kammion toiminnan vajausta.
- 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 Tambocorilla aloitettaisiin sairaalassa EKG-seurannassa ja olosuhteissa, joissa sydän voidaan tahdistaa sähköisesti.

Aikuiset

Supraventrikulaarinen takykardia. Suositeltu aloitusannos on 50 mg kaksi kertaa päivässä (½ tablettia kahdesti päivässä = 100 mg / vuorokaudessa) joka riittää useimmille potilaille. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa enimmillään tasolle 300 mg/ vrk.

Ventrikulaariset arytmiat. Suositeltava aloitusannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurikokoisilla potilailla tai tapauksissa, joissa rytmihäiriö on saatava nopeasti hallintaan, aloitusannosta voi suurentaa enintään kahteen tablettiin kahdesti päivässä. 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.

Lapset

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

Vanhukset

Flekainidin eliminaatio saattaa vanhuksilla olla hidasta. Tämä tulisi ottaa huomioon annosta sovitettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Koska flekainidi metaboloituu voimakkaasti (pääasiassa maksassa), huomattavaa maksan vajaatoimintaa

sairastaville ei pidä antaa Tambocoria elleivät siitä koituvat edut ole selvästi riskejä suuremmat.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Tambocoria munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min/m²) aloitusannostus on 50 mg joka 12. tunti tai 100 mg kerran päivässä. Joillakin vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla erittäin hidas 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.

4.3 Vasta-aiheet

Tambocor on kontraindisoitu sydämen vajaatoiminnassa. Kardiogeeninen shokki. Oireettomat kammiolisälyönnit tai oireeton lyhytkestoinen kammiotakykardia potilailla, joilla on aikaisemmin todettu sydäninfarkti. Tambocor on myös kontraindisoitu potilailla pitkäkestoisessa eteisvärinässä, joita ei ole yritetty kääntää sinusrytmiin, sekä potilailla, joilla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika. Jollei ole mahdollista tahdistaa sydäntä sähköisesti, Tambocoria ei pidä antaa potilaille, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, heikko eteisjohtuminen, toisen ja kolmannen asteen eteiskammiokatkos, haarakatko tai distaalinen katkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Elektrolyyttihäiriöt täytyy korjata ennen kuin hoito Tambocorilla aloitetaan. On syytä olla varovainen niiden potilaiden kanssa, joilla on kardiogeeninen sokki, hypotensio, munuaisten vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta. Kuten muutkin rytmihäiriölääkkeet, voi Tambocorkin 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 Tambocorilla 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.

Flekainidin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on rakenteellinen elimellinen sydäntauti tai epänormaali vasemman kammion toiminta.

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

Tambocorin tiedetään lisäävän endokardiaalista depolaarista kynnystä – esim. vähentävän endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevä ja sitä on tavattu enemmän akuutissa, kuin jatkuvassa tahdistinkynnyksessä.

Tambocoria on täten käytettävä varoen kaikille potilaille, joilla on pysyvä tai väliaikainen sydäntahdistuselektrodi. Tambocoria 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 kammiorytmioita, 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

Flekainidi on I-ryhmän rytmihäiriölääke ja interaktiot muiden rytmihäiriölääkkeiden kanssa ovat mahdollisia. Yhdistelmähoidosta aiheutuvia additiivisia vaikutuksia voi esiintyä tai muut lääkkeet voivat häiritä flekainidin metaboliaa.

Sydänglykosidit: flekainidi voi nostaa digoksiinin plasmatasoja noin 15 %, millä ei luultavasti ole kliinistä merkitystä potilailla, joiden digoksiinipitoisuus on terapeuttisella tasolla.

Plasman digoksiinitaso on määritettävä aikaisintaan 6 tunnin kuluttua digoksiinin annostelusta, ennen flekainidihoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen.

II-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: negatiivisten inotrooppisten vaikutusten mahdollinen lisääntyminen käytettäessä flekainidia yhdessä beetasalpaajien ja muiden sydänpresanttien kuten verapamiilin kanssa on otettava huomioon.

III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: kun flekainidia annetaan amiodaronin kanssa, flekainidin normaaliannostus on puolitettava ja potilasta seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta. Plasmatasoja on seurattava tällaisissa tilanteissa.

IV-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: flekainidin käyttöä ei suositella muiden natrium-kanavansalpaajien kanssa.

Masennuslääkkeet: fluoksetiini lisää flekainidin pitoisuutta plasmassa; rytmihäiriöiden riski lisääntyy käytössä trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa; reboksetiinin valmistaja kehottaa varovaisuuteen.

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

Psykoosilääkkeet: klotsapiini lisää rytmihäiriöiden riskiä.

Antihistamiinit: lisääntynyt riski ventrikulaarisille rytmihäiriöille mitsolastiinin ja terfenadiinin kanssa (samanaikaista käyttöä vältettävä).

Malariaalääkkeet: kiniini lisää flekainidin pitoisuutta plasmassa.

Viruslääkkeet: ritonaviiri, lopinaviiri, indinaviiri lisäävät flekainidin pitoisuutta plasmassa, joka lisää ventrikulaaristen rytmihäiriöiden riskiä (samanaikaista käyttöä vältettävä).

Diureetit: hypokalemiasta johtuva yhteisvaikutus, joka lisää sydäntoksisuutta.

Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet: simetidiini estää flekainidin metaboliaa. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat simetidiiniä (1 g/vrk) yhden viikon ajan, plasman flekainiditasot nousivat noin 10 %.

Nikotiiniriippuvuuteen käytettävät lääkkeet: bupropionin samanaikaisessa annossa muiden CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden, mukaan lukien flekainidi, kanssa tulee noudattaa varovaisuutta. Lääkityksen samanaikainen anto tulee aloittaa matalimmalla mahdollisella annoksella. Jos bupropioni lisätään potilaan hoito-ohjelmaan, jossa hän saa jo flekainidia, flekainidi-annoksen pienentämistä tulee harkita.

Tambocor-hoitoa voidaan antaa samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisireet: voimattomuus, väsymys, kuume ja turvotus.

Sydänperäiset: proarytmiset vaikutukset näyttävät olevan yleisempiä potilailla, joilla on todettu rakenteellinen sydänvika ja / tai merkittävä vasemman kammion vamma. Eteislepatuksessa Tambocorin 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.

Toisen ja kolmannen asteen AV-katkos, bradykardia, sydämen vajaatoiminta/ahtauttava sydämen vajaatoiminta, rintakipu, hypotensio, sydäninfarkti, sydämentykytys, sinus-tauko tai -pysähdys ja takykardia (AT tai VT).

Iho ja ihonalainen kudosis: ihon allergisia reaktioita, kuten ihottumia ja harvinaisia, mutta vakavia

ilmoituksia nokkosihottumasta on raportoitu. Myös yksittäisiä tapauksia valoyliherkkyudesta ja ihottumasta on raportoitu.

Immuunijärjestelmä: muutamia tapauksia DNA-vasta-aineiden kohoamisesta on raportoitu systeemisen tulehduksen kanssa ja ilman.

Veri ja imukudos: puna-, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemisestä on raportoitu ajoittain. Nämä muutokset ovat usein lieviä.

Psyykkiset: harvoin on raportoitu hallusinaatioita, masennusta, sekavuutta, amnesiaa, ahdistuneisuutta ja unettomuutta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: satunnaista pahoinvointia ja oksentelua. Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu: mahakipu, ruokahaluttomuus, ummetus, ripuli, närästys ja ilmavaivat (turvotus).

Maksa ja sappi: lukuisia tapauksia kohonneista maksan entsyymiarvoista sekä keltaisuudesta on raportoitu, jotka ovat mahdollisesti liittyneet Tambocor-hoitoon. Toistaiseksi nämä ovat aina palautuneet lopetettaessa hoito. Maksan vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hermosto: yleisimpiä ovat olleet pyöritys, huimaus ja valonarkuus, jotka ovat yleensä ohimeneviä. Harvinaisia dyskinesia-tapauksia, jotka ovat parantuneet flekainidi-hoidon loputtua, on raportoitu. Harvinaisia tapauksia on raportoitu kouristuksista ja pitkäaikaisen hoidon aikana muutamia tapauksia perifeerisestä neuropatiasta, parestesioista ja ataksiasta. Raportteja on myös kasvojen punoituksesta, päänsärystä, hypoestesiasta, lisääntyneestä hikoilusta, unettomuudesta, pyörtyilyistä, tinnituksesta, vapinasta ja huimauksesta.

Silmät: visuaaliset häiriöt, kuten kaksoiskuvat. Näön sumentumista saattaa esiintyä. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät hoitoa jatkettaessa tai annostusta pienennettäessä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa sarveiskalvon kertymistä on raportoitu.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistusta ja hyvin harvinaisissa tapauksissa pneumoniittia on raportoitu.

4.9 Yliannostus

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

Sen paremmin dialyysistä kuin hemoperfuusiostakaan ei ole apua eikä antikolinergien antamista suositella. Hemodynaamisen tilanteen ja tajunnantason mukaan yliannostusta voidaan hoitaa inotrooppisilla 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 rataan (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 sinoatriaalinen 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

Flekainidi imeytyy täydellisesti ja suhteellisen nopeasti (30 min) oraalisen annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-3 tunnin kuluttua annostelusta. Keskimäärin yli 90 % oraalista annoksesta siirtyy systeemiseen verenkiertoon muuttumattomana. Ruoka tai antasidit eivät vaikuta merkittävästi imeytymisnopeuteen eivätkä imeytyneen lääkeaineen määrään. Flekainidin puoliintumisaika kerta-annoksen jälkeen on 6-22 tuntia. Se ei riipu annostuksesta eikä potilaan sukupuolesta. Annosteltaessa flekainidia oraalisesti joka 12. tunti steady-state-taso plasmassa saavutetaan 3-5 päivässä.

Plasman keskimääräinen terapeuttinen flekainidipitoisuus on 200-1 000 ng/ml (0,4-2,1 $\mu\text{mol/l}$). Yli 700 ng/ml:n plasmapitoisuuksiin liittyy haitallisten sydänvaikutusten, kuten johtumishäiriöiden tai bradykardian, suurempi esiintyvyys. 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. Suuri osa flekainidiannoksesta metaboloituu maksassa. Noin 30 % kerta-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Alle prosentti erittyy sappeen, mikä viittaa siihen, ettei merkittävää enterohepaattista kiertokulkua ole. Flekainidin päämetaboliitti on meta-0-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 erityis 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 yliannostuksessa. Tambocor on tehokas pitkäaikaishoidossa eikä toleranssin tai addiktion kehittymisestä ole merkkiä yli vuodenkaan käytön jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei sovellettavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa, kovetettu kasviöljy, magnesiumumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei lasten ulottuville.

Säilytettävä alle +30°C. Suojattava jäätymiseltä. Pidettävä valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

UPVC/ PVDC alumiinifoliopakkaus, jossa on joko 20 tai 100 (20 x 5) tablettia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9282

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2000/6.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2008