

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tambocor 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flekainidiasetaatti 10 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos kirkaassa lasiampullissa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Jatkuva supraventrikulaarinen takykardia.
- AV-junktionaalinen takykardia, Wolff-Parkinson-Whiten syndrooma ja muut sairaudet, joihin kuuluu ylimääräinen johtorata ja antero- ja retrogradinen johtuminen.
- Henkeä uhkaava kammiotakykardia.

Kun hoidon tarve on todettu eikä potilaalla ole vasemman kammion toiminnan vajausta (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Käyttörajoitus: Vain sisätautien erikoislääkäreiden määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

On suositeltavaa, että hoito Tambocorilla aloitettaisiin sairaalassa EKG-seurannassa ja olosuhteissa, joissa sydän voidaan tahdistaa sähköisesti.

Aikuiset

Bolusinjektio: Flekainidi suositellaan annosteltavaksi hätätilanteessa tai kun tarvitaan nopeaa vaikutusta hitaana bolusinjektiona tai jaettuina annoksina 2 mg/kg **vähintään** 10 minuutin kuluessa. Haluttaessa annos voidaan laimentaa 5 %:seen glukoosiliuokseen ja antaa mini-infusiona. Jatkuvaa EKG-seurantaa suositellaan aina bolusannoksen yhteydessä. Injektio lopetetaan, kun rytmihäiriö saadaan hallintaan. On suositeltavaa, että Tambocor annostellaan hitaasti elektrokardiogrammia huolellisesti seuraten potilaille, joilla on sitkeä kammiotakykardia.

Samoin on dekompensointia välttämiseksi annostelun aikana noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa.

Näille potilaille alkuannos suositellaan annettavaksi 30 minuutin kuluessa. Suositeltu maksimiannos on 150 mg.

Laskimoinfuusio: Tarvittaessa pitkäkestoista parenteraalista annostelua suositellaan hoidon aloittamista hitaana infuusiona 2 mg/kg 30 minuutin kuluessa, minkä jälkeen jatketaan laskimoinfuusiolla seuraavasti:

1. tunnin kuluessa 1,5 mg/kg/h

2. tunnin kuluessa ja myöhemmin 0,1-0,25 mg/kg/h

Ei ole suositeltavaa, että infuusio kestää yli 24 tuntia. Jos infuusioajan ylittäminen kuitenkin arvioidaan välttämättömäksi tai kun potilaalle annetaan enimmäisannos, plasmatasoja olisi seurattava. Ensimmäisten 24 tunnin kuluessa annettava maksimaalinen kumulatiivinen annos ei saa ylittää 600 mg:aa.

Oraaliseen annosteluun on siirryttävä mahdollisimman pian lopettamalla infuusio ja antamalla potilaalle yksi Tambocor-tabletti (100 mg). Tämän jälkeen ylläpitoannostusta jatketaan oraalista annostusta koskevien ohjeiden mukaan.

Lapset

Tambocoria ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen vaikutuksia lapsilla 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 ellei saavutettu hyöty ole selvästi riskiä merkittävämpi.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Tambocoria munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min/m²) ja yllä mainitut annostukset on puolitettava.

4.3 Vasta-aiheet

Tambocor on kontraindisoitu sydämen vajaatoiminnassa. Kardiogeeninen sokki. 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, oikea haarakatkos ja vasemman etu- tai takahaarakkeen 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, munuaisen 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.

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

Tambocorin tiedetään lisäävän endokardiaalista depolaarisaatiokynnystä – esim. vähentävän

endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevää ja sitä on tavattu enemmän akuutissa, kuin jatkuvassa tahdistuskynnyksessä.

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, ellei sähköistä tahdistusta 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.

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

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.

Muutamissa tapauksissa on raportoitu kohonneita maksan entsyymiarvoja ja keltaisuutta, jotka ovat mahdollisesti liittyneet Tambocor-hoitoon.

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 sydänpesäntien 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 natriumkanavansalpaajien kanssa.

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

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

Psykoosilääkkeet: klotsapiini lisää rytmihäiriöiden riskiä.

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

Malariaalääkkeet: kiniini lisää flekainidin pitoisuutta plasmassa.

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

Diureetit: hypokalemiasta johtuva yhteisvaikutus, joka lisää sydäntoksisuutta.

Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitettut 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

Yleisoireet: 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/kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, hypotensio, sydäninfarkti, sydämentykytys, sinus-tauko tai -pysähdys ja takykardia (AT tai VT).

Iho ja ihonalainen kudokset: ihon allergisia reaktioita, kuten ihottumia ja harvinaisia, mutta vakavia ilmoituksia nokkosihottumasta on raportoitu. Myös yksittäisiä tapauksia valoyliherkkyydestä ja ihottumasta on raportoitu.

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

Veri ja imukudokset: 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: lukuksia tapauksia kohonneista maksan entsyymiarvoista sekä keltaisuudesta on raportoitu, jotka ovat mahdollisesti liittyneet Tambocor-hoittoon. Toistaiseksi nämä ovat aina korjautuneet lopetettaessa hoito. Maksan vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hermosto: yleisimpiä ovat olleet pyöräytykset, huimaus ja valonarkuus, jotka ovat yleensä ohimeneviä.

Harvinaisia dyskinesia-tapauksia, jotka ovat parantuneet flekainidihoidon 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, pyörtyilystä, 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 kertymistä sarveiskalvoon 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 eteis-kammiojohtumista 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 juuri 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

Plasman keskimääräinen terapeutinen flekainidipitoisuus on 200-1 000 ng/ml (0,4-2,1 µmol/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 suuresti vaihtelevasta plasman lääkeainepitoisuudesta. Siksi kliinisesti merkitseviä 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 merkitsevää enterohepaattista kiertokulkua ole. Flekainidin päämetaboliitti on meta-0-dealkyloitu flekainidi, joka erittyy sekä vapaassa muodossa että glukuronidi- tai sulfaattikonjugaattina. Metaboliiteilla ei ole merkitsevää antiarytmistä vaikutusta. Flekainidin plasmapuhdistuma korreloi merkitsevästi kreatiinipuhdistumaan munuaisten vajaatoiminnassa.

Biotransformaatio voi kompensoida flekainidin riittämätöntä eliminoitumista munuaisteitse joillakin potilailla, mutta munuaisten vajaatoiminnan pahetessa muuttumattoman lääkeaineen eritys 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei sovellettavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti, väkevä etikkahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana 3 vuotta.

Laimennettuna 12 tuntia huoneenlämpötilassa (+15-+25°C).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Laimennokset säilyvät 12 tuntia huoneenlämpötilassa (+15-+25°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 15 ml:n lasiampullia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Laimennussuositukset: Tambocor-injektioneste laimennetaan mieluiten steriiliin 5 % glukoosiliuokseen.

Käytettäessä kloridipitoisia liuoksia, kuten natriumkloridia tai Ringerin laktaattia, injektioneste on lisättävä vähintään 500 ml:n nestemäärään sakkamuodostuksen välttämiseksi.

Laimennokset tulee käyttää 12 tunnin kuluessa pidettäessä liuosta huoneenlämpötilassa (+15-+25°C).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9281

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.6.1986 / 6.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2008