

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tambocor 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Flekainidiasetaatti 10 mg/ml

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 15 ml:n lasiampulli sisältää 37,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos kirkkaassa lasiampullissa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Jatkuva supraventrikulaarinen takykardia.
- AV-junktionaalinen takykardia, Wolff-Parkinson-Whiten syndrooma ja muut sairaudet, joihin liittyy 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).

Käyttösuositus: Suositellaan käytettäväksi sisätautien tai kardiologian erikoislääkärin määräyksellä ja heidän aloittamaansa hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Aikuiset

Bolusinjektio: Flekainidi annetaan hätätilanteessa tai silloin kun tarvitaan nopeaa vaikutusta hitaana bolusinjektiona tai jaettuina annoksina 2 mg/kg **vähintään** 10 minuutin kuluessa. Tarvittaessa annos voidaan laimentaa 5 % vahvuiseen glukoosiliuokseen ja antaa mini-infuusiona. Jatkuvaa EKG-seurantaa suositellaan aina boluksena tai infuusiona annon yhteydessä. Antaminen lopetetaan, kun rytmihäiriö saadaan hallintaan. On suositeltavaa, että Tambocor annetaan hitaasti, elektrokardiogrammia huolellisesti seuraten potilaille, joilla on sitkeä kammiotakykardia.

Dekompensaation välttämiseksi on annon aikana noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa. Näille potilaille alkuannos annetaan 30 minuutin kuluessa. Suositeltu maksimiannos on 150 mg.

Laskimoinfuusio: Tarvittaessa pitkäkestoista parenteraalista annostelua, aloitetaan hoito hitaana infuusiona 2 mg/kg 30 minuutin kuluessa, minkä jälkeen jatketaan seuraavanlaisella infuusiolla:

1. tunnin kuluessa 1,5 mg/kg/h
2. tunnin kuluessa ja myöhemmin 0,1-0,25 mg/kg/h

Infuusio ei saa kestää yli 24 tuntia. Jos tämän ajan ylittäminen kuitenkin arvioidaan välttämättömäksi tai jos potilaalle annetaan enimmäisannos, plasmapitoisuutta on seurattava. Ensimmäisten 24 tunnin aikana annettava yhteenlaskettu annos ei saa ylittää 600 mg:aa.

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

Pediatriset potilaat

Tambocor-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen vaikutuksia tämän ikäryhmän potilaisiin ei tunneta.

Iäkkäät potilaat

Flekainidin eliminaatio saattaa olla hidasta iäkkäillä. Tämä on otettava huomioon annosta sovitettaessa.

Maksan vajaatoiminta

Koska flekainidi metaboloituu voimakkaasti pääasiassa maksassa, vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidä antaa Tambocor-valmistetta, ellei saavutettu hyöty ole selvästi riskiä merkittävämpi.

Munuaisten vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocor-valmistetta potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min/m²) ja yllä mainitut annokset on puolitettava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kardiogeeninen shokki.

Brugadan oireyhtymä (kammiovärinälle ja äkkikuolemalle altistava geenivirhe).

Tambocor on vasta-aiheista sydämen vajaatoiminnassa ja potilaille, joilla on sydäninfarktin jälkeisiä oireettomia, kammioperäisiä, ektooppisia lisälyöntejä tai oireettomia lyhytkestoista kammiotakykardioita.

Tambocor on vasta-aiheista myös pitkäkestoisessa eteisvärinässä, jota ei ole yritetty kääntää sinusrytmiin, sekä potilaille, joilla on hemodynaamisesti merkittävä läppävika.

Jollei ole mahdollista tahdistaa sydäntä sähköisesti, Tambocor-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, eteisjohtumisen häiriöitä, II tai III asteen eteiskammiokatkos, haarakatkos tai distaalisempi haarakatkos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Flekainidin on osoitettu lisäävän kuolleisuuden riskiä sydäninfarktin saaneille potilaille, joilla on oireettomia kammiorytmioita.

Kuten muutkin rytmihäiriölääkkeet, voi myös Tambocor aiheuttaa uusia, vakavampia rytmihäiriöitä, lisätä niiden määrää tai pahentaa oireita (ks. kohta 4.8).

Tambocor-valmisteen antamista on vältettävä sellaisille potilaille, joilla on rakenteellinen sydänsairaus tai poikkeava vasemman kammion toiminta (ks. kohta 4.8).

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocor-valmistetta potilaille, joille sydänleikkauksen jälkeen kehittyä akuutti eteisvärinä.

Flekainidi pidentää QT-aikaa ja leventää QRS-kompleksia 12-20 %. Vaikutus JT-intervalliin on merkityksetön.

Tambocor-hoito voi tuoda esiin Brugada-oireyhtymän. Jos Tambocor-hoidon aikana ilmenee sellaisia muutoksia EKG:ssä, jotka viittaavat Brugada-oireyhtymään, on harkittava Tambocor-hoidon lopettamista.

Flekainidin eliminaatio voi olla huomattavan hidasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi heille ei pidä antaa Tambocor-valmistetta, ellei saavutettu hyöty ole selvästi riskiä merkittävämpi. Flekainidipitoisuuden seuranta suositellaan.

On noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocor-valmistetta potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 35 ml/min/1,73 m²). Flekainidipitoisuuden seuranta suositellaan.

Flekainidin eliminaatio saattaa hidastua iäkkäillä. Tämä on otettava huomioon annosta sovitettaessa.

Tambocor-valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tarpeeksi tietoa.

Elektrolyyttihäiriöt (esim. hypo- tai hyperkalemia) on korjattava ennen Tambocor-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Vaikea bradykardia tai hypotensio on korjattava ennen Tambocor-hoidon aloittamista.

Flekainidi kohottaa endokardiaalista depolarisatiokynnystä, eli vähentää endokardiaalista tahdistusherkkyyttä. Tämä vaikutus on ohimenevä ja sitä on havaittu enemmän akuutissa kuin jatkuvassa tahdistuksessa. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa Tambocor-valmistetta potilaille, joilla on pysyvä tai väliaikainen sydämentahdistin. Tambocor-valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on korkea kynnysarvo tai tahdistin, jota ei voi uudelleen ohjelmoida, jollei muuta tahdistusmahdollisuutta ole saatavilla.

Yksittäisten potilaiden defibrillaatioissa on ollut vaikeuksia. Useimpiin tapauksiin liittyi todettu sydänsairaus ja sydämen laajentuma, aiempi sydäninfarkti, valtimonkovettumistauti ja sydämen vajaatoiminta.

Maitotuotteet (maito, äidinmaidonkorvike ja mahdollisesti jogurtti) voivat vähentää flekainidin imeytymistä lapsilla ja imeväisillä. Flekainidia ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille. Kuitenkin flekainidin toksisuudesta on raportoitu lapsilla, jotka flekainidihoidon aikana vähensivät maidon käyttöä, ja imeväisillä, jotka siirtyivät maitotuotteesta dekstroosiruokintaan.

Koska flekainidilla on kapea terapeuttinen indeksi, vaaditaan varovaisuutta ja tarkkaa seuranta, kun potilas siirtyy toiseen valmistemuotoon.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,6 mg natriumia per lasiampulli, joka vastaa 1,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Katso lisätietoja varoituksista ja varotoimista kohdasta 4.5.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

I-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: Tambocor-valmistetta ei saa käyttää yhtä aikaa muiden I-ryhmän rytmihäiriölääkkeiden kanssa.

II-ryhmän rytmihäiriölääkkeiden eli beetasalpaajien käyttö yhtä aikaa Tambocor-valmisteen kanssa voi lisätä negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

III-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: jos Tambocor-valmistetta annetaan amiodaronihoidon aikana, Tambocor-valmisteen annos on puolitettava ja potilasta on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta. Flekainidipitoisuutta on seurattava.

IV-ryhmän rytmihäiriölääkkeet: Tambocor-valmisteen käyttöä yhtä aikaa kalsiumkanavansalpaajien (kuten verapamiilin) kanssa on harkittava tarkkaan.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat flekainidipitoisuuden kohoamiseen plasmassa, voivat johtaa henkeä uhkaaviin haittavaikutuksiin (ks. kohta 4.9). Flekainidi metaboloituu pääosin CYP2D6 -isoentsyymien katalysoimana. Yhtäaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka estävät (esim. antidepressantit, neuroleptit, propranololi, ritonaviiri, eräät antihistamiinit) tai indusoivat (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) tämän entsyymin toimintaa, vaikuttavat flekainidin pitoisuuteen plasmassa (ks. alla).

Munuaisten vajaatoiminnasta johtuva flekainidin heikentynyt puhdistuma voi myös johtaa kohonneeseen flekainidipitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.4).

Hypo- ja hyperkalemia, sekä muut elektrolyyttihäiriöt on korjattava ennen Tambocor-hoidon aloittamista. Diureettien, kortikosteroidien tai laksatiivien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypokalemiaa.

Antihistamiinit: lisääntynyt kammioperäisten rytmihäiriöiden riski mitsolastiinin ja terfenadiinin kanssa käytettyinä (samanaikaista käyttöä on vältettävä).

Viruslääke ritonaviiri kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa, mikä lisää kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Masennuslääkkeet: fluoksetiini, paroksetiini ja muut antidepressantit kohottavat flekainidin pitoisuutta plasmassa. Rytmihäiriöiden riski lisääntyy, jos Tambocor-valmistetta käytetään yhtä aikaa trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

Epilepsialääkkeet: niukat tiedot entsyymi-induktiota aiheuttavista lääkkeistä (fenytoini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) saaneista potilaista osoittavat flekainidin eliminaationopeuden kasvaneen vain 30 %.

Psykoosilääkkeet: klotsapiini lisää rytmihäiriöiden riskiä.

Malaria lääkkeet: kiniini kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa.

Sienilääkkeet: Terbinafiini estää CYP2D6 -isoentsyymien toimintaa ja voi kohottaa flekainidin pitoisuutta plasmassa.

Diureetit: luokkavaikutus johtuen hypokalemista, joka voi lisätä kardiotoxisuutta.

Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet: H₂-antagonisti simetidiini estää flekainidin metaboliaa. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat simetidiiniä (1 g/vrk) yhden viikon ajan, flekainidin hyötyosuus (AUC) nousi noin 30 % ja puoliintumisaika pidentyi noin 10%.

Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet: bupropionin (metaboloituu CYP2D6-isoentsyymien avulla) samanaikaisessa käytössä Tambocor-valmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta. Lääkitys on aloitettava pienimmällä annoksella. Jos bupropioni lisätään potilaan lääkehoitoon silloin, kun hän jo saa Tambocor-valmistetta, Tambocor-annoksen pienentämistä on harkittava.

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

On suositeltavaa määrittää plasman digoksiinipitoisuus aikaisintaan 6 tunnin kuluttua digoksiinin ottamisesta, ennen Tambocor-hoidon aloittamista tai hoidon aloittamisen jälkeen.

Tambocor-hoitoa voidaan antaa samanaikaisesti oraalistien antikoagulanttien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Flekainidi läpäisee istukan. Tambocor-valmistetta on käytettävä raskauden aikana vain, jos hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Imetys

Flekainidi erittyä äidinmaitoon. Flekainidin pitoisuus imeväisellä on 5-10 kertaa terapeuttista pitoisuutta pienempi (ks. kohta 5.2). Vaikka haittavaikutusten riski imeväiselle on hyvin pieni, Tambocor-valmistetta on käytettävä imetyksen aikana vain, jos hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tambocor-valmisteen mahdollisesti aiheuttamat haittavaikutukset, kuten pyöritys ja näköhäiriöt (ks. kohta 4.8), saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos:

Melko harvinaiset: punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen.

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: DNA-vasta-aineiden kohoaminen systeemisen tulehduksen kanssa tai ilman sitä.

Psyykkiset häiriöt:

Harvinaiset: hallusinaatiot, masennus, sekavuus, kiihtyneisyys, amnesia, unettomuus.

Hermosto:

Hyvin yleiset: pyöritys, joka on yleensä ohimenevää.

Harvinaiset: parestesiat, ataksia, hypoestesia, lisääntynyt hikoilu, pyörtyminen, vapina, kasvojen punoitus, uneliaisuus, päänsärky, perifeerinen neuropatia, kouristukset, dyskinesiat.

Silmät:

Hyvin yleiset: näköhäiriöt, kuten kaksoiskuvat tai näön sumentuminen.

Hyvin harvinaiset: sarveiskalvon kertymät.

Kuulo ja tasapainoelin:

Harvinaiset: tinnitus, huimaus.

Sydän:

Yleiset: proarytmiat, erityisesti potilailla, joilla on todettu rakenteellinen sydänvika.

Melko harvinaiset: Eteislepatuksessa Tambocor-valmisteen käyttöön on liittynyt 1:1 AV-johdumista, johon liittyy kohonnut syke.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): Annosriippuvaisia PR- ja QRS-välien pidentymisiä voi ilmetä. Muuttunut tahdistuskynnys (ks. kohta 4.4.).

Toisen ja kolmannen asteen AV-katkos, sydänpysähdys, bradykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, rintakipu, hypotensio, sydäninfarkti, sydämentykytys, sinus-tauko tai -pysähdys sekä takykardia (AT tai VT) tai kammiovärinä. Piilevän Brugadan oireyhtymän ilmeneminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleiset: hengenahdistus

Harvinaiset: pneumoniitti.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): keuhkofibroosi, interstitiaalinen keuhkosairaus.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, mahakipu, ruokahaluttomuus, ripuli, närästys tai ilmavaivat.

Maksa ja sappi:

Harvinaiset: kohonneet maksaentsyymiarvot keltaisuuden kanssa tai ilman sitä.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudosis:

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, ihon allergiset reaktiot, kuten ihottumat

Harvinaiset: vaikea urtikaria

Hyvin harvinaiset: valoyliherkkyys.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): artralgia, myalgia

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: voimattomuus, väsymys, kuume tai turvotus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Flekainidiyliannostus on henkeä uhkaava tilanne. Lisääntynyt altistus lääkkeelle ja flekainidin terapeuttisen pitoisuuden ylittävät pitoisuudet plasmassa voivat johtua myös yhteisvaikutuksista (ks. kohta 4.5). Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Imeytyneen flekainidin nopeaa poistamistapaa elimistöstä ei tunneta. Dialyysi tai hemoperfuusio eivät ole tehokkaita.

Hoidon on oltava oireenmukaista. Laskimonsisäinen 8,4 % natriumvetykarbonaatti vähentää flekainidin vaikutusta. Lisäksi voidaan antaa inotrooppisia lääkkeitä tai sydänstimulantteja, kuten dopamiinia, dobutamiinia tai isoproterenolia, sekä käyttää mekaanista ventilaatiota ja verenkierron tukemista.

Tilapäisen tahdistimen asennusta johtumishäiriötapauksissa on harkittava. Ottaen huomioon, että flekainidin puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia, oireenmukaista hoitoa voidaan joutua jatkamaan pitkään. Diureesin lisääminen yhdessä virtsan happamoittamisen kanssa tehostaa teoriassa flekainidin poistumista elimistöstä. Laskimonsisäistä rasvaemulsiota ja ECMO-laitetta voidaan harkita tapauskohtaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet / rytmihäiriölääkkeet, ryhmä I C, ATC-koodi: C01BC04

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 12–20 %, 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 uusiutumista. 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 pienentää ejektiofraktiota ja sydämen minuuttilavuutta sekä häiritä vasemman kammion toimintaa. Seurauksena on kompensatorinen takykardia lääkityksen aikana.

Kuten edellä on mainittu flekainidi ei normaalisti vaikuta sydämen syketaajuuteen, ellei potilaalla ole sinussolmukkeen toimintahäiriötä.

5.2 Farmakokinetiikka

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 merkitseviä proteiiniin sitoutumiseen perustuvia interaktioita ei ole odotettavissa. Plasman keskimääräinen terapeuttinen flekainidipitoisuus on 200–1 000 ng/ml (0,4–2,1 mikromol/l). Yli 700 ng/ml:n plasmapitoisuuksiin liittyy haitallisten sydänvaikutusten, kuten johtumishäiriöiden tai bradykardian, suurempi esiintyvyys.

Flekainidin puoliintumisaika kerta-annoksen jälkeen on 6–22 tuntia. Se ei riipu annostuksesta eikä potilaan sukupuolesta. Suuri osa flekainidiannoksesta metaboloituu maksassa. Noin 30 % kerta-annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Alle 1 % erittyy sappeen, mikä viittaa siihen, ettei merkitsevää enterohepaattista kiertoa ole. Flekainidin päämetaboliitti on meta-O-dealkyloitu flekainidi, joka erittyy sekä vapaassa muodossa että glukuronidi- tai sulfaattikonjugaattina. Metaboliiteilla ei ole merkitsevää antiarytmistä vaikutusta. Flekainidin plasmapuhdistuma korreloi merkitsevästi 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 hemodialysillä ei voida nopeuttaa flekainidin eliminaatiota yliannostustapauksissa. Tambocor on tehokasta pitkäaikaishoidossa eikä toleranssin tai addiktion kehittymisestä ole merkkiä yli vuodenkaan käytön jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Isot flekainidiannokset aiheuttivat sikiön epämuodostumia Uuden-Seelannin valkokaneilla, mutta näitä vaikutuksia ei havaittu toisella kanirodulla (Dutch Belted rabbits) tai rotilla. Havainnon merkitystä ihmisille ei ole voitu osoittaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Väkevä etikkahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamattomana 5 vuotta.
Laimennettuna 12 tuntia huoneenlämpötilassa (+15–+25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäättyä. Herkkä valolle.
Laimennos säilytys 12 tuntia huoneenlämmössä (+15–+25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

5 x 15 ml:n lasiampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut 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.

Laimennos tulee käyttää 12 tunnin kuluessa.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Oy
Vaisalantie 2–8
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9281

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. kesäkuuta 1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. huhtikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tambocor 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Flekainidacetat 10 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt

En 15 ml glasampull innehåller 37,6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning i en klar glasampull.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- a) Kontinuerlig supraventrikulär takykardi.
- b) AV-nodal återkopplingstakykardi; arytmier associerade med Wolff-Parkinson-White syndrom och liknande tillstånd med en accessorisk ledningsbana samt antero- och retrograd konduktion.
- c) Livshotande ventrikeltakykardi.

När det har konstaterats att behov av behandling föreligger och patienten inte uppvisar vänsterkammarsvikt (se 4.4 Varningar och försiktighet).

Rekommendationer för användning: Rekommenderas för användning vid förskrivning av specialistläkare inom internmedicin eller kardiologi, och i behandling som inlets av denne.

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att behandling med Tambocor påbörjas på sjukhus med EKG-uppföljning, och under förhållanden där hjärtat kan synkroniseras elektroniskt.

Vuxna

Bolusinjektion: Flekainid administreras i en nödsituation eller när det föreligger behov av snabb verkan som en långsam bolusinjektion eller som uppdelade doser på 2 mg/kg under **minst** 10 minuter. Dosen kan vid behov spädas ut med 5 % glukoslösning och administreras som en mini-infusion. Kontinuerlig EKG-uppföljning rekommenderas alltid i samband med en bolusdos eller med en infusion. Administreringen avslutas då rytmrubbningen fås under kontroll. Det rekommenderas att Tambocor administreras långsamt med noggrann uppföljning av EKG hos patienter som har ihållande kammartakykardi.

Speciell försiktighet bör iaktas vid administrering till patienter med historia av hjärtinsufficiens för att undvika dekomensation. Startdosen till dessa patienter ges under 30 minuters tid. Rekommenderad maximal dos är 150 mg.

Intravenös infusion: Vid behov av långvarig parenteral dosering rekommenderas det att behandlingen påbörjas med långsam infusion av 2 mg/kg under 30 minuters tid, för att sedan fortsätta med:

1,5 mg/kg/h under 1 timme
0,1–0,25 mg/kg/h under 2 timmar och senare.

Infusionen får inte pågå i längre än 24 timmar. Om det bedöms nödvändigt att fortsätta infusionen längre än så eller om patienten får maximal dos, ska plasmakoncentrationen följas upp. Den sammanlagda dosen under de första 24 timmarna får inte överstiga 600 mg.

Övergång till oral administrering ska ske så snart som möjligt genom utsättning av infusion och administrering av en tablett Tambocor (100 mg) till patienten. Därefter fortsätter underhållsdoseringen enligt doseringsinstruktionerna för oralt Tambocor.

Pediatrik population

Tambocor rekommenderas inte för barn under 12 år eftersom dess effekter hos denna åldersgrupp inte är kända.

Äldre patienter

Elimineringen av flekainid kan vara fördröjd hos äldre patienter. Detta ska beaktas vid justering av dosen.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom flekainid metaboliseras starkt främst i levern ska patienter med svår leverinsufficiens inte ges Tambocor om den uppnådda nyttan inte klart överväger risken.

Nedsatt njurfunktion

Tambocor ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 20 ml/min/m²) och doserna ovan ska halveras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kardiogen chock.

Brugadas syndrom (genetisk defekt som predisponerar för kammarflimmer och plötslig död).

Tambocor är kontraindicerat vid hjärtsvikt och för hjärtinfarktspatienter med symptomfria, ektopiska hjärtkammarprematurslag eller symptomfria, kortvariga kammartakykardier.

Tambocor är också kontraindicerat vid långvarigt förmaksflimmer utan tidigare försök med konvertering till sinusrytm, och för patienter med hemodynamiskt betydande klaffel.

Om det inte är möjligt att synkronisera hjärtat elektroniskt ska Tambocor inte ges till patienter med funktionsstörning i sinusknutan, störningar i förmaksledning, AV-block av grad II eller III, skänkelblock eller mer distalt hemiblock.

4.4 Varningar och försiktighet

Flekainid har visat sig öka risken för dödlighet hos hjärtinfarktspatienter med symptomfria ventrikulärytmier.

I likhet med andra antiarytmika kan även Tambocor orsaka nya, allvarligare arytmier, öka deras mängd eller förvärra symptomen (se avsnitt 4.8).

Administrering av Tambocor till patienter med strukturell hjärtsjukdom eller avvikande vänsterkammarfunktion ska undvikas (se avsnitt 4.8).

Tambocor ska administreras med försiktighet till patienter som utvecklat akut förmaksflimmer efter hjärtoperation.

Flekainid förlänger QT-tiden och breddar QRS-komplexet med 12–20 %. Effekten på JT-intervallet är inte signifikant.

Tambocor-behandling kan manifesteras Brugadas syndrom. Om EKG-ändringar utvecklas under Tambocor-behandling som tyder på Brugadas syndrom, ska utsättning av Tambocor-behandlingen övervägas.

Elimineringen av flekainid kan vara mycket långsam hos patienter med svår leverinsufficiens. De ska därför inte ges Tambocor om inte den uppnådda nyttan uppenbart överväger risken. Övervakning av flekainidhalter rekommenderas.

Tambocor ska administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 35 ml/min/1,73 m²). Övervakning av flekainidhalter rekommenderas.

Elimineringen av flekainid kan vara fördröjd hos äldre patienter. Detta ska beaktas vid justering av dosen.

Tambocor rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom användningen av det hos denna åldersgrupp inte är tillräckligt känd.

Elektrolytstörningar (t.ex. hypo- eller hyperkalemi) ska korrigeras före inledandet av behandling med Tambocor (se avsnitt 4.5).

Svår bradykardi eller hypotension ska korrigeras före inledandet av behandling med Tambocor.

Flekainid höjer den endokardiala depolarisationsströskeln, d.v.s. minskar den endokardiala impulsens sensitivitet. Denna effekt är övergående och mer uttalad vid akut än kontinuerlig synkronisering. Därför ska försiktighet iaktas när Tambocor ges till patienter med permanent eller temporär pacemaker. Tambocor ska inte ges till patienter med högt tröskelvärde eller en icke-omprogrammerbar pacemaker, om inte annat synkroniseringsalternativ finns tillgängligt.

Hos enskilda patienter har det förekommit problem vid defibrillering. I de flesta av dessa fall förekom känd hjärtsjukdom och förstorat hjärta, tidigare hjärtinfarkt, ateroskleros och hjärtsvikt.

Mjölksprodukter (mjölk, modersmjölksersättning och möjligtvis yoghurt) kan minska absorptionen av flekainid hos barn och spädbarn. Flekainid har inte godkänts för användning hos barn under 12 år. Flekainidtoxicitet har dock rapporterats hos barn som under flekainidbehandling minskade på sitt mjölkintag och hos spädbarn som växlade från mjölksprodukter till dextros.

Eftersom flekainid har ett smalt terapeutiskt index krävs det försiktighet och noggrann övervakning när patienten övergår från en formulering till en annan.

Förteckning över hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 37,6 mg natrium per glasampull, vilket motsvarar 1,9 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för vuxna.

Se avsnitt 4.5 för mer information om varningar och försiktighetsåtgärder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiarytmika, grupp I: Tambocor får inte användas samtidigt med andra antiarytmika ur grupp I.

Samtidig användning av antiarytmika ur grupp II, d.v.s. betablockerare, med Tambocor kan öka de negativa inotropiska effekterna.

Antiarytmika, grupp III: Om Tambocor ges under amiodaronbehandling, ska dosen av Tambocor halveras och patienten noga övervakas för biverkningar. Flekainidhalten ska övervakas.

Antiarytmika, grupp IV: Samtidig användning av Tambocor med kalciumantagonister (såsom verapamil) ska övervägas noga.

Interaktioner som leder till förhöjda plasmakoncentrationer av flekainid kan leda till livshotande biverkningar (se avsnitt 4.9). Metabolismen av flekainid katalyseras främst av CYP2D6-isoenzymet. Samtidig användning med läkemedel, som hämmar (t.ex. antidepressiva, neuroleptika, propranolol, ritonavir, vissa antihistaminer) eller inducerar (t.ex. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) detta enzym, påverkar plasmakoncentrationen av flekainid (se nedan).

Försvagad flekainidclearance på grund av nedsatt njurfunktion kan också leda till förhöjd plasmakoncentration av flekainid (se avsnitt 4.4).

Hypo- och hyperkalemi samt andra elektrolytstörningar ska korrigeras före inledning av behandling med Tambocor. Samtidig användning av diuretika, kortikosteroider eller laxativa kan orsaka hypokalemi.

Antihistaminer: förhöjd risk för ventrikelarytmier vid samtidig användning med mizolastin och terfenadin (samtidigt bruk ska undvikas).

Antivirusmedel: ritonavir ökar plasmakoncentrationen av flekainid, vilket ökar risken för ventrikelarytmier. Samtidigt bruk ska undvikas.

Antidepressiva: Fluoxetin, paroxetin och andra antidepressiva ökar plasmakoncentrationen av flekainid. Risken för arytmier ökar om Tambocor används samtidigt med tricykliska antidepressiva.

Antiepileptika: Begränsad information om patienter som fått enzyminducerande läkemedel (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) visar att elimineringshastigheten av flekainid ökat med endast 30 %.

Antipsykotika: Klozapin ökar risken för arytmier.

Medel mot malaria: Kinin höjer plasmakoncentrationen av flekainid.

Antimykotika: Terbinafin hämmar CYP2D6-isoenzymet och kan höja plasmakoncentrationen av flekainid.

Diuretika: klasseffekt på grund av hypokalemi, som kan öka kardiotoxiciteten.

Medel vid hyperaciditet: H₂-antagonisten cimetidin hämmar metabolismen av flekainid. Biotillgängligheten (AUC) av flekainid ökade med ca 30 % och dess halveringstid förlängdes med ca 10 % hos friska försökspersoner som fick cimetidin (1 g/dygn) i en vecka.

Medel vid nikotinberoende: Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av bupropion (metaboliserar genom CYP2D6-isoenzymet) med Tambocor. Behandlingen ska inledas med den lägsta dosen. Om bupropion läggs till i behandlingen när patienten redan får Tambocor, ska reduktion av Tambocor-dosen övervägas.

Hjärtglykosider: Flekainid kan höja plasmakoncentrationen av digoxin med ca 15 %, vilket sannolikt inte har någon klinisk betydelse för patienter vars digoxinhalt ligger på terapeutisk nivå.

Det rekommenderas att plasmakoncentrationen av digoxin bestäms som tidigast 6 timmar efter digoxinintaget innan behandling med Tambocor inleds eller efter inledandet av behandlingen.

Tambocor kan ges samtidigt med orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av läkemedlet under graviditet har inte påvisats. Flekainid passerar placentabarriären. Användning av Tambocor under graviditet rekommenderas endast om nyttan överväger riskerna.

Amning

Flekainid utsöndras i bröstmjolk. Flekainidhalten hos spädbarnet är 5–10 gånger lägre än den terapeutiska koncentrationen (se avsnitt 5.2). Även om risken för biverkningar hos spädbarnet är mycket liten rekommenderas användning av Tambocor under amning endast om nyttan överväger riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningarna som Tambocor eventuellt orsakar, såsom yrsel och synrubbingar (se avsnitt 4.8), kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan i enlighet med organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: minskad mängd av röda och vita blodkroppar samt trombocyter.

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: ökad mängd av DNA-antikroppar med eller utan systemisk inflammation.

Psykliska störningar:

Sällsynta: hallucinationer, depression, förvirring, agitation, amnesi, sömnlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: svindel som oftast är övergående.

Sällsynta: parestesier, ataxi, hypoestesi, ökad svettning, svimning, darrning, rodnad i ansiktet, sömnhet, huvudvärk, perifer neuropati, kramper, dyskinesier.

Ögon:

Mycket vanliga: synrubbingar, såsom dubbelseende eller dimsyn.

Mycket sällsynta: hornhinneinlagring.

Öron och balansorgan:

Sällsynta: tinnitus, yrsel.

Hjärtat:

Vanliga: proarytmier, speciellt hos patienter med känd strukturell hjärtdefekt.

Mindre vanliga: Vid förmaksfladder har användningen av Tambocor varit förknippad med 1:1 AV-ledning i samband med ökad hjärtfrekvens.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Dosberoende förlängningar av PR- och QRS-intervall kan förekomma. Förändrad synkroniseringströskel (se avsnitt 4.4).

AV-block av grad II och III, hjärtstopp, bradykardi, kongestiv hjärtsvikt, bröstsmärta, hypotension, hjärtinfarkt, hjärtklappning, sinuspaus eller -arrest samt takykardi (AT eller VT) eller kammarflimmer. Manifestation av underliggande Brugadas syndrom.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: andnöd.

Sällsynta: pneumonit.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): lungfibros, interstitiell lungsjukdom.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärta, aptitlöshet, diarré, halsbränna eller gasbesvär.

Lever och galla:

Sällsynta: förhöjda leverenzymvärden med eller utan gulsot.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): leverinsufficiens.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: håravfall, allergiska hudreaktioner, såsom utslag.

Sällsynta: svår urtikaria.

Mycket sällsynta: ljusöverkänslighet.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): artralgi, myalgi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället:

Vanliga: kraftlöshet, trötthet, feber eller svullnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

En överdos av flekainid är livshotande. Förhöjd exponering för läkemedlet och plasmakoncentrationer som överskrider den terapeutiska koncentrationen av flekainid kan också bero på interaktioner (se avsnitt 4.5). Ingen specifik antidot är känd. En känd, snabb metod för avlägsnande av flekainid som redan absorberats i kroppen saknas. Dialys eller hemoperfusion är inte effektiva.

Behandlingen ska vara symptomatisk. Intravenöst 8,4 % natriumvätekarbonat reducerar flekainidets verkan. Ytterligare åtgärder kan innefatta administrering av inotropiska läkemedel eller hjärtstimulerande medel, såsom dopamin, dobutamin eller isoproterenol, samt användning av mekanisk ventilation och cirkulatorisk assistans.

Inställningen av en tillfällig pacemaker vid retledningsstörningar ska övervägas. Då halveringstiden för flekainid i plasma är ca 20 timmar kan symptomatisk behandling behöva pågå under en lång tid. Tillägg av diures tillsammans med försurning av urinen intensifierar teoretiskt elimineringen av flekainid ur kroppen. Intravenös fettemulsion och ECMO-maskin kan övervägas från fall till fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, antiarytmika, klass I C, ATC-kod: C01BC04

Elektrofysiologi

Flekainid fördröjer 0-skedet av den snabba depolarisationen av aktionspotential både i förmaket och i kammaren samt i His-Purkinjefibrerna.

Till skillnad från antiarytmika i grupp IA (förlänger aktionspotential) och i grupp IB (förkortar aktionspotential) påverkar flekainid, som ett läkemedel ur grupp IC, inte längden av aktionspotentialen. Flekainid fördröjer retledningen i förmaken (PA) och i atrioventrikulärknutan (förlänger AH-intervallet). Den fördröjande effekten på AV-ledningen riktar sig ändå främst mot His-Purkinjebanan (förlänger HV-intervallet). Den långsammare retledningen kan ses i EKG som förlängning av PR-intervallet. Fördröjningen av intraventrikulär konduktion breddar QRS-komplexet med 12–20 %, varvid QT-intervallet förlängs. JT-intervallet förlängs inte, vilket tyder på att flekainid inte påverkar kamrarnas repolarisation. Flekainid förlänger inte nämnvärt refraktärperioden för förmaken eller kamrarna, men påverkar däremot tydligt de extra retledningsbanorna vid anterograd och särskilt retrograd retledning. Flekainidets effekt vid behandling av Wolff–Parkinsons–Whites syndrom baserar sig på detta.

Flekainid förlänger även refraktärperioden av de snabba retledningsbanorna i AV-knutan. Detta förklarar flekainidets effekt i behandlingar av supraventrikulära takykardier (junktionell återkopplingstakykardi).

Flekainid förebygger effektivt återkomst av förmaksflimmer. Det har ingen effekt på förmaksfladder. Flekainid påverkar inte i normala fall funktionen av sinusknutan, även om det kan reducera hjärtfrekvensen. Återhämtningstiden för sinusknutan och sinoatriell retledningstid kan förlängas vid sinusknutans funktionsnedsättning.

Hemodynamik

Flekainid har en mild, men klart negativ inotropisk effekt. Vanligtvis har detta ingen klinisk betydelse om patienten inte lider av svår funktionsnedsättning i vänstra kammaren. Då kan flekainid sänka ejektionsfraktionen och hjärtats minutvolym samt störa vänsterkammarfunktionen. Detta leder till kompensatorisk takykardi under medicineringen. Som nämnts ovan, påverkar flekainid vanligtvis inte hjärtats slagfrekvens, om inte patienten har funktionsstörningar i sinusknutan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Flekainid distribueras jämt i alla vävnader. Distributionsvolymen är 8–9 l/kg. Bindningsgraden av flekainid till proteiner är 48 % (37–58 %) och den är inte beroende av ens stora variationer i plasmakoncentrationen av läkemedlet. Därför förväntas inga kliniskt betydande interaktioner som baserar sig på proteinbindningen. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av flekainid är 200–1 000 ng/ml (0,4–2,1 mikromol/l). Plasmakoncentrationer på över 700 ng/ml är förknippade med ökad förekomst av skadliga hjärteffekter, såsom retledningsstörningar eller bradykardi.

Halveringstiden av flekainid efter engångsdos är 6–22 timmar. Den är oberoende av dosen och patientens kön. En stor del av flekainiddosen metaboliseras i levern. Cirka 30 % av engångsdosen utsöndras oförändrad i urinen. Mindre än 1 % utsöndras i gallan, vilket tyder på att betydande enterohepatiskt kretslopp saknas. Huvudmetaboliten av flekainid är meta-O-dealkylerat flekainid som utsöndras både i fri form och som glukuronid- eller sulfatkonjugat. Metaboliterna har ingen betydande antiarytmisk effekt. Flekainidclearance i plasma korrelerar betydligt med kreatininclearance vid nedsatt njurfunktion.

Metabolismen kan kompensera den otillräckliga elimineringen av flekainid via njurarna hos vissa patienter, men om njurinsufficiensen förvärras minskar utsöndringen av oförändrat läkemedel och halveringstiden av flekainid i plasma förlängs. På samma sätt kan elimineringshastigheten bli långsammare med åldern. Total clearance är vanligtvis 350 ml/min, men plasman innehåller bara en del av flekainidet. Därför kan elimineringen av flekainid i överdoseringsfall inte påskyndas genom hemodialys. Tambocor är effektivt vid långtidsbehandling och ingenting tyder på utveckling av tolerans eller beroende ens efter ett års användning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Höga flekainiddoser orsakade missbildningar hos foster av New Zealand White-kaniner, men denna effekt iaktogs inte hos en annan kaninart (Dutch Belted rabbit) eller hos råttor. Betydelsen av denna iakttagelse hos människa har inte kunnat påvisas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetat
Stark ättiksyra
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad 5 år.

Utspädd 12 timmar i rumstemperatur (+15–+25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C. Får ej frysas. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning kan förvaras 12 timmar i rumstemperatur (+15–+25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 15 ml glasampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Utspänningsinstruktion: Tambocor injektionsvätska utspäds helst med steril 5 % glukoslösning.

Vid användning av kloridlösningar såsom natriumklorid eller Ringer-laktat ska injektionsvätskan tillföras till en vätskemängd om 500 ml för att undvika grumling.

Den utspädda lösningen ska användas inom 12 timmar.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Oy
Vaisalavägen 2–8
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9281

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 juni 1986

Datum för den senaste förnyelsen: 6 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.5.2023