
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amarhyton, 50 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Amarhyton, 100 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 50 mg lub 100 mg flekainidu octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Amarhyton, 50 mg

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe rozmiar 4 z białym korpusem i białym wieczkiem, zawierające białe lub prawie białe okrągłe mini-tabletki.

Amarhyton, 100 mg

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe rozmiar 3 z szarym korpusem i białym wieczkiem, zawierające białe lub prawie białe okrągłe mini-tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania:

Flekainid stosowany jest w leczeniu:

1. częstoskurczu nawrotnego w węźle przedsionkowo-komorowym (AVNRT); arytmii związanych z zespołem Wolfa-Parkinsona-White'a i podobnych zaburzeń związanych z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia, jeśli inne leczenie okazało się nieskuteczne,
2. ciężkiej, objawowej i zagrażającej życiu napadowej arytmii komorowej, która nie zareagowała na inne leczenie lub jeśli inne leczenie nie było tolerowane,
3. napadowych arytmii przedsionkowych (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i częstoskurcz przedsionkowy), u pacjentów z objawami podmiotowymi po konwersji, w przypadku, gdy istnieje konieczność leczenia z powodu nasilenia objawów klinicznych, jeśli inne leczenie nie było skuteczne; pacjentów z organicznymi chorobami serca i (lub) zaburzeniami czynności lewej komory należy wykluczyć ze względu na zwiększone ryzyko proarytmicznego działania produktu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia flekainidu octanem i zmiany dawkowania wymagają nadzoru lekarza; należy monitorować zapis EKG i stężenie flekainidu w osoczu. W takich przypadkach u niektórych pacjentów konieczna może być hospitalizacja, zwłaszcza u pacjentów z zagrażającymi życiu komorowymi zaburzeniami rytmu serca; decyzję powinien podjąć specjalista kardiolog. U pacjentów z kardiomiopatią organiczną, a zwłaszcza u osób z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, leczenie flekainidem można rozpocząć jedynie, jeśli inne leki przeciwaritmiczne, inne niż należące do klasy Ic (zwłaszcza amiodaron), są nieskuteczne lub nietolerowane i jeśli leczenie niefarmakologiczne (zabieg

chirurgiczny, ablacja, wszczepienie stymulatora) nie jest wskazane. Podczas leczenia wymagany jest ścisły nadzór lekarza, z monitorowaniem zapisu EKG i oznaczaniem stężenia flekainidu w osoczu.

Dorośli i młodzież (w wieku 13-17 lat)

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca: Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Zwiększenie dawki można rozważyć po 4-5 dobach leczenia. Optymalna dawka wynosi 200 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, wynoszącej 300 mg na dobę.

Komorowe zaburzenia rytmu: Zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 400 mg i jest zazwyczaj stosowana u pacjentów o dużej masie ciała lub jeśli konieczna jest szybka kontrola arytmii. Po 3-5 dobach zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki, do najmniejszej dawki, która zapewnia kontrolę rytmu serca. Możliwe jest zmniejszenie dawki podczas długotrwałego leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku maksymalna początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych, ponieważ szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona u osób w podeszłym wieku. Należy to wziąć pod uwagę podczas dostosowywania dawki. U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować dawki większej niż 300 mg na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania flekainidu octanu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

Stężenie flekainidu w osoczu

Na podstawie tłumienia przedwczesnych skurczów komorowych (PVC) wydaje się, że konieczne jest uzyskanie stężenia w osoczu 200-1000 ng/ml, w celu osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego. Stężenia w osoczu powyżej 700-1000 ng/ml wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub mniej) maksymalna dawka początkowa powinna wynosić 100 mg na dobę, w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. W przypadku stosowania flekainidu u takich pacjentów zaleca się częste oznaczanie stężenia w osoczu. W zależności od uzyskanego skutku i tolerancji dawkę można stopniowo zwiększać. Po 6 do 7 dobach leczenia dawkę można dostosować w zależności od działania i tolerancji. U niektórych pacjentów z ciężką niewydolnością nerek może występować bardzo powolny klirens flekainidu, a tym samym wydłużony okres półtrwania (60-70 godzin).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie stosować dawki większej niż 100 mg na dobę, w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stałym stymulatorem serca i nie należy stosować dawki większej niż 100 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie cymetydynę lub amiodaron wymagany jest ścisły nadzór. U niektórych pacjentów konieczne może być zmniejszenie dawki; nie należy stosować dawki większej niż 200 mg na dobę. Należy monitorować stan pacjenta na początku i podczas trwania leczenia.

Podczas leczenia zaleca się okresowe oznaczanie stężenia flekainidu w osoczu i wykonywanie badań EKG (wykonywanie badania EKG raz w miesiącu, a podczas długotrwałego stosowania co 3 miesiące). Na początku leczenia i podczas zwiększania dawki badanie EKG należy wykonywać co 2-4 dni.

Jeśli flekainid jest stosowany u pacjentów z ograniczeniami dotyczącymi dawkowania, należy często wykonywać badania EKG (jednocześnie z regularnym oznaczaniem stężenia flekainidu w osoczu). Dawkę należy dostosowywać co 6-8 dni. U takich pacjentów badanie EKG należy wykonać w 2. i 3. tygodniu, w celu oceny działania dawki określonej dla danego pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne. Aby uniknąć możliwości wpływu pokarmu na wchłanianie flekainidu, produkt należy przyjmować na czczo lub godzinę przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niewydolnością serca i pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których wystąpiły bezobjawowe skurcze komorowe ektopowe lub bezobjawowy nietrwały częstoskurcz komorowy.
- Pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków, u których nie próbowano przywrócić rytmu zatokowego.
- Pacjenci z osłabioną lub zaburzoną czynnością komór, wstrząsem kardiogennym, ciężką bradykardią (mniej niż 50 skurczów na minutę), ciężkim niedociśnieniem.
- Stosowanie w skojarzeniu z lekami przeciwarrytmicznymi klasy I (leki blokujące kanały sodowe).
- Pacjenci z hemodynamicznie istotną chorobą zastawkową serca.
- Pacjenci z zaburzeniami węzła zatokowego, zaburzeniami przewodzenia przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub wyższego stopnia, blokiem odnogi pęczka Hisa lub blokiem dystalnym, jeśli nie jest dostępny zestaw ratowniczy, umożliwiający stymulację serca.
- Pacjenci z bezobjawowymi lub łagodnymi, objawowymi arytmiami komorowymi.
- Rozpoznany zespół Brugadów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie flekainidem podawanym doustnie należy przeprowadzać w szpitalu lub pod nadzorem specjalisty u pacjentów z:

- częstoskurczem nawrotnym w węzle AV, arytmia związaną z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a oraz z podobnymi zaburzeniami związanymi z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia,
- napadowym migotaniem przedsionków, jeśli występują objawy podmiotowe.

Należy nadzorować rozpoczęcie leczenia flekainidu octanem i zmiany dawkowania, monitorując zapis EKG i stężenie flekainidu w osoczu. W przypadku niektórych pacjentów może być konieczna hospitalizacja, szczególnie u pacjentów z potencjalnie zagrażającymi życiu komorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Flekainid, podobnie jak inne leki przeciwarrytmiczne, może powodować działania proarytmiczne, tj. może prowadzić do pojawienia się cięższych arytmii, zwiększenia częstości istniejącej arytmii lub nasilenia objawów (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania flekainidu u pacjentów z organiczną chorobą serca lub zaburzeniami czynności lewej komory (patrz punkt 4.8).

Przed zastosowaniem flekainidu należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe (np. hipo- i hiperkaliemię) (patrz punkt 4.5). Hipokaliemia lub hiperkaliemia mogą wpływać na działanie leków przeciwarrytmicznych klasy I. Hipokaliemia może wystąpić u pacjentów stosujących leki moczopędne, kortykosteroidy lub środki przeczyszczające.

Przed zastosowaniem flekainidu należy wyrównać ciężką bradykardię lub znaczne niedociśnienie tętnicze.

Ponieważ eliminacja flekainidu z osocza może być znacznie wolniejsza u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować leku Amarhyton u tych pacjentów, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie stężenia flekainidu w osoczu.

Flekainid należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 35 ml/min/1,73 m²) oraz należy monitorować stężenie flekainidu w osoczu.

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

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

Wiadomo, że flekainid podwyższa próg stymulacji wsierdza, tj. zmniejsza wrażliwość wsierdza na stymulację. To działanie jest odwracalne i jest bardziej wyraźne w przypadku progu stymulacji w ostrej fazie niż w fazie przewlekłej. Z tego powodu, flekainid należy stosować ostrożnie u wszystkich pacjentów ze stałym stymulatorem serca lub czasowo umieszczonymi elektrodami i nie należy go podawać pacjentom z istniejącym stymulatorem o niskim progu lub nieprogramowalnym, chyba że jest dostępny zestaw ratowniczy, umożliwiający stymulację serca.

Ogólnie, podwojenie szerokości lub napięcia impulsu jest wystarczające do przywrócenia rytmu, ale uzyskanie progów komorowych mniejszych niż 1 volt może być trudne w przypadku początkowej implantacji w obecności flekainidu.

Niewielkie ujemne działanie inotropowe flekainidu może mieć znaczenie u pacjentów predysponowanych do niewydolności serca. Doświadczono trudności w defibrylacji niektórych pacjentów. W większości zgłoszonych przypadków występowała wcześniej istniejąca choroba serca z powiększeniem serca, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, choroba serca o podłożu miażdżycowym oraz niewydolność serca.

Flekainid należy stosować ostrożnie u pacjentów z nagłym początkiem migotania przedsionków po zabiegu kardiochirurgicznym.

Wykazano, że flekainid zwiększa ryzyko śmiertelności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z bezobjawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu.

Odnotowano przyspieszenie rytmu komór w przebiegu migotania przedsionków w przypadku niepowodzenia leczenia.

Stosowanie flekainidu powoduje wydłużenie odstępu QT i poszerzenie zespołu QRS o 12-20%. Wpływ na odstęp JT jest znikomy. Istnieją jednak doniesienia o wydłużeniu odstępu JT do 4%. Jednakże to działanie jest mniej wyraźne niż obserwowane w przypadku leków przeciwarytmicznych klasy Ia.

Podczas stosowania flekainidu może ujawnić się zespół Brugadów. Jeśli podczas leczenia flekainidem wystąpią zmiany w zapisie EKG podczas leczenia flekainidem, mogące wskazywać na obecność zespołu Brugadów, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Nabiał (mleko, mleko w proszku i ewentualnie jogurt) mogą zmniejszać wchłanianie flekainidu u dzieci i niemowląt. Flekainid nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Odnotowano toksyczność flekainidu podczas stosowania u dzieci, u których zmniejszono spożycie

mleka, jak również u niemowląt, u których wprowadzono karmienie dekstrozą zamiast podawania mleka.

Należy zachować ostrożność i uważnie obserwować pacjenta w przypadku zmiany leczenia flekainidem na inny produkt, ze względu na wąski indeks terapeutyczny.

Dalsze ostrzeżenia i środki ostrożności znajdują się w punkcie 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwartmyczne klasy I

Flekainidu nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami przeciwartmicznymi klasy I (np. chinidyną).

Leki przeciwartmyczne klasy II

Należy rozważyć możliwość addytywnego działania inotropowego ujemnego leków przeciwartmicznych klasy II, tj. beta-adrenolityków i innych leków o działaniu depresyjnym na serce, stosowanych jednocześnie z produktem Amarhyton.

Leki przeciwartmyczne klasy III

Jeśli flekainid jest podawany jednocześnie z amiodaronem, zazwyczaj stosowaną dawkę flekainidu należy zmniejszyć o 50% oraz należy uważnie obserwować pacjenta, czy nie wystąpiły działania niepożądane. W takim przypadku należy kontrolować stężenie flekainidu w osoczu.

Leki przeciwartmyczne klasy IV

Należy uważnie rozważyć stosowanie produktu Amarhyton z antagonistami wapnia, np. werapamilem. Mogą wystąpić zagrożające życiu lub nawet zakończone zgonem działania niepożądane na skutek interakcji powodujących zwiększenie stężenia w osoczu (patrz punkt 4.9). Flekainid jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P450, więc jednoczesne stosowanie leków hamujących (np. leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, propranolol, rytonawir, niektóre leki przeciwhistaminowe) lub indukujących (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) ten izoenzym może odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć stężenie flekainidu w osoczu (patrz poniżej).

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

Przed zastosowaniem produktu Amarhyton należy wyrównać hipokaliemię, hiperkaliemię i inne zaburzenia elektrolitowe. Hipokaliemia może wystąpić w wyniku jednoczesnego stosowania leków moczopędnych, kortykosteroidów lub środków przeczyszczających.

Leki przeciwhistaminowe

Istnieje zwiększone ryzyko arytmii komorowych związanych ze stosowaniem mizolastyny, astemizolu i terfenadyny (należy unikać jednoczesnego podawania).

Leki przeciwwirusowe

Stosowanie rytonawiru, lopinawiru i indynawiru powoduje zwiększenie stężenia flekainidu w osoczu (istnieje zwiększone ryzyko arytmii komorowych, dlatego należy unikać jednoczesnego podawania).

Leki przeciwdepresyjne

Paroksetyna, fluoksetyna i inne leki przeciwdepresyjne zwiększają stężenie flekainidu w osoczu; zwiększone ryzyko arytmii obserwowano podczas stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwpadaczkowe

Ograniczone dane dotyczące pacjentów przyjmujących znane induktory enzymów (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), wskazują jedynie na 30% zwiększenie tempa eliminacji flekainidu.

Leki przeciwpsychotyczne

Klozapina - istnieje zwiększone ryzyko arytmii.

Leki przeciwmalaryczne

Chinina i halofantryna zwiększają stężenie flekainidu w osoczu.

Leki przeciwgrzybicze

Terbinafina może zwiększać stężenie flekainidu w osoczu w wyniku hamowania aktywności CYP2D6.

Leki moczopędne

Tak zwany efekt grupy może prowadzić do kardiotoksyczności z powodu hipokaliemii.

Leki przeciwhistaminowe (blokujące receptory H₂, stosowane w leczeniu choroby wrzodowej)

Cymetydyna, antagonist receptorów H₂, hamuje metabolizm flekainidu. U zdrowych osób otrzymujących cymetydynę (1 g na dobę) przez 1 tydzień, AUC flekainidu zwiększyło się o około 30%, a okres półtrwania wydłużył się o około 10%.

Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Jednoczesne podawanie bupropionu (metabolizowanego przez CYP2D6) i flekainidu należy rozpocząć ostrożnie, od najmniejszej zalecanej dawki obu leków. Jeśli bupropion jest dodawany do schematu leczenia pacjenta już przyjmującego flekainid, należy rozważyć konieczność zmniejszenia dawki flekainidu.

Glikozydy nasercowe

Flekainid może powodować zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu o około 15%, więc jest mało prawdopodobne, aby miało to znaczenie kliniczne u pacjentów ze stężeniem w osoczu w zakresie terapeutycznym.

Zaleca się oznaczanie stężenia digoksyny w osoczu u pacjentów stosujących glikozydy naparstnicy co najmniej po 6 godzinach po przyjęciu każdej dawki digoksyny, przed podaniem lub po podaniu flekainidu.

Leki przeciwzakrzepowe

Leczenie flekainidem nie wpływa na stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań na zwierzętach są sprzeczne i nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat działania embriotoksycznego i teratogennego (patrz punkt 5.3).

Dane pokazują, że flekainid przenika przez łożysko do płodu u pacjentek przyjmujących flekainid w czasie ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Amarhyton podczas ciąży.

Karmienie piersią

Flekainid przenika do mleka kobiecego. Stężenia w osoczu u karmionych piersią niemowląt są 5-10 razy mniejsze niż stężenia terapeutyczne leku (patrz punkt 5.2). Chociaż ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia jest bardzo małe, flekainid należy stosować podczas karmienia piersią tylko, jeśli potencjalne korzyści są większe niż ewentualne ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flekainidu octan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i pracy bez stabilnej podstawy może zostać zaburzona przez działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, jeśli wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak inne leki przeciwaritmiczne, flekainid może powodować arytmie. Istniejące arytmie mogą się nasilić lub mogą wystąpić nowe zaburzenia rytmu. Ryzyko działania proarytmicznego jest największe u pacjentów z organiczną chorobą serca i (lub) znaczącymi zaburzeniami czynności lewej komory.

Najczęstsze działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego to: blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia, bradykardia, niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, zawał mięśnia sercowego, niedociśnienie, zahamowanie zatokowe, tachykardia (przedsionkowa i komorowa) oraz kołatanie serca.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy i zaburzenia widzenia, które występują u około 15% leczonych pacjentów. Te działania niepożądane są zazwyczaj przemijające i ustępują w trakcie kontynuowania leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Poniższa lista działań niepożądanych powstała na podstawie doświadczeń z badań klinicznych i zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość jest zdefiniowana następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)
- Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych z zapaleniem układowym lub bez zapalenia.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, niepokój, bezsenność.

Niezbyt często: omamy, dezorientacja, amnezja.

Rzadko: nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i uczucie „pustki” w głowie, które są zwykle przemijające. Zawroty głowy i ból głowy.

Często: parestezja, ataksja, dyskineza, niedoczulica, nadmierne pocenie się, omdlenie, drżenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy i szyi), senność, szum uszny.

Niezbyt często: neuropatia obwodowa, drgawki.

Zaburzenia oka

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

Bardzo rzadko: gromadzenie złogów w rogówce.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia serca

Często: działanie proarytmiczne, które jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z organiczną chorobą serca i (lub) znacznym zaburzeniem czynności lewej komory – polega ono na zwiększeniu częstości przedwczesnych skurczów komorowych, aż do wystąpienia cięższych postaci częstoskurczu komorowego.

Niezbyt często: u pacjentów z trzepotaniem przedsionków może wystąpić przewodzenie AV 1:1 ze zwiększoną częstością akcji serca.

Nieznana: specyficzne zmiany w EKG (wydłużenie odstępu PQ, QT, PR i zespołu QRS, zwiększenie częstości i nasilenia zaburzeń rytmu serca), zmiany progu stymulacji, bradykardia, zahamowanie zatokowe, wystąpienie lub nasilenie istniejącej niewydolności serca.

U pacjentów z trzepotaniem przedsionków stosowanie flekainidu wiąże się z przewodzeniem AV 1:1 po początkowym zwolnieniu czynności przedsionków z wynikającym z tego przyspieszeniem czynności komór. Może również wystąpić blok przedsionkowo-komorowy (II i III stopnia), blok odnogi pęczka Hisa, blok zatokowo-predsionkowy, zatrzymanie czynności serca, bradykardia, niewydolność serca/zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, niedociśnienie, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, zahamowanie zatokowe i tachykardia (przedsionkowa lub komorowa). W takich przypadkach należy przerwać leczenie flekainidem. Ujawnienie istniejącego zespołu Brugadów.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność.

Rzadko: zapalenie płuc.

Nieznana: zwłóknienie płuc, śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha.

Niezbyt często: zaburzenia smaku, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie apetytu, niestrawność, wzdęcie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych z żółtaczką lub bez.

Nieznana: zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: nasilona pokrzywka.

Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: ból stawów i ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie, gorączka, obrzęk, dyskomfort.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie flekainidu jest stanem nagłym, potencjalnie zagrażającym życiu. Zwiększona wrażliwość na lek i zwiększone stężenie w osoczu, powyżej zakresu terapeutycznego, mogą również wynikać z interakcji z lekami (patrz punkt 4.5). Nie jest znane specyficzne antidotum.

Nie ma znanego sposobu na szybkie usunięcie flekainidu z organizmu. Ani dializa, ani hemoperfuzja nie są skuteczne.

Leczenie powinno być podtrzymujące i może obejmować usunięcie nie wchłoniętego leku z przewodu pokarmowego. Dodatkowe postępowanie może polegać na podawaniu leków o działaniu inotropowym dodatnim lub stymulujących czynność serca, takich jak dopamina, dobutamina lub izoproterenol, jak również na stosowaniu wentylacji mechanicznej i wspomaganiu krążenia krwi (np. za pomocą pompy balonowej).

Należy rozważyć czasowe przezżyłne wszczępienie stymulatora serca, w przypadku bloku przewodzenia. Zakładając, że okres półtrwania w osoczu wynosi około 20 godzin, może zaistnieć konieczność kontynuowania leczenia podtrzymującego przez dłuższy czas. Wymuszona diureza z zakwaszeniem moczu teoretycznie sprzyja wydalaniu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwaritmiczne, klasa Ic, flekainid
Kod ATC: C01BC04

Flekainidu octan należy do leków przeciwaritmicznych klasy Ic, stosowanych w leczeniu ciężkich, objawowych, zagrażających życiu arytmii komorowych i nadkomorowych.

Na podstawie właściwości elektrofizjologicznych, flekainid jest związkiem przeciwaritmicznym, wykazującym działanie miejscowo znieczulające (klasa Ic). Jest to lek miejscowo znieczulający typu amidowego, strukturalnie podobny do prokainamidu i enkainidu, ponieważ środki te są również pochodnymi benzamidu.

Flekainid jako związek klasy Ic charakteryzują zasadniczo trzy cechy:

- wyraźne hamowanie szybkiego kanału sodowego w mięśniu sercowym,
- kinetyka o powolnym początku i zakończeniu hamowania kanałów sodowych (co odzwierciedla powolne przyłączanie się i powolną dysocjację z kanału sodowego),
- inny wpływ leku na czas trwania potencjałów czynnościowych w komórkach mięśni komórek w stosunku do włókien Purkinjego (brak wpływu w mięśniach, znaczne skrócenie we włóknach Purkinjego).

To połączenie właściwości prowadzi do znacznego zmniejszenia szybkości przewodzenia we włóknach, które zależą od szybkich kanałów depolaryzacji i do umiarkowanego wydłużenia skutecznego okresu refrakcji podczas badania na izolowanej tkance serca. Te właściwości elektrofizjologiczne flekainidu octanu mogą prowadzić do wydłużenia odstępu PR i poszerzenia zespołu QRS w zapisie EKG. W bardzo dużym stężeniu, flekainid wykazuje słabe działanie hamujące wolne kanały w mięśniu sercowym. Towarzyszy temu działanie inotropowe ujemne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Flekainid jest prawie całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym i nie ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia. Biodostępność z tabletek zawierających flekainidu octan wynosi około 90%.

Stężenia terapeutyczne w osoczu mieszczą się w zakresie od 200 do 1000 ng/ml.

Po podaniu dożylnym średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy wynosi 0,67 godziny, a średnia biodostępność wynosi 98%, w porównaniu z wartościami wynoszącymi 1 godzinę i 78% dla roztworu podawanego doustnie lub 4 godziny i 81% dla tabletki.

Dystrybucja

Flekainid wiąże się z białkami osocza w około 40%. Flekainid przenika przez łożysko i do mleka kobiecego.

Metabolizm

Flekainid jest w znacznym stopniu metabolizowany (w zależności od polimorfizmu genetycznego) do dwóch głównych metabolitów: m-O-dealkilowanego flekainidu i m-O-dealkilowanego laktamu flekainidu, które mogą wykazywać pewną aktywność. Wydaje się, że jego metabolizm jest zależny od izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450, co wskazuje na polimorfizm genetyczny.

Eliminacja

Flekainid jest wydalany głównie z moczem, około 30% w postaci niezmienionego leku, a pozostała część w postaci metabolitów. Około 5% jest wydalane z kałem. Wydalanie flekainidu zmniejsza się w przypadku niewydolności nerek, chorób wątroby, niewydolności serca i moczu o odczynie zasadowym. Podczas hemodializy można usunąć tylko około 1% niezmienionego flekainidu. Okres półtrwania flekainidu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Dane przedkliniczne z badań *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania genotoksycznego ani rakotwórczego. Nie zaobserwowano wpływu na płodność u zwierząt.

U nowozelandzkich białych królików doustne podawanie dużych dawek flekainidu powodowało działanie teratogenne i embriotoksyczne. Jednak takich skutków nie zaobserwowano u holenderskich królików lub szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dla wszystkich kapsułek:

Rdzeń mini-tabletki:

Powidon K-25;

Celuloza mikrokrystaliczna;

Krospowidon (typ A);

Krzemionka koloidalna bezwodna;

Magnezu stearynian,

Otoczka mini-tabletki:

Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:2);

Makrogol 400;

Talk.

Otoczka kapsułki (tylko dla 50 mg): żelatyna i tytanu dwutlenek (E171).
Otoczka kapsułki (tylko dla 100 mg): żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie ustalono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium z 28 lub 30 kapsułkami w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie ma specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Niemcy
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amarhyton, 50 mg:
Pozwolenie nr
Amarhyton, 100 mg:
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO