**27. marts 2020**

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

 **Flecainid ”2care4”, tabletter (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

 6391

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Flecainid ”2care4”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Flecainidacetat 50 mg

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Symptomgivende supraventrikulære arytmier, hvor anden behandling har været ineffektiv. Livstruende ventrikulære arytmier.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

*Voksne:*

Individuel.

*Peroralt:*

100 - 200 mg 2 gange daglig, efter 3-5 dage dosisreduktion.

Maksimal døgn­dosis 400 mg.

*Hos ældre:*

100 mg 2 gange daglig, efter 5-6 dage dosisreduktion.

*Børn:*

Anbefales ikke til børn under 12 år.

*Nedsat nyrefunktion:*

Hos patienter med signifikant nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på
35 ml/min/1,73 m2 eller derunder) bør den maksimale startdosis være 100 mg dagligt –

enten som én dosis eller fordelt på 2 doser. Hos disse patienter anbefales hyppig monitorering af plasmaniveauet kraftigt under behandlingen. Afhængigt af effekten og tolerancen kan dosis måske øges forsigtigt. Efter 6-7 dage kan dosis justeres alt efter effekten og tolerancen. Nogle patienter med svært nedsat nyrefunktion har en meget langsom clearance af flecainid og dermed forlænget halveringstid (60-70 timer).

*Nedsat leverfunktion:*

Patienter med nedsat leverfunktion bør monitoreres nøje og dosis bør ikke overstige
100 mg dagligt (eller 50 mg 2 gange dagligt).

*Plasmaniveau:*

Et plasmaniveau på 200-1000 ng/ml kan være nødvendigt under behandling af ventrikulær ekstrasystoli for at opnå maksimal terapeutisk effekt. Der er øget risiko for bivirkninger, når plasmaniveauet overstiger 700-1000 ng/ml.

*Administrationsmåde:*

Tabletterne er til oral administration. For at undgå eventuel påvirkning fra mad på absorptionen af lægemidlet, bør flecainid tages på tom mave eller 1 time før måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for flecainid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Flecainid er kontraindiceret ved hjerteinsufficiens og til patienter, der tidligere har haft myokardieinfarkt, og som enten har asymptomatisk ventrikulær ektopi eller asymptomatisk forbigående ventrikulær takykardi.

Flecainid er også kontraindiceret til patienter med langvarig atrieflimren, hvor konvertering til sinusrytme ikke har været forsøgt, til patienter med nedsat eller svækket ventrikelfunktion, cardiogent shock, svær bradykardi (mindre end 50 slag per minut), svær hypotension, i kombination med disopyramid samt til patienter med hæmodynamisk signifikant klapfejl.

 Kendt Brugada syndrom.

Patienter med sinusknudesyndrom, atriedefekter, atrioventrikulær blok af 2. grad eller derover, grenblok eller distal blok bør ikke gives flecainid, medmindre der er mulighed for akut pacing.

Asymptomatisk og let symptomatisk ventrikulær arytmi bør ikke behandles med flecainid.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med oral flecainid bør foregå under direkte hospitals- eller specialist supervision for patienter med:

* AV nodal reciprok takykardi, arytmier associeret med Wolff-Parkinson-White syndrom og lignende tilstande med accesoriske ledningsbaner.
* Paroxysmal atrial flimmer hos patienter med funktionsnedsættende symptomer.

For patienter med andre indikationer bør opstart af behandling foregå på sygehus.

Intravenøs behandling med flecainid bør opstartes på sygehus.

Opstart af flecainidbehandling og dosisændringer bør ske på sygehus under EKG-overvågning med henblik på at afsløre en eventuel proarytmisk effekt og monitorering af plasmaniveauet.

Kontinuerlig EKG monitorering anbefales for alle patienter, der får bolus injektion.

Elektrolytforstyrrelser skal korrigeres før anvendelse af flecainid (se pkt. 4.5 vedr. lægemidler, som forårsager elektrolytforstyrrelser).

Svær bradykardi og udtalt hypotension skal korrigeres før anvendelse af flecainind.

Flecainid har et snævert terapeutisk vindue, og det kræver opmærksomhed og tæt monitorering, når en patient skiftes til en anden formulering.

Monitorering af plasmaniveauet og EKG kontrol anbefales med regelmæssige mellemrum (EKG kontrol hver måned og langtids-EKG hver tredje måned) under behandlingen.

I behandlingens startfase og ved dosisøgning bør der laves EKG hver 2-4 dage.

Når flecainid anvendes til patienter med dosisrestriktioner bør der foretages hyppig EKG kontrol (udover den regelmæssige plasma monitorering). Dosisjusteringer bør foretages med et interval på 6-8 dage. Hos disse patienter bør der laves EKG efter hhv. 2 og 3 uger for at kontrollere den individuelle dosis.

Eftersom elimination af flecainid fra plasma kan ske væsentligt langsommere hos patienter med signifikant nedsat leverfunktion, må flecainid ikke anvendes til sådanne patienter, medmindre de mulige fordele klart opvejer risiciene.

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion
(creatininclearance ≤ 35 ml/min/1,73 m2). Hos begge patientgrupper anbefales det kraftigt at monitorere plasmaniveauet samt effekt og bivirkninger.

Plasmaeliminationshastigheden for flecainid kan være reduceret hos ældre. Det skal medtages i overvejelser ved dosisændringer.

Som andre antiartymika, kan flecainid forårsage proarrytmi, f.eks. forekomst af en mere alvorlig type arrytmi, øget frekvens af eksisterende arrytmi eller forværring af symptomerne (se pkt. 4.8).

Flecainid er kendt for at forhøje tærsklen for endokardial pacing – dvs. nedsætte følsomheden for endokardial pacing. Denne virkning er reversibel og mere udtalt ved den akutte pacingtærskel end ved den kroniske. Flecainid skal derfor anvendes med forsigtighed til alle patienter med permanente pacemakere eller temporære paceelektroder og må ikke gives til patienter med eksisterende lav tærskel eller ikke-programmerbare pacemakere, medmindre der er mulighed for akut pacing.

Normalt kan rytmen genoprettes med en fordobling af enten pulsbredde eller -spænding, men det kan være vanskeligt at opnå en ventrikulær tærskel på under 1 V ved initial implantation, hvis der samtidig behandles med Flecainid ”2care4”.

Flecainids ubetydelige negative inotrope virkning kan få betydning for patienter, der er disponeret for hjerteinsufficiens. Der har været problemer i forbindelse med defibrillering af visse patienter. Disse patienter havde næsten alle en eksisterende hjertesygdom med hjerteforstørrelse, myokardieinfarkt i anamnesen, hjertesygdom forårsaget af arteriosklerose samt hjerteinsufficiens.

Flecainid ”2care4” skal undgås til patienter med strukturel, organisk hjertesygdom eller abnorm venstre ventrikelfunktion (se pkt. 4.8).

Tamobocor skal anvendes med forsigtighed til patienter med akut atrieflimren efter hjerteoperation.

Peroral flecainid blev i et stort placebokontrolleret klinisk forsøg med postmyokardieinfarkt-patienter med asymptomatisk ventrikulær arytmi sat i forbindelse med en 2,2 gange højere forekomst af mortalitet eller ikke-fatalt hjertestop i forhold til placebo. I samme forsøg blev der observeret en endnu højere forekomst af mortalitet hos patienter, der blev behandlet med flecainid, og som havde haft mere end ét myokardieinfarkt. Der er ikke gennemført sammenlignelige placebokontrollerede forsøg for at bestemme, om flecainid er forbundet med en højere mortalitetsrisiko i andre patientgrupper.

Der er rapporteret øget ventrikelfrekvens ved atrieflimren i tilfælde, hvor behandlingen ikke har været effektiv.

Behandling med flecainid kan demaskere Brugada syndrom. Hvis der udvikles forandringer af EKG under behandling med flecainid kan det indikere Brugada syndrom, og det bør overvejes om behandlingen skal stoppes.

Flecainid har en selektiv virkning på den refraktære periode for de anterograde og især de retrograde ledningsveje. Disse effekter afspejler sig hos de fleste patienter i EKG’et ved forlængelse af QT intervallet og udvidelse af QRS komplekset med 12-20 %. Effekten på JT intervallet er ikke signifikant. Der har trods dette været rapporteret forlængelse af JT intervallet på op til 4 %. Denne påvirkning er dog mindre udtalt end hvad man ser for klasse Ia antiarytmika.

Flecainid bør anvendes med forsigtighed til patienter med syg sinus syndrom.

Flecainid anbefales ikke til børn under 12 år, da der ikke er tilstrækkelig evidens for brugen i denne aldersgruppe.

Mælkeprodukter (mælk, modermælkserstatning og muligvis yoghurt) kan reducere absorptionen af flecainid hos børn og spædbørn. Flecainid er ikke godkendt til anvendelse til børn under 12 år, alligevel er der blevet rapporteret om flecainid toksicitet under behandling med flecainid hos børn der reducerede deres indtag af mælk, og spædbørn, som blev skiftet fra modermælkserstatning til dextrose erstatninger.

For yderligere advarsler og forsigtighedsregler, se pkt. 4.5.

Dette lægemiddel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det i det væsentlige er natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Flecainid er et klasse I-antiarytmikum, og interaktioner er mulige med andre antiarytmika, hvor der kan forekomme additive virkninger, eller hvor lægemidler påvirker flecainids omsætning.

Hjerteglykosider:

Flecainid kan øge plasmaniveauet af *digoxin* med ca. 15 %, hvilket sandsynligvis ikke har nogen klinisk relevans for patienter med plasmaniveauer inden for det terapeutiske område. Det anbefales at måle plasmaniveauet af *digoxin* hos digitalisbehandlede patienter tidligst seks timer efter enhver *digoxindosis,* både før og efter administration af flecainid.

Klasse I-antiarytmika:

Anvendelse af flecainid sammen med andre klasse I-antiarytmika anbefales ikke.

Klasse II-antiarytmika:

Der skal tages højde for muligheden for additive negative inotrope virkninger ved anvendelse af betablokkere *(propranolol, timolol*) og andre hjertedeprimerende lægemidler sammen med flecainid.

Klasse III-antiarytmika:

Når flecainid gives sammen med *amiodaron*, skal den normale flecainiddosis reduceres med 50 %, og patienten monitoreres tæt vedrørende bivirkninger. Kaustikker omhandlende patienter i behandling med flecainid og *sotalol* rapporterer om livstruende hjertearytmier.

Under disse omstændigheder anbefales det kraftigt at monitorere plasmaniveauet.

Klasse IV-antiarytmika:

Anvendelse af flecainid sammen med andre calciumkanalblokkerer, f.eks. *verapamil*

anbefales ikke.

Livstruende eller letale bivirkninger på grund af interaktioner der forårsager øgede plasmakoncentrationer kan forekomme (se pkt. 4.9). Flecainid metaboliseres i høj grad af CYP2D6, og samtidig brug af lægemidler, der hæmmer eller inducerer dette iso-enzym kan henholdsvis øge eller mindske plasma koncentrationer af flecainid.

Øget plasmaniveau kan også forårsages af nedsat nyrefunktion, på grund af reduceret clearence af flecainid (se pkt. 4.4).

H2-antihistaminer (til behandling af mavesår):

H2 antagonisten *cimetidin* hæmmer flecainids metabolisme. Hos raske forsøgspersoner, som fik *cimetidin* (1 g dagligt) i én uge, øgedes AUC af flecainid med ca. 30 %, og halveringstiden øgedes med ca. 10 %.

Hypokalæmi, men også hyperkalæmi og andre elektrolytforstyrrelser bør korrigeres før administration af flecainid. Hypokalæmi kan forekomme ved samtidig brug af diuretika, kortikosteroider eller laksantia.

Diuretika: Klasseeffekt på grund af hypokalæmi kan forårsage cardiotoxicitet.

Antihistaminer: Der er øget risiko for ventrikulære arytmier ved samtidig brug af *mizolastin* og *terfenadin*. Samtidig brug bør undgås.

Antivirale midler: Plasma koncentrationer af flecainid øges *af ritonavir*. Samtidig brug bør undgås, da der er øget risiko for ventrikulær arytmi.

Antidepressiva*: Fluoxetin, paroxetin* og andre antidepressiva øger flecainid plasma koncentration. Samtidig brug af tricykliske antidepresiva øger risikoen for arytmier.

Antiepileptika: Begrænset data for patienter, der får kendt enzyminduktor (*phenytoin, phenobarbital, carbamazepin*), indikerer en stigning i flecainids eliminationshastighed på kun 30%.

Antipsykotika: Der er øget risiko for arytmier ved samtidig brug af *clozapin*.

Antimalaria: *Kinin* øger plasmakoncentrationen af flecainid.

Antifungale midler: Terbinafin kan øge plasma koncentrationen af flecainid på grund af dets inhibering af CYP2D6 aktivitet.

Andre lægemidler, som muligvis interagerer med flecainid:

Astemizol (antihistamin), halofantrin (malariamiddel), chinidin.

Rygestopmidler:

Samtidig administration af *bupropion* og lægemidler, der omsættes af isoenzymet CYP2D6, herunder flecainid, skal anvendes med forsigtighed og skal påbegyndes i den nedre ende af den samtidige medicins dosisområde. Hvis *bupropion* tilføjes til behandlingsregimet for en patient, som allerede får flecainid, skal behovet for at reducere dosis af den oprindelige medicin overvejes.

* 1. **Graviditet og amning**

 Graviditet:

Flecainid bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, da data har vist, at flecainid passerer placenta og når fosteret.

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af flecainid til gravide er ringe. Hos new zealandske hvide kaniner forårsagede høje doser flecainid nogle føtale abnormiteter, men disse virkninger sås ikke hos hollændertegnede kaniner eller hos rotter (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund for mennesker er ikke fastslået.

Amning:

Flecainid udskilles i modermælk. Plasmakoncentrationer målt i ammende spædbørn er 5-10 gange lavere end terapeutisk lægemiddelkoncentration (se pkt. 5.2). Selvom risiko for bivirkninger hos det ammende spædbarn er meget lav, bør flecainid kun anvendes hvis fordele for moderen opvejer risiciene.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ingen mærkning.

Evnen til at føre bil eller betjene maskiner kan påvirkes af bivirkninger, såsom svimmelhed og synsforstyrrelser.

**4.8 Bivirkninger**

 Meget almindelige bivirkninger er ørhed, svimmelhed, hovedpine, omtumlethed og synsforstyrrelser.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) | Reduceret antal erytrocytter, leukocytter og trombocytter. |
| **Immunsystemet**Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Stigning i antinukleære antistoffer med og uden systemisk inflammation. |
| **Psykiske lidelser**Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Hallucinationer, depression, konfusion, amnesi, angst, nervøsitet og søvnløshed. |
| NervesystemetMeget almindelig (>1/10)Almindelig (>1/100 og <1/10)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Svimmelhed, ørhed, omtumlethed, hovedpine.Tremor.Dyskinesi, krampeanfald, paræstesi, ataksi, perifer neuropati, blussen, øget perspiration, søvnighed, hypæstesi, synkope. |
| ØjneMeget almindelig (>1/10)Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Synsforstyrrelser, så som dobbeltsyn og sløret syn. Er normalt forbigående og forsvinder ved fortsættelse eller reduktion af dosis.Korneaaflejringer. |
| **Øre og labyrint**Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Tinnitus, vertigo. |
| **Hjerte**Almindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data) | Proarytmisk effekt ses oftest hos patienter med strukturel hjertesygdom og/eller signifikant nedsat funktion af venstre ventrikel. Disse proarytmiske effekter omfatter øget frekvens af præmature ventrikelkontraktioner til mere alvorlige former af ventrikulær takykardi. Brystsmerter, anden og tredje grads AV-blok, palpitation. Hos patienter med atrieflagren er anvendelsen af Flecainid ”2care4” blevet forbundet med 1:1 AV-overledning efterfulgt af reduceret atriefrekvens, der medfører øget ventrikelfrekvens. Dette er oftest set efter anvendelse af injektionen til akut konvertering. Virkningen er normalt kortvarig og aftager hurtigt efter seponering af behandlingen.Hjertestop, bradykardi, hjerteinsufficiens/kongestiv hjerteinsufficiens, hypotension, myokardieinfarkt, sinuspause eller -stop og takykardi (AT eller VT) eller ventrikulær fibrillering. Dosis-relateret øgning af PR og QRS intervaller kan forekomme (se afsnit 4.4), Ændret impuls tærskelværdi (se pkt. 4.4)Demaskering af allerede eksisterende Brugada syndrom. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Almindelig (>1/100 og <1/10)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Dyspnø.Pneumonitis.Lungefibrose og interstitielle lungesygdomme (ILS). |
| **Mave-tarm-kanalen**Almindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)  | Forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme.Opkastning, nedsat appetit, diaré, dyspepsi, flatulens. |
| **Lever- og galdeveje**Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Frekvens ukendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data) | Forhøjede leverenzymer, med og uden gulsot. Icterus. Hidtil reversibelt ved seponering af flecainidbehandling. Hepatisk dysfunktion. |
| **Hud og subkutane væv**Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Allergisk dermatitis herunder udslæt, alopeci.Alvorlig urticaria.Fototoksicitet. |
| Knogler, led, muskler og bindevævMeget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Atralgi, myalgi. |
| **Det reproduktive system og mammae**Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Impotens. |
| **Almene symptomer og forstyrrelser ved applikationsstedet**Almindelig (>1/100 og <1/10)Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter) | Træthed, ødem, asteni, feber.Mundtørhed, smagsforstyrrelser. |

**Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Overdosering med flecainid er potentielt akut livstruende. Øget følsomhed overfor lægemidlet og plasmaniveauer over terapeutiske niveauer kan forårsages af en lægemiddelinteraktion (se pkt. 4.5). Der findes ingen kendt antidot. Der er ingen kendt måde til at fjerne flecainid hurtigt fra systemet. Hverken dialyse eller hæmoperfusion er effektivt.

Behandling skal derfor være understøttende og kan inkludere fjernelse af ikke-absorberet lægemiddelstof fra mavetarmkanalen. Intravenøst 8.4 % natriumbicarbonat reducerer aktiviteten af flecainid. Yderligere foranstaltninger kan være inotrope stoffer,

eller hjertestimulantia så som dopamin, dobutamin eller isoproterenol så vel som mekanisk ventilation og kredsløbassistance (f.eks. balonpumpe). Midlertidig indsættelse af transvenøs pacemaker i tilfælde af ledningsblok bør overvejes. Da det antages, at plasmahalveringstiden er ca. 20 timer, kan der være behov for understøttende behandling i en længere periode. Forceret diurese med acidificering fremmer teoretisk udskillelsen af lægemiddelstoffet.

Intravenøs fedtemulsion og ECMO kan overvejes fra sag til sag.

*Symptomer*:

Hypotension. Hjerteinsufficiens. Arytmier. Ledningsforstyrrelser. Bradykardi. Hjertestop. Forlænget PQ‑, QRS‑ og QT‑intervaller.

Mindste dødelige dosis: 1,2 g.

Højeste overlevede dosis: 5 g.

**4.10 Udlevering**

 B.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 C01BC04 – Antiarytmica, klasse IC

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Flecainid er et klasse I antiarytmikum. Det nedsætter ledningshastigheden gennem hjertet og har den største virkning på ledningen i His-bundt.

 Det virker også selektivt ved at øge den anterograde og især den retrograde ledningvejs refraktærtid.

 Dets virkning viser sig ved i EKG med en forlængelse af PR-intervallet og breddeøgning af QRS-komplekset.

 Effekten på JT-intervallet er ubetydelig.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Flecainid absorberes næste fuldstændigt fra mave-tarmkanalen og har en bi­otilgængelighed på 90 - 95%.

 Flecainid synes ikke at være nogen “first-pass” metabolisering. Ved indgift af 200 til 500 mg flecainid pr. dag ses en plasmakoncentration indenfor det terapeutiske niveau på 200-1000 µg/l. Proteinbinding af flecainid er indenfor intervallet 32 til 58%.

 Flecainid udskiltes (hos raske) uændret i urinen med ca. 42% af en 200 mg oral dosis, medens de 2 hovedmetabolitter (meta-o-dealkyleret og dealkyleret lactam metabolitter) udgjorde yderligere 14% hver. Plasmahalveringstiden var 12 til 27 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 -

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Stivelse, pregelatineret; croscarmellosenatrium; cellulose, mikrokrystallinsk; hydrogeneret vegetabilsk olie; magnesiumstearat.

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 64112

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -