

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flekanid[®], 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Flekanid[®], 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Flekanid[®], 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: flekainid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Flekanid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 50 mg flekainid-acetata.

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 100 mg flekainid-acetata.

Flekanid, 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Jedna kapsula sadrži 200 mg flekainid-acetata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

Flekanid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Neprovidna želatinska kapsula N⁰4. Telo i kapa kapsule su bele boje. Sadržaj kapsule: bele ili gotovo bele, ovalne mikro tablete.

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Neprovidna želatinska kapsula N⁰3. Telo kapsule je sive boje i kapa kapsule je bele boje. Sadržaj kapsule: bele ili gotovo bele, ovalne mikro tablete.

Flekanid, 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde:
Neprovidna želatinska kapsula N⁰1. Telo kapsule je sive boje i kapa kapsule je ružičaste boje. Sadržaj kapsule: bele ili gotovo bele, ovalne mikro tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Flekanid je indikovao kod:

- AV-nodalne recipročne tahikardije; aritmija udruženih sa *Wolf-Parkinson-White* sindromom i sličnih stanja koja karakteriše prisustvo dodatnih (akcesornih) puteva za sprovođenje impulsa iz pretkomora u komore, kada se drugi pristupi lečenja nisu pokazali kao efikasni.
- Teške simptomatske i životno ugrožavajuće paroksizmalne ventrikularne aritmije kod kojih nisu delovali drugi oblici terapije ili kada njihova podnošljivost nije bila zadovoljavajuća.
- Paroksizmalne atrijalne aritmije (atrijalna fibrilacija, atrijalni flater i atrijalna tahikardija) kod pacijenata sa onesposobljavajućim simptomima nakon konverzije kod kojih postoji potreba za primenom leka zbog težine kliničkih simptoma i kada se drugi terapijski pristupi nisu pokazali

efikasnim. Treba isključiti strukturnu bolest srca i/ili oštećenu funkciju leve komore zbog mogućeg povećanog rizika od proaritmijuskog efekta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Započinjanje terapije flekainid-acetatom i prilagođavanje doze treba sprovoditi pod medicinskim nadzorom, uz praćenje EKG-a i nivoa leka u plazmi. Kod nekih pacijenata može biti neophodna hospitalizacija zbog navedenih procedura, pogotovo kod onih sa životno ugrožavajućim ventrikularnim aritmijama. Odluku o tome treba doneti pod nadzorom lekara specijaliste. Kod pacijenata sa postojećom kardiopatijom organskog porekla, pogotovo kod onih sa infarktom miokarda u anamnezi, terapiju flekainid-acetatom treba otpočeti samo ukoliko drugi antiaritmici koji nisu iz grupe IC (pogotovo amjodaron) nisu efikasni, ili ih pacijent ne podnosi dobro i kada nefarmakološki pristupi (operacija, ablacija, implantacija defibrilatora) nisu indikovani. Tokom terapije zahteva se strog medicinski monitoring EKG-a i koncentracije leka u plazmi.

Odrasli i adolescenti (uzrasta 13-17 godina)

Supraventrikularne aritmije: Preporučena početna doza je 100 mg dnevno. Povećanje doze se može razmotriti nakon perioda od 4 do 5 dana. Optimalna doza je 200 mg dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati do maksimalne doze od 300 mg dnevno.

Ventrikularne aritmije: Preporučena početna doza je 200 mg dnevno. Maksimalna doza je 400 mg dnevno i ona je uglavnom rezervisana za pacijente krupne telesne građe ili kada je neophodna brza kontrola aritmije. Preporučuje se da se nakon 3-5 dana doza progresivno smanjuje do najmanje terapijske doze koja omogućava adekvatnu kontrolu aritmije. Dodatno smanjenje doze može biti moguće u toku dugotrajne terapije lekom.

Stariji pacijenti: Maksimalna inicijalna doza kod starijih pacijenata treba da bude 100 mg dnevno, s obzirom na to da brzina eliminacije flekainida iz plazme može biti smanjena kod starijih pacijenata. Ovo treba uzeti u obzir pri prilagođavanju režima doziranja. Maksimalna doza kod starijih pacijenata ne bi trebalo da prelazi 300 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija: Flekainid-acetat se ne preporučuje kod dece uzrasta do 12 godina, jer nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka kod ove starosne grupe pacijenata.

Koncentracije leka u plazmi: Na osnovu supresije prevremenih ventrikularnih kontrakcija (engl. *premature ventricular contractions*, PVC), uočeno je da za postizanje maksimalnog terapijskog efekta može biti potrebno da se postignu koncentracije leka u plazmi od 200 nanograma/mL do 1000 nanograma/mL. Koncentracije flekainida u plazmi iznad 700-1000 nanograma/mL su udružene sa povećanim rizikom od neželjenih efekata.

Doziranje leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega: Kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $35 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ili manje), maksimalna inicijalna doza bi trebalo da bude 100 mg dnevno. Preporučuje se često praćenje koncentracija leka u plazmi kod ovih pacijenata. U zavisnosti od efekta i podnošljivosti leka, doza se može povećavati uz oprez. Nakon 6-7 dana doza se može prilagoditi u zavisnosti od postignutog terapijskog efekta i podnošljivosti leka od strane pacijenta. Neki pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega mogu imati veoma smanjen klirens flekainida i posledično produženo poluvreme eliminacije leka (60-70 sati).

Doziranje leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre: Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre, treba pažljivo pratiti i dnevna doza kod ovih pacijenata ne sme biti veća od 100 mg.

Pacijente sa trajnim pejsmejkerom treba lečiti sa oprezom i dnevna doza ne sme biti veća od 200 mg.

Pacijente koji istovremeno uzimaju cimetidin ili amjodaron obavezno je intenzivno pratiti. Kod nekih je potrebno redukovati dozu leka koja ne sme biti veća od 200 mg dnevno. Pacijente treba pratiti i prilikom započinjanja terapije i tokom terapije održavanja.

Praćenje koncentracije leka u plazmi i EKG-a se preporučuje u redovnim intervalima (kontrola EKG na mesec dana, dugotrajni (kontinuirani) EKG na 3 meseca) tokom terapije. Tokom otpočinjanja terapije i kada se povećava doza leka treba pratiti EKG na svaka 2-4 dana.

Kada se flekainid primenjuje kod pacijenata kod kojih je potrebna redukcije doze, EKG je potrebno češće raditi (uz regularno praćenje koncentracije flekainida u plazmi). Prilagođavanje doze treba raditi u intervalima od 6-8 dana. Kod ovih pacijenata EKG treba raditi u 2. i 3. nedelji, kako bi se doza individualno prilagodila pacijentu.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu. Kako bi se izbegao uticaj hrane na resorpciju leka iz digestivnog trakta, flekainid treba uzimati na prazan želudac ili sat vremena pre obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Flekainid je kontraindikovan kod srčane insuficijencije i kod pacijenata sa infarktom miokarda u anamnezi, koji imaju ili asimptomatsku ventrikularnu ektopiju ili asimptomatsku kratkotrajnu ventrikularnu tahikardiju.
- Pacijenti sa dugotrajnom atrijskom fibrilacijom kod kojih nije bilo pokušaja konverzije u sinusni ritam.
- Pacijenti sa smanjenom ili pogoršanom ventrikularnom funkcijom, kardiogenim šokom, teškom bradikardijom (manje od 50 otkucaja u minuti), teškom hipotenzijom.
- Kombinovana primena sa antiaritmikima grupe I (blokatori natrijumovih kanala).
- Pacijenti sa hemodinamički značajnim oboljenjem srčanog zaliska.
- Ukoliko ne postoji stimulator srčanog ritma, flekainid se ne sme davati pacijentima sa disfunkcijom sinusnog čvora, poremećajem atrijskog sprovođenja, AV blokom drugog ili većeg stepena, blokom grane Hisovog snopa ili distalnim blokom.
- Flekainid se ne sme davati pacijentima sa asimptomatskim ili blago simptomatskim ventrikularnim aritmijama.
- Poznat *Brugada* sindrom.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oralna primena flekainida treba da se odvija u bolničkim uslovima ili pod nadzorom lekara specijaliste kod pacijenata sa:

- a) AV-nodalnom recipročnom tahikardijom; aritmijama udruženim sa *Wolf-Parkinson-White* sindromom i sličnim stanjima koja karakteriše prisustvo dodatnih (akcesornih) puteva.
- b) Paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom kod pacijenata sa onesposobljavajućim simptomima.

Započinjanje terapije flekainid-acetatom i prilagođavanje doze treba sprovoditi pod medicinskim nadzorom i praćenjem EKG-a i koncentracije leka u plazmi. Kod nekih pacijenata je moguća hospitalizacija zbog navedenih procedura, pogotovo kod onih sa mogućim životno ugrožavajućim ventrikularnim aritmijama.

Flekainid, kao i ostali antiaritmici, može imati proaritmogeni efekat, tj. može dovesti do pojave težeg tipa aritmije, povećanja učestalosti postojeće aritmije ili težine simptoma (videti odeljak 4.8).

Primenu flekainida treba izbegavati kod pacijenata sa strukturnim oboljenjem srca ili poremećajem funkcije leve komore (videti odeljak 4.8).

Pre primene flekainida, potrebno je korigovati poremećaj ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemiju i hiperkalemiju, o određenim lekovima koji dovode do poremećaja ravnoteže elektrolita videti u odeljku 4.5). Hipokalemija ili hiperkalemija može uticati na efekat antiaritmika grupe I. Može doći do pojave hipokalemije kod pacijenata koji uzimaju diuretike, kortikosteroide ili laksative.

Pre upotrebe flekainida treba korigovati tešku bradikardiju ili naglašenu hipotenziju.

S obzirom da eliminacija flekainida iz plazme može biti u velikoj meri usporena kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije jetre, lek ne bi trebalo primenjivati kod ove populacije pacijenata, osim ako potencijalna korist jasno prevazilazi rizik. U tom slučaju, preporučuje se praćenje koncentracija leka u plazmi.

Flekainid treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina $\leq 35 \text{ mL/min/1,73m}^2$) i preporučuje se praćenje koncentracije leka u terapiji kod takvih pacijenata.

Brzina eliminacije flekainida iz plazme može biti smanjena kod starijih pacijenata. Ovo treba uzeti u obzir prilikom prilagođavanja doze.

Primena flekainida se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina, s obzirom da ne postoji dovoljno dokaza o njegovoj primeni kod ove populacije pacijenata.

Poznato je da flekainid povećava prag nadražaja endokarda, tj. smanjuje osetljivost endokarda na nadražaj. Ovaj efekat je reverzibilan i više utiče na akutni prag nadražaja nego na hronični. Flekainid zbog toga treba sa oprezom primenjivati kod svih pacijenata sa trajnim pejsmejkerom ili privremenom elektrostimulacijom srca i ne treba ga primenjivati kod pacijenata sa postojećim slabim pragom nadražaja ili pejsmejkerima koji se ne mogu programirati, izuzev ukoliko je dostupan adekvatan stimulator srčanog ritma.

Uopšteno, dvostruko povećanje ili širine pulsa ili napona je dovoljno za ponovno generisanje impulsa, ali može biti teško postići ventrikularni prag nadražaja manji od 1 Volta pri inicijalnoj implantaciji u prisustvu flekainida.

Neznatan negativan inotropni efekat flekainida može biti od značaja kod pacijenata sa predispozicijom za srčanu insuficijenciju. Kod pojedinih pacijenata bila je otežana defibrilacija. U većini slučajeva, bilo je reči o pacijentima sa prethodnim oboljenjem srca koje prati uvećanje (hipertrofija) srca, pacijentima sa infarktom miokarda u anamnezi, aterosklerotičnim oboljenjem srca ili srčanom insuficijencijom.

Flekainid treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa akutnom atrijskom fibrilacijom nastalom nakon kardiološke hirurške intervencije.

Pokazano je da flekainid povećava rizik od mortaliteta kod pacijenata sa asimptomatskom ventrikularnom aritmijom nakon infarkta miokarda.

Prijavljeno je ubrzanje ventrikularnog ritma kod atrijske fibrilacije u slučaju neuspeha terapije.

Flekainid produžava QT interval i proširuje QRS kompleks za 12-20 %. Uticaj na JT interval je beznačajan.

Brugada sindrom može biti demaskiran tokom primene flekainida. U slučaju nastanka promena na EKG-u tokom terapije flekainidom koje mogu ukazati na *Brugada* sindrom treba razmotriti obustavu primene leka.

Mlečni proizvodi (mleko, formule za odojčad i moguće jogurt) mogu smanjiti resorpciju flekainida kod dece i odojčadi. Primena flekainida nije odobrena kod dece mlađe od 12 godina, međutim prijavljena je toksičnost flekainida kod dece lečene flekainidom koja su smanjila unos mleka, i kod odojčadi koja su prevedena sa ishrane mlečnim formulama na ishranu dekstrozom.

Za ostala upozorenja i mere opreza videti odeljak 4.5.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antiaritmici grupe I: Flekainid ne treba primenjivati u isto vreme sa drugim antiaritmnicima iz grupe I (npr. hinidin).

Antiaritmici grupe II: Istovremena primena flekainida sa antiaritmnicima iz grupe II (npr. beta blokatori i drugi depresori srčanog ritma) može imati aditivni negativni inotropni efekat.

Antiaritmici grupe III: Ukoliko se flekainid primenjuje zajedno sa amjodaronom, potrebno je dozu flekainida smanjiti za 50% i intenzivno pratiti pacijenta na pojavu neželjenih efekata. U ovom slučaju preporučuje se praćenje koncentracije leka u plazmi.

Antiaritmici grupe IV: Treba sa oprezom razmotriti istovremenu primenu flekainida sa blokatorima kalcijumovih kanala, kao što je verapamil.

Životno ugrožavajući ili ponekad i neželjeni događaji sa smrtnim ishodom se mogu javiti usled interakcija koje dovode do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljak 4.9). Flekainid se u velikoj meri metaboliše pomoću citohroma P450 CYP2D6, pa istovremena primena sa lekovima koji inhibiraju (npr. antidepresivi, neuroleptici, propranolol, ritonavir, neki antihistaminici) ili indukuju (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) ovaj izoenzim može povećati ili smanjiti koncentraciju flekainida u plazmi.

Do povećanja koncentracije flekainida u plazmi može doći i usled oštećene funkcije bubrega, zbog smanjenog klirensa flekainida (vidi odeljak 4.4)

Hipokalemiju, hiperkalemiju, kao i ostale poremećaje u ravnoteži elektrolita treba korigovati pre primene flekainida. Hipokalemija se može javiti pri istovremenoj primeni flekainida sa diureticima, kortikosteroidima ili laksativima.

Antihistaminici: Povećan je rizik od ventrikularnih aritmija kod istovremene primene flekainida i mizolastina, astemizola ili terfenadina (izbegavati istovremenu primenu).

Antiviroci: Koncentracije flekainida u plazmi rastu pri istovremenoj primeni ritonavira, lopinavira ili indinavira (povećan rizik od ventrikularnih aritmija, izbegavati istovremenu primenu).

Antidepresivi: Paroksetin, fluoksetin i drugi antidepresivi povećavaju koncentraciju flekainida u plazmi. Istovremena primena sa tricikličnim antidepresivima dovodi do povećanog rizika od nastanka aritmija.

Antiepileptici: Ograničeni podaci koji se odnose na pacijente koji su istovremeno primenjivali flekainid sa poznatim induktorima enzima (fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin) nagoveštavaju da može doći do povećanja brzine eliminacije flekainida za samo 30%.

Antipsihotici: Klozapin- povećan rizik od aritmija.

Antimalarici: Hinin i halofantrin povećavaju koncentracije flekainida u plazmi.

Lekovi za lečenje gljivičnih infekcija: Terbinafin može povećati koncentracije flekainida u plazmi, s obzirom da inhibira aktivnost CYP2D6.

Diuretici: Grupni efekat koji je posledica hipokalemije prouzrokuje kardiotoksičnost.

Antagonisti H2 receptora (lekovi za lečenje ulkusa želuca): cimetidin inhibira metabolizam flekainida. Kod zdravih ispitanika koji su primali cimetidin (1 g dnevno) u toku nedelju dana, sistemska izloženost (vrednost PIK) flekainida se povećala za 30%, a poluvreme eliminacije produženo za oko 10%.

Preparati za odvikavanje od pušenja: istovremenu primenu bupropiona (metaboliše se posredstvom CYP2D6) sa flekainidom treba sprovoditi sa oprezom, a terapiju započeti sa minimalnom terapijskom dozom. Ukoliko se bupropion uključi kod pacijenta koji je već na terapiji flekainidom, treba razmotriti potrebu da se smanji doza flekainida.

Kardiotonični glikozidi: Flekainid može da dovede do povećanja koncentracije digoksina u plazmi za 15%, što verovatno nema klinički značaj kod pacijenata kod kojih su koncentracije leka u plazmi u rasponu terapijskih vrednosti. Preporučuje se da se koncentracije digoksina u plazmi mere ne manje od 6 sati nakon bilo koje doze digoksina, pre ili posle primene flekainida.

Antikoagulansi: Terapija flekainidom je kompatibilna sa primenom oralnih antikoagulanasa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o bezbednosti primene flekainida kod trudnica. Kod novozelandskih belih zečeva velike doze flekainida prouzrokovale su određene abnormalnosti kod fetusa, ali ovi efekti nisu zapaženi kod holandskih zečeva ili pacova (videti odeljak 5.3). Značaj ovih podataka za ljude nije ustanovljen.

Podaci pokazuju da flekainid prolazi kroz placentu do fetusa kod pacijentkinja koje uzimaju flekainid u toku trudnoće. Flekainid treba primenjivati u trudnoći samo ukoliko korist od primene leka prevazilazi rizik. Ukoliko se flekainid primenjuje u toku trudnoće treba pratiti koncentraciju leka u plazmi kod trudnica.

Dojenje

Flekainid se izlučuje u majčino mleko. Koncentracije leka u plazmi odojčeta su 5-10 puta manje od terapijskih koncentracija leka (videti odeljak 5.2). Iako je rizik od pojave neželjenih efekata kod novorođenčeta veoma mali, flekainid u periodu dojenja treba primenjivati samo ukoliko korist prevazilazi rizik.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Flekainid ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, kao i na rad bez zaštitne opreme mogu uticati neželjena dejstva, kao što su vrtoglavica i poremećaji vida, ukoliko se jave.

4.8 Neželjena dejstva

Kao i drugi antiaritmici, flekainid može izazvati aritmiju.

Postojeća aritmija može biti pogoršana ili može doći do pojave nove aritmije. Rizik od proaritmijskih efekata se verovatnije može javiti kod pacijenata sa strukturnom bolešću srca i/ili značajnim oštećenjem funkcije leve komore.

Najčešća kardiovaskularna neželjena dejstva su AV blok drugog i trećeg stepena, bradikardija, srčana insuficijencija, bol u grudima, infarkt miokarda, hipotenzija, sinusni zastoj, tahikardija (AT i VT) i palpitacije.

Najčešća neželjena dejstva su vrtoglavica i poremećaji vida, koji se javljaju kod približno 15% pacijenata na terapiji. Ova neželjena dejstva su obično prolazna i nestaju tokom nastavka terapije ili prilikom smanjenja doze. Prikaz neželjenih događaja navedenih u nastavku bazira se na podacima iz kliničkih ispitivanja, kao i iz postmarketinškog praćenja leka.

Neželjeni događaji navedeni u nastavku su u razvrstani po klasama sistema organa i učestalosti ispoljavanja. Učestalosti su definisane kao: *veoma česta* ($\geq 1/10$), *česta* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), *povremena* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), *retka* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i *veoma retka* ($< 1/10\ 000$), *nepoznata* učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno: smanjen broj eritrocita, leukocita i trombocita

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: povećan nivo antinuklearnih antitela sa ili bez sistemske inflamacije

Psihijatrijski poremećaji

Retko: halucinacije, depresija, konfuzija, anksioznost, amnezija, insomnija

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: vrtoglavica, ošamućenost i osećaj padanja u nesvest, koje su obično prolaznog karaktera

Retko: parestezija, ataksija, hipoestezija, hiperhidroza, sinkopa, tremor, crvenilo, somnolencija, glavobolja, periferna neuropatija, konvulzija, diskinezija

Poremećaji oka

Veoma često: poremećaji vida kao što su diplopija i zamagljen vid

Veoma retko: kornealni depoziti

Poremećaji uha i centra za ravnotežu

Retko: tinitus, vertigo

Kardiološki poremećaji

Često: proaritmija (najverovatnije kod pacijenata sa strukturnim oboljenjem srca)

Povremeno: Kod pacijenata sa atrijskim flaterom, pri primeni flekainida može se razviti 1:1 AV sprovođenje, sa povećanjem broja srčanih otkucaja.

Nepoznata učestalost: Može doći do produženja PR i QRS intervala koje je dozno zavisno i do izmene srčanog ritma (videti odeljak 4.4). AV blok drugog i trećeg stepena, srčani arrest, bradikardija, srčana insuficijencija/kongestivna srčana insuficijencija, bol u grudima, hipotenzija, infarkt miokarda, palpitacije, sinusna pauza ili arrest i tahikardija (atrijalna ili ventrikularna) ili ventrikularna fibrilacija; Demaskiranje postojećeg *Brugada* sindroma.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: dispneja

Retko: pneumonija

Nepoznata učestalost: fibroza pluća, intersticijalna bolest pluća

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno: mučnina, povraćanje, konstipacija, abdominalni bol, smanjen apetit, dijareja, dispepsija, flatulencija

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: povećane vrednosti enzima jetre sa ili bez žutice

Nepoznata učestalost: poremećena funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: alergijski dermatitis, uključujući osip, alopecija

Retko: ozbiljna urtikarija

Veoma retko: reakcija preosetljivosti na svetlost

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija, umor, pireksija, edem, osećaj nelagodnosti

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Predoziranje flekinidom može potencijalno ugroziti život pacijenta i zahteva hitnu medicinsku intervenciju. Povećana osetljivost na lek i koncentracija leka u plazmi koja je veća od terapijske može biti i posledica interakcije između lekova (videti odeljak 4.5). Nije poznat specifičan antidot.

Nije poznat način za brzo uklanjanje flekainida iz organizma. Dijaliza i hemoperfuzija nisu efikasne.

Za lečenje predoziranja treba primeniti suportivnu terapiju i može se uključiti uklanjanje neresorbovane količine leka iz gastrointestinalnog trakta. Dalje mere mogu uključiti primenu inotropnog agensa, ili srčanih stimulatora kao što su dopamin, dobutamin ili izoproterenol kao i mehaničku ventilaciju i asistiranu cirkulaciju (npr. naduvavanje balona).

Treba razmotriti privremenu inserciju transvenoznog pejsmejкера, ukoliko postoje poremećaji sprovođenja. Imajući u vidu da poluvreme eliminacije leka iz plazme iznosi 20 sati, ove suportivne mere treba primenjivati kontinuirano, u dužem vremenskom periodu. Forsirana diureza sa acidifikacijom urina teoretski stimuliše izlučivanje leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: terapija bolesti srca; antiaritmici, grupa IC

ATC kod: C01BC04

Flekainid-acetat je antiaritmik grupe IC koji se primenjuje u terapiji teških, simptomatskih, životno ugrožavajućih ventrikularnih aritmija i supraventrikularnih aritmija.

Elektrofiziološki, flekainid je antiaritmijski lek tipa lokalnih anestetika (grupa IC). Predstavlja amidni tip lokalnog anestetika, strukturno sličan prokainamidu i enkainidu (derivati benzamida).

Flekainid kao antiaritmik grupe IC ima sledeće karakteristike:

Izrazita depresija brzih natrijumovih kanala u srcu; spor nastanak i prestanak blokade natrijumovih kanala (što odražava sporo vezivanje za kanal i sporu disocijaciju); i različit efekat leka na trajanje akcionog potencijala u mišiću komore u odnosu na Purkinjeova vlakna, i to bez efekta u početku i značajno smanjenje kasnije. Kombinacija ovih efekata dovodi do izrazitog smanjenja brzine sprovođenja u vlaknima koja zavisi od brzih kanala za depolarizaciju, ali sa umerenim povećanjem efektivnog refraktornog perioda (ispitivano na izolovanom srčanom tkivu). Ove elektrofiziološke osobine flekainid-acetata mogu dovesti do produženja PR intervala i širenja QRS kompleksa na EKG-u. Veoma velike koncentracije flekainida imaju slab depresorni efekat na spore kanale u miokardu. Ovo je praćeno negativnim inotropnim efektom.

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene flekainid se skoro u potpunosti resorbuje i ne podleže u značajnoj meri presistemskom metabolizmu (tj. efektu prvog prolaza). Biološka raspoloživost flekainid-acetata nakon primene tableta iznosi približno 90%.

Opšte prihvaćene terapijske koncentracije leka u plazmi iznose 200-1000 nanograma/mL.

Kada se primenjuje intravenski, srednje vreme postizanja maksimalne koncentracije leka u serumu iznosi 0,67 sata, a prosečna vrednost biološke raspoloživosti je 98%. Nasuprot tome, pri primeni leka u obliku oralnog rastvora, maksimalna koncentracija leka u serumu se postiže za 1 sat, pri čemu prosečna vrednost biološke raspoloživosti iznosi 78%, a kada se lek primeni u obliku tablete maksimalna koncentracija leka u serumu postiže se za 4 sata a prosečna vrednost biološke raspoloživosti iznosi 81%.

Distribucija

Stepen vezivanja flekainida za proteine plazme iznosi oko 40%. Flekainid prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Flekainid se intenzivno metaboliše (a metabolizam je podložan genetskom polimorfizmu) pri čemu nastaju 2 glavna metabolita: m-O-dealkilovani flekainid i m-O-dealkilovani laktam flekainida koji mogu pokazati određenu aktivnost. Metabolizam flekainida uključuje citohrom P450 izoenzim CYP2D6, koji pokazuje genetski polimorfizam.

Eliminacija

Flekainid se u najvećoj meri izlučuje u urinu, približno 30% u nepromenjenom obliku, dok ostatak čine metaboliti. Približno 5% leka se izlučuje fecesom. Izlučivanje flekainida je smanjeno u slučaju insuficijencije bubrega, bolesti jetre, srčane insuficijencije i alkalnog urina. Hemodijalizom se može ukloniti samo oko 1% nepromenjenog flekainida.

Poluvreme eliminacije flekainida iznosi približno 20 sati.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Jedini pretklinički podaci koji su od značaja lekarima koji propisuju lek, a koji su dodatak onima koji su već navedeni u drugim odeljcima ovog Sažetka karakteristika leka, jesu oni koji se odnose na reprodukciju. Na jednoj vrsti kunića pokazana je teratogenost i embrionalna toksičnost pri primeni flekainida. Međutim, nije bilo dovoljno podataka da bi se utvrdila doza pri kojoj se ovaj efekat ispoljava. Ovi efekti nisu pokazani na ostalim vrstama kunića, pacovima ili miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Flekainid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Sadržaj kapsule:

Jezgro mikro tablete:

Povidon (kollidon 25)

Celuloza, mikrokristalna

Krospovidon (Tip A)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Obloga mikro tablete:

Eudražit S-100 (kopolimer metakrilne kiseline i metil metakrilata; 1:2)

Makrogol 400

Talk

Telo kapsule:

Titan-dioksid

Želatin

Kapa kapsule:

Titan-dioksid

Želatin

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Sadržaj kapsule:

Jezgro mikro tablete:

Povidon (kollidon 25)

Celuloza, mikrokristalna

Krosopovidon (Tip A)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Obloga mikro tablete:

Eudražit S-100 (kopolimer metakrilne kiseline i metil metakrilata; 1:2)

Makrogol 400

Talk

Telo kapsule:

Gvožđe(III)- oksid, crni

Titan-dioksid

Želatin

Kapa kapsule:

Titan-dioksid

Želatin

Flekanid, 200mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

Sadržaj kapsule:

Jezgro mikro tablete:

Povidon (kollidon 25)

Celuloza, mikrokristalna

Krosopovidon (Tip A)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Obloga mikro tablete:

Eudražit S-100 (kopolimer metakrilne kiseline i metil metakrilata; 1:2)

Makrogol 400

Talk

Telo kapsule:

Gvožđe(III)- oksid, crni

Titan-dioksid

Želatin

Kapa kapsule:

Gvožđe(III)- oksid, crveni

Titan-dioksid

Želatin

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister sa 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih (ukupno 60 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ADOC D.O.O. BEOGRAD
Milorada Jovanovića 11, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Flekanid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 515-01-00112-20-002

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 515-01-00113-20-002

Flekanid, 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 515-01-00115-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Flekanid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 26.05.2015.

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 26.05.2015.

Flekanid, 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 26.05.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:

Flekanid, 50 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 18.11.2020.

Flekanid, 100 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 18.11.2020.

Flekanid, 200 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde: 18.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.