

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amarhyton 50 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Amarhyton 100 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50, 100 mg flekainídiuacetátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly s predĺženým uvoľňovaním.

Amarhyton 50 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú želatínové, nepriehľadné kapsuly veľkosti N° 4, s bielym telom a bielym vrchnákom obsahujúcim biele alebo takmer biele, okrúhle mikrotablety.

Amarhyton 100 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sú želatínové, nepriehľadné kapsuly veľkosti N° 3, so šedým telom a bielym vrchnákom obsahujúcim biele alebo takmer biele, okrúhle mikrotablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba:

1. AV nodálnej recipročnej tachykardie; arytmií sprevádzajúcich Wolfov-Parkinsonov-Whiteov syndróm a podobných porúch rytmu v dôsledku existencie prídavných dráh, keď iné formy liečby nie sú účinné;
2. ťažkej symptomatickej a život ohrozujúcej paroxyzmálnej ventrikulárnej arytmie, keď zlyhali iné formy liečby. Taktiež ak iné formy liečby neboli tolerované;
3. paroxyzmálnych atriálnych arytmií (fibrilácia predsieni, flater (flutter) predsieni a predsieňová tachykardia) u pacientov so symptómami blokády po konverzii za predpokladu nutnosti liečby vzhľadom na závažnosť klinických symptómov, keď iné formy liečby boli neefektívne. Pred liečbou je potrebné vylúčiť štrukturálne ochorenie srdca a/alebo zníženú funkciu ľavej komory srdca vzhľadom na riziko proarytmogénnych účinkov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Začatie liečby flekainídiuacetátom a zmeny dávky sa majú vykonať pod lekárskej dohľadom a za monitorovania EKG a plazmatických koncentrácií. U niektorých pacientov, najmä u pacientov so život ohrozujúcimi komorovými arytmiami, môže byť nutná hospitalizácia. Tieto rozhodnutia sa majú robiť pod dohľadom odborného lekára. U pacientov s primárnou organickou kardiopatiou a najmä u pacientov s anamnézou infarktu myokardu sa liečba flekainidom má začať len vtedy, ak sú iné antiarytmiká ako antiarytmiká skupiny IC (najmä amiodarón) neúčinné alebo netolerované a ak nie je indikovaná nefarmakologická liečba (chirurgický zákrok, ablácia, implantovaný defibrilátor). Vyžaduje sa prísne lekárske monitorovanie EKG a plazmatických koncentrácií počas liečby.

Dospelí a dospelievajúci (13 – 17 rokov):

Supraventrikulárne arytmie: Odporúčaná úvodná dávka je 50 mg dvakrát denne. Zvýšenie dávky možno zvážiť po uplynutí 4 – 5 dní. Optimálna dávka je 200 mg denne. V prípade potreby je možné dávkovanie zvýšiť najviac na 300 mg denne.

Ventrikulárne arytmie: Odporúčaná úvodná dávka je 100 mg dvakrát denne. Najvyššia denná dávka je 400 mg a obyčajne sa používa u osôb veľkého veku alebo keď je potrebná rýchla úprava arytmie. Po 3 – 5 dňoch sa odporúča dávkovanie postupne upravovať až na najnižšiu dávku, ktorá stačí na kontrolu arytmie. Pri dlhodobej liečbe je možné znížiť dávkovanie.

Starší pacienti:

U starších pacientov má byť maximálna začiatková dávka najviac 100 mg denne v jednej alebo dvoch rozdelených dávkach, keďže u starších osôb môže byť znížená rýchlosť vylučovania flekainidu z plazmy. To je potrebné vziať do úvahy pri úprave dávkovania. Denná dávka u starších pacientov nesmie prekročiť 300 mg.

Pediatrická populácia:

Flekainídiacetát sa neodporúča používať u detí do 12 rokov vzhľadom na chýbajúce údaje o jeho bezpečnosti a účinnosti.

Plazmatické koncentrácie:

Na základe supresie predčasných komorových kontrakcií (PVC) sa predpokladá, že na dosiahnutie maximálneho terapeutického účinku môžu byť potrebné plazmatické koncentrácie 200 – 1 000 ng/ml. Plazmatické koncentrácie vyššie ako 700 – 1 000 ng/ml sú spojené s vyšším rizikom vzniku nežiaducich účinkov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov s významnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 35 ml/min/1,73 m² alebo menej) maximálna začiatková dávka má byť 100 mg denne v jednej alebo dvoch rozdelených dávkach. Pri použití u takýchto pacientov sa dôrazne odporúča časté monitorovanie plazmatických koncentrácií. V závislosti od účinku a znášanlivosti môže byť dávka opatrne zvýšená. Po 6 – 7 dňoch môže byť dávka upravená v závislosti od účinku a znášanlivosti. Niektorí pacienti so závažným zlyhávaním obličiek môžu mať veľmi pomalý klírens flekainidu, a tým predĺžený eliminačný polčas (60 – 70 hodín).

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

Pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné starostlivo monitorovať, pričom dávkovanie flekainídiacetátu nesmie u nich prekročiť 100 mg denne v jednej alebo dvoch rozdelených dávkach.

Pacienti s kardiostimulátorom sa musia liečiť opatrne, pričom dávkovanie nesmie byť u nich vyššie ako 100 mg dvakrát denne.

U pacientov súbežne užívajúcich cimetidín alebo amiodarón je potrebné pozorné sledovanie.

U niektorých pacientov môže byť potrebné znížiť dávku, ktorá nesmie prekročiť 200 mg denne. Pacientov je potrebné sledovať po začatí liečby aj počas udržiavacej liečby.

Monitorovanie plazmatických koncentrácií a kontrola EKG sa odporúča v pravidelných intervaloch (kontrola EKG raz mesačne a dlhodobé EKG každé 3 mesiace) počas liečby. Počas začiatkovej liečby a po zvýšení dávky sa má EKG vykonať každé 2 – 4 dni.

Keď sa flekainid používa u pacientov s obmedzeniami dávkovania, má sa vykonať častá kontrola EKG (spolu s pravidelným monitorovaním flekainidu v plazme). Úprava dávky sa má vykonať v intervaloch 6 – 8 dní. U týchto pacientov sa má v 2. a 3. týždni vykonať EKG na kontrolu individuálnej dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Aby sa vyšlo možnosti ovplyvnenia absorpcie liečiva potravou, flekainídiacetát sa musí užívať nalačno alebo 1 hodinu pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Flekainid je kontraindikovaný pri zlyhávaní srdca a u pacientov s anamnézou infarktu myokardu, ktorí majú asymptomatické komorové extrasystoly alebo asymptomatickú nepretrvávajúcu komorovú tachykardiu.
- Pacienti s dlhotrvajúcou predsieňovou fibriláciou, u ktorých sa nevyskúšala konverzia do sínusového rytmu.
- Pacienti so zníženou funkciou komory alebo poruchou funkcie komory, kardiogénnym šokom, závažnou bradykardiou (< 50 úderov/min), závažnou hypotenziou.
- Súbežná liečba s antiarytmikami z I. skupiny (blokátory sodíkového kanála).
- Pacienti s hemodynamicky významným ochorením srdcových chlopní.
- Ak nie je dostupná núdzová kardiostimulácia, flekainid sa nesmie podať pacientom s dysfunkciou sínusového uzla, poruchami prevodu vzruchu predsieňami, atrioventrikulárnou blokádou II. alebo III. stupňa, blokádou ramienka alebo distálnou blokádou.
- Flekainid sa nesmie podávať pacientom s asymptomatickými alebo mierne symptomatickými komorovými arytmiami.
- Preukázaný Brugadaov syndróm.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Perorálna liečba flekainidom sa má vykonávať v nemocnici alebo pod dohľadom odborného lekára u pacientov s:

- AV nodálnou recipročnou tachykardiou: arytmie spojené s Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým syndrómom a podobné stavy s prídavnými prevodovými dráhami;
- paroxyzmálnou fibriláciou predsiení u pacientov so zhoršujúcimi sa symptómami.

Začatie liečby flekainídiacetátom a zmeny dávky sa majú vykonať pod prísny lekársky dohľad a za monitorovania EKG a plazmatických koncentrácií. Pri tejto intervencii u niektorých pacientov, najmä u pacientov s potenciálne život ohrozujúcimi komorovými arytmiami, môže byť nutná hospitalizácia.

Flekainid, tak ako iné antiarytmiká, môže mať proarytmogénne účinky, t. j. môže spôsobiť výskyt viacerých typov závažnej arytmie, zvýšiť frekvenciu existujúcej arytmie alebo závažnosť príznakov (pozri časť 4.8).

Flekainid nemajú užívať pacienti so štrukturálnym ochorením srdca alebo poruchou funkcie ľavej komory (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby flekainidom je potrebné upraviť poruchy rovnováhy elektrolytov (napr. hypo- a hyperkaliémiu) (pozri časť 4.5 o niektorých liečivách, ktoré spôsobujú poruchy rovnováhy elektrolytov). Hypokaliémia alebo hyperkaliémia môžu ovplyvniť účinky antiarytmík skupiny 1. U pacientov užívajúcich diuretiká, kortikosteroidy alebo laxatíva sa môže vyskytnúť hypokaliémia.

Pred začatím užívania flekainidu je potrebné upraviť závažnú bradykardiu alebo výraznú hypotenziu.

Keďže eliminácia flekainidu z plazmy môže byť výrazne pomalšia u pacientov so závažnejším poškodením pečene, flekainid sa nemá používať u týchto pacientov, pokiaľ možné prínosy liečby neprevážia riziká. Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií.

Flekainid sa musí opatrne používať u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 35 ml/min/1,73 m²), pričom počas liečby sa odporúča pacientov pozorne sledovať.

Rýchlosť eliminácie flekainidu z plazmy môže byť znížená u starších pacientov. Toto sa má vziať do úvahy pri úpravách dávky.

Flekainid sa neodporúča používať u detí do 12 rokov vzhľadom na nedostatočné dôkazy jeho používania v tejto vekovej skupine.

O flekainide je známe, že zvyšuje prah pri endokardiálnej stimulácii, t. j. že znižuje citlivosť endokardiálnej stimulácie. Tento účinok je reverzibilný a býva výraznejší pri akútnej ako pri chronickej kardiostimulácii. Z toho dôvodu sa flekainid musí opatrne používať u všetkých pacientov s kardiostimulátorom alebo dočasnými stimulačnými elektródami, pričom sa nesmie podávať pacientom s vysokým prahom alebo neprogramovateľným kardiostimulátorom, u ktorých nie je možné použiť núdzovú kardiostimuláciu.

Zdvojnásobenie šírky alebo napätia impulzu obyčajne stačí na obnovenie zachytenia impulzu, hoci niekedy môže byť ťažšie v prítomnosti flekainidu dosiahnuť pri úvodnej implantácii komorový prah pod 1V.

Menší negatívny inotropný účinok flekainidu sa môže výrazne prejavovať u pacientov predisponovaných k zlyhávaniu srdca. Pri defibrilácii niektorých pacientov sa vyskytli problémy. Vo väčšine hlásených prípadov mali pacienti srdcové ochorenie spojené so zväčšením srdca, anamnézu infarktu myokardu, artériosklerózu a zlyhávanie srdca.

Flekainid sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s náhlym vznikom fibrilácie predsiení po operácii srdca.

Ukázalo sa, že flekainid zvyšuje riziko úmrtí pacientov po infarkte myokardu s asymptomatickou komorovou arytmiou.

Pri zlyhaní liečby sa popísalo zvýšenie frekvencie komôr pri atriálnej fibrilácii.

Flekainid predlžuje QT interval a rozširuje QRS komplex o 12 – 20 %. Účinok na JT interval nie je významný. Z toho vyplýva mierne ovplyvnenie intervalu JT, hoci v 4 % prípadov sa opísalo jeho predĺženie. Tento účinok je však menej výrazný ako pri antiarytmikách zo skupiny 1a.

V dôsledku liečby flekainidom môže dôjsť k prejavu Brugadovho syndrómu. V prípade, ak dôjde počas liečby flekainidu k zmenám na EKG, ktoré môžu poukazovať na Brugadov syndróm, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Mliečne výrobky (mlieko, dojčenské mlieko a pravdepodobne aj jogurt) môžu znižovať vstrebávanie flekainidu u detí a dojčiat. Flekainid sa nesmie používať u detí mladších ako 12 rokov, avšak toxicita flekainidu bola hlásená počas liečby flekainidom u detí, ktoré znížili príjem mlieka, a u dojčiat, ktoré prešli z dojčenského mlieka na výživu glukózou.

Flekainid, ako liečivo s úzkym terapeutickým indexom, si vyžaduje opatrnosť a dôsledné sledovanie pri prechode pacienta na inú liečbu.

Ďalšie upozornenia a opatrenia pozri v časti 4.5.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiarytmiká skupiny I: Flekainid sa nemá podávať súbežne s inými antiarytmikami skupiny I (napr. s chinidínom).

Antiarytmiká skupiny II: Je potrebné myslieť na možnosť aditívnych negatívnych inotropných účinkov antiarytmik skupiny II, t. j. betablokátorov a iných liečiv s depresívnym účinkom na srdce, s flekainidom.

Antiarytmiká skupiny III: Ak sa flekainid podáva s *amiodarónom*, zvyčajná dávka flekainidu sa má znížiť o 50 % a u pacientov sa majú starostlivo sledovať nežiaduce účinky. Za týchto okolností sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií.

Antiarytmiká skupiny IV: Používanie flekainidu s blokátormi kalciového kanála, napr. *verapamilom*, sa má zvážiť s opatrnosťou.

V dôsledku interakcií sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce alebo až letálne nežiaduce účinky, ktoré vedú k zvýšeniu plazmatických koncentrácií (pozri časť 4.9). Flekainid sa vo významnej miere metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 CYP2D6 a súbežné užívanie liečiv, ktoré inhibujú tento izoenzým (napr. antidepresíva, neuroleptiká, propranolol, ritonavir, niektoré antihistaminiká), môže zvýšiť plazmatické koncentrácie flekainidu, a súbežné užívanie liečiv, ktoré indukujú tento izoenzým (napr. fenytoín, fenobarbital, karbamazepín), môže znížiť plazmatické koncentrácie flekainidu (pozri nižšie).

Zvýšenie plazmatických koncentrácií môže byť spôsobené aj poškodením obličiek z dôvodu zníženého klírensu flekainidu (pozri časť 4.4).

Pred podaním flekainidu sa má upraviť hypokaliémia, ale aj hyperkaliémia alebo iné poruchy elektrolytov. Hypokaliémia môže byť spôsobená súbežným užívaním *diuretík, kortikosteroidov alebo laxatív*.

Antihistaminiká: Existuje zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií s *mizolastínom, astemizolom* a *terfenadínom* (nemajú sa užívať súbežne).

Antivirotiká: Plazmatické koncentrácie sa zvyšujú pôsobením *ritonaviru, lopinaviru* a *indinaviru* (zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií) (nemajú sa užívať súbežne).

Antidepresíva: *Paroxetín*, fluoxetín a iné antidepresíva zvyšujú plazmatické koncentrácie flekainidu; existuje zvýšené riziko arytmií pôsobením *tricyklických antidepresív*.

Antiepileptiká: Obmedzené údaje u pacientov užívajúcich známe indukory enzýmov (*fenytoín, fenobarbital, karbamazepín*) naznačujú len 30 % zníženie rýchlosti eliminácie flekainidu.

Antipsychotiká: *Klozapín* – zvýšené riziko arytmií.

Antimalariká: *Chinín* a *halofantrín* zvyšujú plazmatické koncentrácie flekainidu.

Antimykotiká: *Terbinafín* môže zvýšiť plazmatické koncentrácie flekainidu v dôsledku inhibície aktivity CYP2D6.

Diuretiká: Skupinový účinok v dôsledku hypokaliémie zvyšuje kardiotoxicitu.

H₂-antihistaminiká (na liečbu vredov žalúdka): Antagonista H₂-receptora *cimetidín* inhibuje metabolizmus flekainidu. U zdravých osôb, ktoré užívali *cimetidín* (1 g denne) 1 týždeň sa AUC flekainidu zvýšila o približne 30 % a biologický polčas sa zvýšil o približne 10 %.

Lieky na odvykanie od fajčenia: Pri súbežnom podávaní *bupropiónu* (metabolizuje sa prostredníctvom CYP2D6) s flekainidom je potrebná opatrnosť a má sa začať na spodnej hranici rozsahu dávok súbežne podávaného lieku. Ak sa *bupropión* pridá k liečbe pacienta už užívajúceho flekainid, má sa zvážiť zníženie dávky pôvodne užívaného lieku.

Srdcové glykozidy: Flekainid môže zvýšiť plazmatické koncentrácie digoxínu približne o 15 %, čo by nemalo mať žiadny klinický význam u pacientov s plazmatickými koncentraciami v terapeutickom rozmedzí.

U digitalizovaných pacientov sa odporúča vyšetrovať hladiny *digoxínu* najskôr šesť hodín po jeho podaní, pred podaním alebo po podaní flekainidu.

Antikoagulanciá: Liečba flekainidom je kompatibilná s užívaním perorálnych antikoagulancií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od zvierat sú nejednoznačné a neumožňujú dospieť k záveru o embryotoxickom a teratogénnom potenciáli (pozri časť 5.3).

Údaje preukazujú, že flekainid prechádza cez placentu do plodu u pacientok užívajúcich flekainid počas gravidity. Flekainid sa neodporúča počas gravidity.

Dojčenie

Flekainid sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Plazmatické koncentrácie zistené u dojčených detí sú 5 – 10-násobne nižšie ako terapeutické koncentrácie lieku (pozri časť 5.2). Hoci riziko nežiaducich účinkov pre dojčené deti je veľmi malé, flekainid sa má počas dojčenia užívať len ak prínos liečby preváži riziká.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Flekainídiacetát má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje a pracovať bez bezpečnostného vybavenia môže byť ovplyvnená v dôsledku nežiaducich účinkov, ako sú závraty a poruchy zraku, pokiaľ sa vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Tak ako iné antiarytmiká, aj flekainid môže mať proarytmogénne účinky. Môže pritom zhoršiť existujúcu arytmiu alebo navodiť vznik novej arytmie. Riziko proarytmogénnych účinkov je najvyššie u pacientov so štrukturálnym ochorením srdca a/alebo významne zníženou funkciou ľavej komory.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky postihujúce kardiovaskulárny systém patrí atrioventrikulárna blokáda II. a III. stupňa, bradykardia, zlyhanie srdca, bolesť na hrudníku, infarkt myokardu, hypotenzia, zastavenie srdca, tachykardia (predsieňová a komorová) a palpitácie.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú závraty a poruchy zraku, ktoré postihujú približne 15 % liečených pacientov. Tieto nežiaduce účinky sú obyčajne prechodného charakteru a ustúpia pri nezmenenom alebo zníženom dávkovaní lieku. Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov vychádza z údajov získaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce udalosti sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne:

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Menej časté: znížený počet červených krviniek, znížený počet bielych krviniek, znížený počet krvných doštičiek.

Poruchy imunitného systému:

Veľmi zriedkavé: zvýšenie hladiny antinukleárných protilátok so systémovou zápalovou odpoveďou alebo bez nej.

Psychické poruchy:

Časté: depresia, úzkosť, insomnia;

Menej časté: halucinácie, zmätenosť, amnézia;

Zriedkavé: nervozita.

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté: závrat, ktorý je zvyčajne prechodného charakteru. Závrat, bolesť hlavy;

Časté: parestézia, ataxia, dyskinéza, hypestézia, hyperhidróza, synkopa, trasľavosť, vertigo, návaly tepla, somnolencia, tinitus, nadmerné potenie;

Menej časté: periférna neuropatia, kŕče.

Poruchy oka:

Veľmi časté: poruchy zraku ako dvojité videnie a neostré videnie;

Veľmi zriedkavé: ukládanie liečiva v rohovke.

Poruchy ucha a labyrintu:

Zriedkavé: tinitus, vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Časté: proarytmogénne účinky sú najpravdepodobnejšie u pacientov so štrukturálnym ochorením srdca a/alebo významným poškodením ľavej komory. Tieto proarytmogénne účinky zahŕňajú zvýšenie frekvencie predčasných komorových kontrakcií na závažnejšie formy komorovej tachykardie;

Menej časté: u pacientov s flaterom (flutter) predsiení sa môže prejaviť atrioventrikulárne vedenie v pomere 1:1 so zvýšeným srdcovým rytmom;

Neznáma frekvencia (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov): špecifické zmeny EKG (predĺženie PQ, QT, PR alebo QRS intervalu, zvýšenie počtu alebo závažnosti arytmie), modulovaný/zmenený stimulačný prah, incidencia bradykardie, zastavenie sínusu alebo vyvolanie alebo zhoršenie zlyhávania srdca. U pacientov s flaterom predsiení sa použitie flekainidu spája s AV vedením 1:1 po začiatočnom spomalení predsiení s následným zrýchlením komory.

Neznáma frekvencia: Boli hlásené atrioventrikulárna blokáda II. stupňa a atrioventrikulárna blokáda III. stupňa, blokáda ramienka alebo SA blok, zastavenie srdca, bradykardia, zlyhanie srdca/kongestívne zlyhávanie srdca, bolesť na hrudníku, hypotenzia, infarkt myokardu, palpitácie, zastavenie sínusu a tachykardia (AT alebo VT). V týchto prípadoch sa má liečba flekainidom prerušiť. Prejavenie Brugadovho syndrómu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: dyspnoe;

Zriedkavé: pneumonitída;

Neznáme: pľúcna fibróza, intersticiálna choroba pľúc.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nevoľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, bolesti brucha;

Menej časté: dysgeúzia, sucho v ústach, znížená chuť do jedla, dyspepsia, plynatosť.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavé: zvýšenie hladín pečeňových enzýmov so žltčkou alebo bez nej;
Neznáme porucha funkcie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: alergická dermatitída vrátane vyrážky, alopecia;
Zriedkavé: závažná urtikária;
Veľmi zriedkavé: fotosenzitívna reakcia.

Poruchy kostrovej s svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Neznáme: artralgia a myalgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: asténia, únava, horúčka, edém, pocit nepohody.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie flekainidom môže predstavovať život ohrozujúci stav. Zvýšená citlivosť na liek a plazmatické koncentrácie presahujúce terapeutické dávky môžu tiež viesť k liekovým interakciám (pozri časť 4.5). Špecifické antidotum nie je známe.

Nie je známy spôsob, ako rýchlo odstrániť flekainid zo systému. Dialýza ani hemoperfúzia nie sú účinné.

Liečba má byť podporná a môže zahŕňať odstránenie neabsorbovaného liečiva z gastrointestinálneho traktu. Ďalšie opatrenia môžu zahŕňať podanie inotropných liečiv alebo stimulantov kardiovaskulárneho systému, ako sú dopamín, dobutamín alebo izoproterenol, a taktiež mechanickú ventiláciu a podporu cirkulácie (napr. balónová pumpa). Má sa zvážiť dočasné zavedenie transvenózneho kardiostimulátora v prípade blokády vedenia. Za predpokladu, že plazmatický polčas je približne 20 hodín, môže byť potrebné pokračovať v týchto podporných opatreniach dlhší čas. Forsírovaná diuréza s acidifikáciou moču teoreticky podporuje vylučovanie lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmiká, skupina IC, flekainid.

ATC kód: C01BC04.

Flekainídiacetát je antiarytmikum zo skupiny IC, ktoré sa používa na liečbu závažných symptomatických život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a supraventrikulárnych arytmií.

Z elektrofyziológického hľadiska je flekainid antiarytmikum typu lokálneho anestetika (skupina IC). Je to amidový typ lokálneho anestetika, ktorý je štruktúrne blízky prokainamidu a enkainidu, pretože tieto liečivá sú aj derivátmi benzamidu.

Charakterizácia flekainidu ako zlúčeniny skupiny IC je založená na trojici znakov: výrazná depresia rýchlych sodíkových kanálov v srdci; pomalý nástup a kompenzácia kinetiky inhibície sodíkových kanálov (zahŕňa pomalé pripojenie a disociáciu zo sodíkových kanálov); a rôzny účinok liečiva na trvanie akčného potenciálu vo ventrikulárnych svalových vláknach oproti Purkyňovým vláknach, keď liečivo nemá žiadny účinok na trvanie akčného potenciálu vo ventrikulárnych svalových vláknach a výrazne ho skracuje v Purkyňových vláknach. Táto kombinácia vlastností vedie k výraznému zníženiu

rýchlosti vedenia vo vláknach, ktoré sú závislé od vlákien s rýchlymi kanálmi zodpovednými za depolarizáciu, ale s miernym zvýšením efektívnej refraktérnej periódy pri testovaní na izolovaných srdcových tkanivách. Tieto elektrofyziologické vlastnosti flekainídiacetátu môžu viesť k predĺženiu PR-intervalu a trvania QRS na EKG. Pri veľmi vysokých koncentráciách má flekainid slabý depresívny účinok na pomalé kanály v myokarde. To je sprevádzané negatívnym inotropným účinkom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa flekainídiacetát takmer úplne vstrebáva, pričom nepodlieha výraznému metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní flekainídiacetátu vo forme tabliet je približne 90 %.

Terapeutické plazmatické koncentrácie flekainídiacetátu sa pohybujú v rozmedzí od 200 do 1 000 ng/ml. Pri intravenóznom podaní bol priemerný čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií v sére 0,67 hodiny a priemerná biologická dostupnosť bola 98 % v porovnaní s 1 hodinou a 78 % v prípade perorálneho roztoku a 4 hodiny a 81 % v prípade tabliet.

Distribúcia

Väzba flekainidu na plazmatické bielkoviny je približne 40 %. Flekainid prechádza cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Flekainid sa výrazne metabolizuje (v závislosti od genetického polymorfizmu) na dva hlavné metabolity: m-O-dealkylovaný flekainid a m-O-dealkylovaný laktám flekainidu, pričom oba majú určitú farmakologickú aktivitu. Metabolizmus pravdepodobne prebieha prostredníctvom izoenzýmu cytochrómu P450 CYP2D6, ktorý vykazuje genetický polymorfizmus.

Eliminácia

Flekainid sa vylučuje najmä močom, približne 30 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme a zvyšok vo forme metabolitov. Približne 5 % dávky sa vylúči stolicou. Vylučovanie flekainidu sa znižuje pri zlyhaní obličiek, ochoreniach pečene, zlyhavaní srdca a v alkalickom moči. Hemodialýzou sa odstráni iba 1 % nezmeneného flekainidu.

Eliminačný polčas flekainidu je približne 20 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje zo štúdií *in vitro* a *in vivo* nepreukázali genotoxický alebo karcinogénny účinok. U zvierat nebol pozorovaný žiadny vplyv na fertilitu.

U novozélandských bielych králikov sa po perorálnom podaní vysokých dávok flekainidu pozoroval teratogénny a embryotoxický účinok. Tieto účinky sa však nepozorovali u holandských králikov, potkanov a myši.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pre všetky kapsuly:

Povidón (K25)

Mikrokryštalická celulóza

Krosopovidón (typ A)

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearan horečnatý

Film minitabliet:

Kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1: 2)

Makrogol 400

Mastenec

Obal kapsuly (len pre 50 mg kapsuly): želatína a oxid titaničitý (E171).

Obal kapsuly (len pre 100 mg kapsuly): želatína, oxid titaničitý (E171) a čierny oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistre s 28 a 30 kapsulami v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swyssi AG

14 Lyoner Strasse

60528 Frankfurt am Main

Nemecko

Tel. +49 69 66554 162

Email: info@swyssi.com

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Amarhyton 50 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 13/0211/19-S

Amarhyton 100 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: 13/0212/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2019