

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 100 mg Flecainidacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde bikonvexe, nicht überzogene Tabletten (Durchmesser etwa 8,5 mm) mit zweiseitiger Bruchkerbe und der einseitigen Prägung mit den Buchstaben „C“ über der Bruchkerbe und „FJ“ darunter.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von

1. AV-Knoten-Reentry-Tachykardie; Arrhythmien bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom und ähnliche Zustände akzessorischer Leitungsbahnen, wenn andere Behandlungen unwirksam waren.
2. Schwere symptomatische und lebensbedrohliche paroxysmale ventrikuläre Arrhythmien, die auf andere Therapieformen nicht angesprochen haben, oder wenn andere Behandlungen nicht vertragen wurden.
3. Paroxysmale atriale Arrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern und atriale Tachykardie) bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit nach Kardioversion, vorausgesetzt dass aufgrund der Schwere der klinischen Symptome eindeutig eine Behandlung erforderlich ist, wenn andere Behandlungen unwirksam waren. Eine strukturelle Herzerkrankung und/oder eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sollte aufgrund des erhöhten Risikos einer pro-arrhythmischen Wirkung ausgeschlossen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Therapiebeginn mit Flecainidacetat und Dosisänderungen sollten unter medizinischer Beobachtung, EKG-Kontrolle und Plasmaspiegelkontrolle erfolgen. Die Unterbringung in einem Krankenhaus während solcher Behandlungen könnte für bestimmte Patienten, vor allem für Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien, notwendig sein. Die Entscheidungen sollten unter Aufsicht eines Facharztes getroffen werden. Bei Patienten mit einer zugrunde liegenden organischen Herzerkrankung und insbesondere bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte sollte die Flecainid-Behandlung nur begonnen werden, wenn andere, nicht zur Klasse IC gehörende Antiarrhythmika (vor allem Amiodaron), unwirksam sind oder nicht vertragen werden und wenn eine nicht-medikamentöse Behandlung (Operation, Ablation, implantierter Defibrillator) nicht angezeigt ist. Während der Behandlung ist

eine strenge EKG-Kontrolle und Kontrolle der Plasmaspiegel erforderlich.

**Erwachsene und Jugendliche
(13 – 17 Jahre):**

Supraventrikuläre Arrhythmien: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 50 mg. Die meisten Patienten sind mit dieser Dosis gut eingestellt. Bei Bedarf kann die Dosis auf maximal 300 mg täglich erhöht werden.

Ventrikuläre Arrhythmien: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 100 mg. Die maximale Tagesdosis beträgt 400 mg und ist normalerweise Patienten von kräftiger Statur vorbehalten oder wenn eine schnelle Beherrschung der Herzrhythmusstörung notwendig ist. Nach 3–5 Tagen wird eine schrittweise Anpassung der Dosis auf die niedrigste Dosis empfohlen, mit der die Kontrolle der Rhythmusstörung aufrechterhalten werden kann. Während einer Langzeitbehandlung kann die Dosis unter Umständen reduziert werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sollte die maximale tägliche Anfangsdosis 2-mal täglich 50 mg betragen, da die Eliminationsrate von Flecainid aus dem Plasma bei älteren Patienten reduziert sein kann. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Dosisanpassungen vorgenommen werden. Bei älteren Patienten sollte die Dosis 300 mg täglich (oder 150 mg 2-mal täglich) nicht überschreiten.

Kinder:

Flecainidacetat wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht zur Anwendung empfohlen, da keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Plasmaspiegel:

Um den maximalen therapeutischen Effekt hinsichtlich der Suppression vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen zu erzielen, scheinen Plasmaspiegel von 200–1000 ng/ml notwendig zu sein. Plasmaspiegel über 700–1000 ng/ml sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit unerwünschter Wirkungen verbunden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit signifikanter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 35 ml/min/1,73 m² oder Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl) sollte die maximale Anfangsdosis 100 mg täglich (oder 50 mg 2-mal täglich) betragen. Bei diesen Patienten wird eine häufige Kontrolle der Plasmaspiegel dringend angeraten.

In Abhängigkeit von der Wirkung und Verträglichkeit kann die Dosis dann vorsichtig erhöht werden. Nach 6–7 Tagen kann die Dosis in Abhängigkeit von der Wirkung und Verträglichkeit angepasst werden. Bei einigen Patienten mit schwerem Nierenversagen kann es zu einer sehr langsamen Clearance von Flecainid und somit zu einer Verlängerung der Halbwertszeit (60–70 Stunden) kommen.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden und die Dosis sollte 100 mg täglich (oder 50 mg 2-mal täglich) nicht überschreiten. Bei Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher in situ sollte die Be-

handlung mit Vorsicht erfolgen und die Dosis sollte 100 mg 2-mal täglich nicht überschreiten, da Flecainid bekanntlich die endokardiale Reizschwelle erhöht.

Bei Patienten, die gleichzeitig Cimetidin oder Amiodaron erhalten, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Bei einigen Patienten kann eine Reduktion der Dosis erforderlich sein. Die Dosis sollte 100 mg 2-mal täglich nicht überschreiten. Die Patienten sollten zu Beginn der Behandlung und während der Erhaltungstherapie überwacht werden.

Während der Behandlung wird eine Kontrolle der Plasmaspiegel und des EKGs in regelmäßigen Abständen (ein EKG einmal pro Monat und ein Langzeit-EKG alle 3 Monate) empfohlen. Bei Beginn der Behandlung und bei Erhöhung der Dosis sollte alle 2–4 Tage ein EKG durchgeführt werden. Wenn Flecainid bei Patienten mit Dosis Einschränkung angewendet wird, sollte die EKG-Kontrolle (zusätzlich zur regelmäßigen Kontrolle der Flecainid-Plasmaspiegel) häufig erfolgen. Eine Dosisanpassung sollte in Abständen von 6–8 Tagen erfolgen. Bei diesen Patienten sollte die individuelle Dosierung durch ein EKG in der 2. und 3. Therapiewoche überprüft werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Um zu vermeiden, dass Nahrungsaufnahme die Resorption des Arzneimittels beeinträchtigt, sollte Flecainid auf leeren Magen oder eine Stunde vor dem Essen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den/die Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Flecainid ist kontraindiziert bei Herzinsuffizienz und bei Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, die entweder asymptotische ventrikuläre Ektopien oder asymptotische nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien haben.
- Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern, bei denen eine Konversion zum Sinusrhythmus nicht versucht wurde.
- Patienten mit reduzierter oder eingeschränkter Ventrikelfunktion, kardiogenem Schock, schwerer Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute), schwerer Hypotonie.
- Anwendung in Kombination mit Antiarrhythmika der Klasse I (Natriumkanalblocker).
- Bei Patienten mit hämodynamisch signifikanter Herzklappenerkrankung.
- Falls kein Herzschrittmacher vorhanden ist, darf Flecainid bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion, atrialen Leitungsstörungen, AV-Block 2. oder höheren Grades, Schenkelblock oder distalem Block nicht gegeben werden.
- Flecainid darf bei Patienten mit asymptotischen oder leicht symptomatischen ventrikulären Arrhythmien nicht gegeben werden.
- Anamnestic bekanntes Brugada-Syndrom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die orale Gabe von Flecainid muss bei folgenden Patientengruppen im Krankenhaus oder unter fachärztlicher Aufsicht erfolgen:

- AV-Knoten-Reentry-Tachykardie; Arrhythmien bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom und ähnliche Zustände akzessorischer Leitungsbahnen.
- Paroxysmale atriale Arrhythmien bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit.

Therapiebeginn mit Flecainidacetat und Dosisänderungen sollten unter medizinischer Beobachtung, EKG-Kontrolle und Plasmaspiegelkontrolle erfolgen. Die Unterbringung in einem Krankenhaus während solchen Behandlungen könnte für bestimmte Patienten, vor allem für Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien, notwendig sein.

Wie andere Antiarrhythmika auch, kann Flecainid Arrhythmien auslösen, d.h. es könnte zum Auftreten schwererer Arrhythmien, der Verstärkung einer bestehenden Arrhythmie oder einer Verschlechterung der Symptome kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Flecainid darf bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen oder anormaler linksventrikulärer Funktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Störungen des Elektrolythaushalts (z.B. Hypo- und Hyperkaliämie) sollten vor der Anwendung von Flecainid ausgeglichen werden (Arzneimittel, die Störungen des Elektrolythaushalts hervorrufen siehe Abschnitt 4.5). Hypokaliämie oder Hyperkaliämie können die Wirkungen von Antiarrhythmika der Klasse I beeinflussen. Bei Patienten, die Diuretika, Kortikosteroide oder Laxanzien einnehmen, kann es zu einer Hypokaliämie kommen.

Eine schwere Bradykardie bzw. ausgeprägte Hypotonie ist vor der Anwendung von Flecainid zu korrigieren.

Da die Plasmaelimination von Flecainid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion erheblich langsamer sein kann, sollte Flecainid bei diesen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken. Eine Kontrolle der Plasmaspiegel wird empfohlen.

Flecainid sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 35 ml/min/1,73 m²). Eine Überwachung der Arzneimittelbehandlung wird empfohlen.

Die Eliminationsrate von Flecainid aus dem Plasma kann bei älteren Patienten reduziert sein. Dies muss bei der Dosiseinstellung in Betracht gezogen werden.

Flecainid wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Anwendungserfahrungen vorliegen.

Es ist bekannt, dass Flecainid die endokardiale Reizschwelle erhöht, d.h. die endokardiale Reizempfindlichkeit senkt. Diese Wirkung ist reversibel und wirkt sich mehr auf die akute Reizschwelle aus als auf die chronische. Flecainid sollte daher bei allen

Patienten mit permanentem Herzschrittmacher oder temporären Herzschrittmacherelektroden mit Vorsicht angewendet werden und bei Patienten mit bestehender schlecht eingestellter Reizschwelle oder nicht programmierbarem Herzschrittmacher nur gegeben werden, wenn ein geeigneter Notfallschrittmacher bereitsteht.

Im Allgemeinen ist eine Verdoppelung der Impulsbreite oder der Spannung ausreichend, um die Schrittmacherefunktion wiederherzustellen. Es kann jedoch unter Flecainid schwierig sein, zum Zeitpunkt der initialen Implantation ventrikuläre Reizschwellen von weniger als 1 Volt zu erzielen. Die geringfügig negativ inotrope Wirkung von Flecainid kann bei Patienten mit Prädisposition zu Herzinsuffizienz Bedeutung bekommen. Bei einigen Patienten traten Schwierigkeiten bei der Defibrillation auf. In den meisten gemeldeten Fällen lagen eine vorbestehende Herzerkrankung mit Herzvergrößerung, ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, arteriosklerotische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz vor.

Flecainid sollte bei Patienten mit akut einsetzendem Vorhofflimmern nach Herzoperation mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde gezeigt, dass Flecainid bei Patienten nach Myokardinfarkt und mit asymptomatischen ventrikulären Arrhythmien das Mortalitätsrisiko erhöht.

Im Falle eines Therapieversagens wurde über eine Erhöhung der ventrikulären Rate von Vorhofflimmern berichtet.

Flecainid verlängert das QT-Intervall und verbreitert den QRS-Komplex um 12–20%. Die Wirkung auf das JT-Intervall ist nicht relevant.

Unter Flecainid kann es zur Demaskierung eines Brugada-Syndroms kommen. Falls während der Behandlung mit Flecainid EKG-Veränderungen auftreten, die auf ein Brugada-Syndrom hinweisen, sollte ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen siehe Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antiarrhythmika der Klasse I: Flecainid darf nicht zusammen mit anderen Antiarrhythmika der Klasse I (z.B. Chinidin) gegeben werden.

Antiarrhythmika der Klasse II: Die Möglichkeit additiver negativ inotroper Wirkungen von Antiarrhythmika der Klasse II (z.B. Betablockern) und anderen kardialen Depressiva sollte unter Flecainid berücksichtigt werden.

Antiarrhythmika der Klasse III: Wenn Flecainid zusammen mit Amiodaron gegeben wird, sollte die übliche Dosis um 50% reduziert und der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Unter diesen Umständen wird eine Überwachung der Plasmaspiegel dringend empfohlen.

Antiarrhythmika der Klasse IV: Bei Anwendung von Flecainid in Kombination mit Calciumkanalblockern wie z.B. Verapamil ist Vorsicht geboten.

Aufgrund von Wechselwirkungen, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen, können lebensbedrohende oder sogar tödlich verlaufende Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.9). Flecainid wird weitgehend durch Cytochrom P450 CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Isoenzym hemmen oder induzieren, kann zu einem Anstieg bzw. Abfall der Plasmakonzentrationen von Flecainid führen.

Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es infolge einer reduzierten Clearance von Flecainid zu einem Anstieg der Plasmaspiegel kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Hypo- und Hyperkaliämie sowie andere Störungen des Elektrolythaushalts sollten vor der Anwendung von Flecainid ausgeglichen werden. Eine Hypokaliämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika, Kortikosteroiden oder Laxanzien entstehen.

Antihistaminika: Mizolastin, Astemizol und Terfenadin erhöhen das Risiko von Arrhythmien (die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden).

Virostatika: Ritonavir, Lopinavir und Indinavir können die Plasmakonzentration von Flecainid erhöhen (erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien – die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden).

Antidepressiva: Paroxetin, Fluoxetin und andere Antidepressiva führen zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Flecainid; bei Anwendung von trizyklischen Antidepressiva ist das Risiko für Arrhythmien erhöht.

Antiepileptika: Begrenzte Daten von Patienten, die mit bekannten Enzyminduktoren (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) behandelt wurden, deuten darauf hin, dass die Eliminationsrate von Flecainid nur um 30% ansteigt.

Antipsychotika: Clozapin erhöht das Risiko für Arrhythmien.

Malariamittel: Chinin und Halofantrin erhöhen die Plasmakonzentration von Flecainid.

Antimykotika: Terbinafin kann als CYP2D6-Inhibitor die Plasmakonzentration von Flecainid erhöhen.

Diuretika: Durch Hypokaliämie wird die Kardiotoxizität verstärkt (Klasseneffekt).

H₂-Antihistaminika (zur Therapie des Ulcus ventriculi): Der H₂-Antagonist Cimetidin hemmt den Metabolismus von Flecainid. Bei gesunden Probanden, die eine Woche lang Cimetidin (1 g/Tag) erhielten, stieg die AUC von Flecainid um etwa 30% und die Halbwertszeit um etwa 10% an.

Arzneimittel zur Raucherentwöhnung: Die gleichzeitige Gabe von Bupropion (wird durch CYP2D6 metabolisiert) und Flecainid sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Initialdosis der Begleitmedikation sollte am unteren Ende des Dosierungsbereichs liegen. Wenn Bupropion zum Therapieplan eines Patienten hinzugefügt wird, der bereits Flecainid erhält, sollte eine Dosisverringerung der bestehenden Medikation in Betracht gezogen werden.

Herzglykoside: Flecainid kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Digoxin um etwa 15 % führen; dies ist bei Patienten mit Plasmaspiegeln im therapeutischen Bereich jedoch kaum von klinischer Bedeutung. Es wird empfohlen, bei digitalisierten Patienten die Digoxin-Plasmaspiegel frühestens 6 Stunden nach einer Digoxindosis zu bestimmen, vor oder nach der Gabe von Flecainid.

Antikoagulanzen: Flecainid kann zusammen mit oralen Antikoagulanzen angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft vor. Bei weißen Neuseeland-Kaninchen verursachte hochdosiertes Flecainid einige fetale Missbildungen, bei Dutch Belted Kaninchen oder Ratten wurden jedoch keine solchen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen wurde nicht festgestellt. Daten von Patientinnen, die Flecainid während der Schwangerschaft eingenommen haben, zeigten, dass Flecainid durch die Plazenta zum Fetus gelangt. Flecainid sollte nur dann in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Wird Flecainid während der Schwangerschaft angewendet, sollten die mütterlichen Flecainid-Plasmaspiegel während der gesamten Schwangerschaft überwacht werden.

Stillzeit

Flecainid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Plasmakonzentrationen bei einem gestillten Kind sind fünf- bis zehnmal niedriger als die therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen (siehe Abschnitt 5.2). Obwohl das Nebenwirkungsrisiko für ein gestilltes Kind sehr gering ist, sollte Flecainid in der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Flecainidacetat hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Fahrtüchtigkeit, das Bedienen von Maschinen und ungesichertes Arbeiten können durch etwaig vorhandene Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere Antiarrhythmika auch, kann Flecainid Arrhythmien auslösen. Bestehende Arrhythmien können sich verschlechtern oder neue Arrhythmien können auftreten. Das Risiko proarrhythmischer Wirkungen ist bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und/oder signifikanter Einschränkung der linksventrikulären Funktion am größten.

Die am häufigsten auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen sind AV-Block 2. und 3. Grades, Bradykardie, Herzinsuffizienz,

Brustschmerzen, Myokardinfarkt, Hypotonie, Sinusarrest, Tachykardie (AT und VT) und Palpitationen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schwindel und Sehstörungen, die bei ca. 15 % der behandelten Patienten auftreten. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel vorübergehend und verschwinden bei fortgesetzter Behandlung oder reduzierter Dosierung. Die folgende Liste der Nebenwirkungen beruht auf Erfahrungen klinischen Studien und Berichten nach der Zulassung.

Zur Klassifikation des Auftretens von Nebenwirkungen wurden folgende Begriffe verwendet:

Die Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	≤ 1/10.000)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Erythrozytenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Erhöhung antinukleärer Antikörper, mit oder ohne systemische Entzündung

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Depression, Verwirrheitszustand, Angst, Amnesie, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Schwindelgefühl und Schwindel, die in der Regel vorübergehend sind

Selten: Parästhesien, Ataxie, Hypoästhesie, Hyperhidrosis, Synkope, Tremor, Hitzegefühl, Somnolenz, Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Konvulsion, Dyskinesie

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Sehverschlechterung, wie z. B. Doppeltsehen und Verschwommensehen
Sehr selten: Hornhautablagerungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus, Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Proarrhythmie (bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und/oder signifikanter Einschränkung der linksventrikulären Funktion).

Gelegentlich: Bei Patienten mit Vorhofflattern kann eine 1:1-AV-Überleitung mit beschleunigtem Herzschlag auftreten

Nicht bekannt: Ein dosisabhängiger Anstieg des PR- und QRS-Intervalls kann auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Veränderte Reizschwelle (siehe Abschnitt 4.4), AV-Block 2. und 3. Grades, Herzstillstand,

Bradykardie, Herzinsuffizienz/kongestives Herzversagen, Brustschmerz, Hypotonie, Myokardinfarkt, Palpitationen, Sinusknotenstillstand und Tachykardie (AT oder VT). Demaskierung eines bestehenden Brugada-Syndroms.

Ventrikuläre Arrhythmien können verstärkt werden und gelegentlich kann ein nicht unterdrückbares Kammerflimmern auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Selten: Pneumonie

Nicht bekannt: Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz, Appetitmangel, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberenzyme erhöht mit und ohne Ikterus

Nicht bekannt: hepatische Dysfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Dermatitis einschließlich Hautausschlag und Alopezie
Selten: schwere Urtikaria

Sehr selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung, Fieber, Ödem, allgemeines Unwohlsein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Flecainid ist ein potenziell lebensbedrohlicher medizinischer Notfall. Eine erhöhte Arzneimittelempfindlichkeit und Plasmaspiegel über dem therapeutischen Konzentrationsbereich können Auswirkungen einer Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln sein (siehe Abschnitt 4.5). Es ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Es ist keine Methode bekannt, Flecainid rasch aus dem Organismus zu entfernen. Weder Dialyse noch Hämo-perfusion sind wirksam.

Es sollte eine unterstützende Behandlung (z. B. durch Entfernen des nicht resorbierbaren Arzneimittels aus dem Gastrointestinaltrakt) erfolgen. Weitere Maßnahmen können in der Gabe inotroper Substanzen oder Kardiostimulanzen (z. B. Dopamin, Dobutamin oder Isoproterenol) bestehen, sowie in mechanischer Beatmung und kreislaufunterstützenden Maßnahmen (z. B. Ballonpumpe).

Bei Vorliegen eines Leitungsblocks sollte die Implantation eines temporären trans-

venösen Schrittmachers in Betracht gezogen werden. Bei Annahme einer Plasmahalbwertszeit von ca. 20 Stunden müssen diese unterstützenden Maßnahmen möglicherweise über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden. Die Ausscheidung des Arzneimittels kann theoretisch durch forcierte Diurese mit Ansäuerung des Urins unterstützt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse IC, Flecainid
ATC-Code: C01 BC 04

Flecainid ist ein Antiarrhythmikum der Klasse IC zur Behandlung schwerer symptomatischer lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien und supraventrikulärer Arrhythmien.

Elektrophysiologisch ist Flecainid ein Antiarrhythmikum vom Lokalanästhetikum-Typ (Klasse IC). Es ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ, strukturell mit Procainamid und Encainid insofern verwandt, als diese Benzamid-Derivate sind.

Die Charakterisierung von Flecainid als eine Klasse IC-Verbindung beruht auf drei Eigenschaften: ausgeprägte Hemmung des schnellen Natrium-Kanals im Herzen; langsamer Eintritt und Abfall der Hemmungskinetik in Bezug auf den Natriumkanal (was eine langsame Bindung an und Dissoziation von Natriumkanälen widerspiegelt) und die unterschiedlichen Effekte des Arzneimittels auf die Dauer des Aktionspotenzials im ventrikulären Muskel im Vergleich zu den Purkinje-Fasern, wobei das Arzneimittel keine Wirkung auf Ersteres hat, aber eine deutliche Verkürzung bei Letzteren bewirkt. Diese Kombination von Eigenschaften führt zu einer ausgeprägten Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit in den Fasern, die von den Fasern mit schnellen Kanälen für die Depolarisation abhängig sind, jedoch mit einer mäßigen Verlängerung der Refraktärperiode bei Untersuchungen am isolierten Herzgewebe. Diese elektrophysiologischen Eigenschaften von Flecainidacetat können zu einer Verlängerung des PR-Intervalls und der QRS-Dauer im EKG führen. Bei sehr hohen Konzentrationen übt Flecainid eine schwach hemmende Wirkung auf die langsamen Kanäle im Myokard aus. Diese wird von einer negativ inotropen Wirkung begleitet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Flecainid fast vollständig resorbiert und unterliegt keiner nennenswerten First-Pass-Metabolisierung. Die Bioverfügbarkeit von Flecainidacetat-Tabletten wurde mit etwa 90 % angegeben. Der therapeutische Plasmakonzentrationsbereich wird allgemein mit 200 bis 1000 ng pro ml angenommen. Bei intravenöser Gabe betrug die mittlere Zeit bis zur Erreichung einer Spitzenserumkonzentration 0,67 Stunden und die mittlere Bioverfügbarkeit war 98 %, verglichen mit 1 Stunde und 78 % bei einer oralen Lösung und 4 Stunden und 81 % bei einer Tablette.

Verteilung

Flecainid wird zu etwa 40 % an Plasmaproteine gebunden. Flecainid passiert die Plazenta und wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Flecainid wird weitgehend metabolisiert (einem genetischen Polymorphismus unterliegend), die 2 Hauptmetaboliten m-O-dealkyliertes Flecainid und m-O-dealkyliertes Laktam von Flecainid, können beide eigene Aktivität besitzen. Sein Metabolismus scheint das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 einzuschließen, welches einen genetischen Polymorphismus zeigt.

Elimination

Flecainid wird hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, ca. 30 % als unveränderte Substanz und der Rest als Metaboliten. Etwa 5 % werden mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz und alkalischem Urin ist die Ausscheidung von Flecainid reduziert. Durch Hämodialyse wird nur etwa 1 % von unverändertem Flecainid entfernt. Die Eliminationshalbwertszeit von Flecainid beträgt etwa 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen für den Verschreiber relevanten präklinischen Daten, die über das in anderen Abschnitten der Fachinformation enthaltene hinausgehen, sind folgende Wirkungen auf die Reproduktion. Bei einer Kaninchenrasse verursachte Flecainid Teratogenität und Embryotoxizität. Es liegen ungenügende Daten vor, um eine Sicherheitsspanne für die Wirkung zu bestimmen. Diese Wirkungen wurden jedoch nicht bei einer anderen Kaninchenrasse, bei Ratten und Mäusen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b) (Ph. Eur.)
Vorverkleisterte Maisstärke
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose (E 460)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

68439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juli 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung:
21. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden (11 männliche und 13 weibliche), ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Flecainidacetat nach einmaliger Einnahme von 2 Tabletten *Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten* (entsprechend 200 mg Flecainidacetat) bzw. Referenzpräparat:

	<i>Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	319,98 ± 53,31	336,48 ± 68,99
t_{max} [h]	2,98 ± 1,46	2,25 ± 1,21
AUC [ng × h/ml]	5503,66 ± 1259,57	5771,06 ± 1412,09

C_{max} Maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 95,4 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.)

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

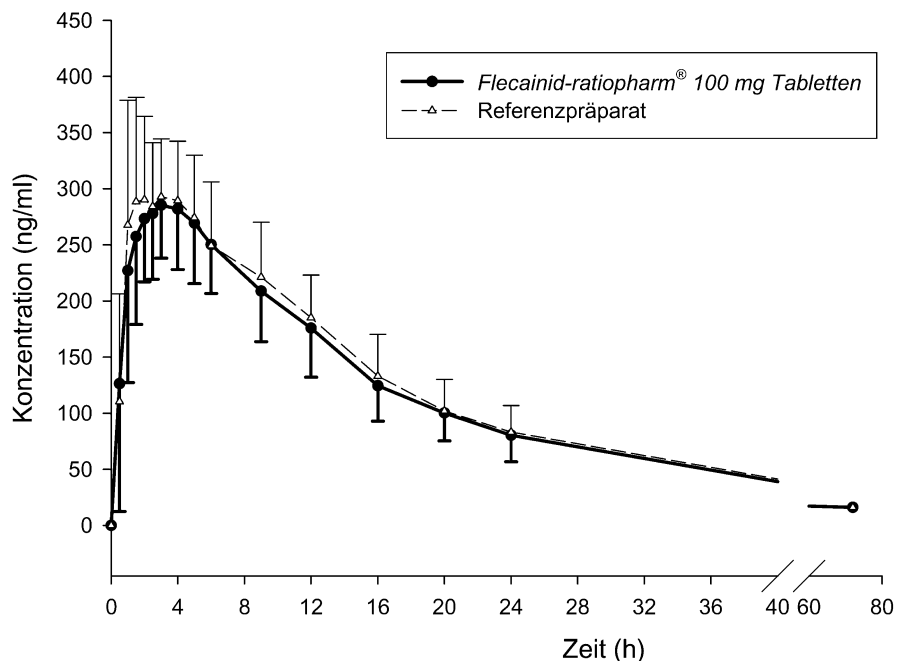


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Flecainidacetat nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Flecainid-ratiopharm® 100 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.