

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tambocor, 10 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 10 mg flekainiidatsetaati.

INN. Flecainidum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paroksüsmaalne kodade virvendus, kui ravivajadus on kindlaks tehtud ja ei esine vasaku vatsakese talitlushäireid (vt lõik 4.4). Supraventrikulaarsed tahhüarütmiaid, sealhulgas Wolff-Parkinson-White'i sündroom ja teised lisajuhteteedest põhjustatud tahhüarütmiaid. Eluohtlik ventrikulaarne tahhükardia.

Märkus: Ravimit tohib määrata ainult kardioloog või intensiivraviarst.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud: Boolussüst: Flekainiidi soovitatakse manustada aeglase infusioonina 2 mg/kg (maksimaalne annus 150 mg) 30 minuti vältel lahjendatuna 5% glükoosilahuses. Hädaabiolukorras või kiire toime saavutamiseks võib sama annuse flekainiidi manustada aeglase boolussüstina mitte vähem kui 10 minuti jooksul või jaotatuna mitmeks annuseks. Kõik patsiendid, kes saavad boolussüsti, peaksid olema pideva EKG jälgimise all. Süstimine tuleb peatada, kui kontroll arütmia üle on saavutatud.

Intravenoosne infusioon: Kui ravimit on vaja manustada parenteraalselt pikema aja vältel, soovitatakse ravi alustada aeglase boolussüstiga nagu kirjeldatud ülal ja jätkata intravenoosse infusiooniga järgmise skeemi alusel:

esimene tund: 1,5 mg/kg/tunnis;

teine ja järgnevad tunnid: 0,1...0,25 mg/kg/tunnis.

Infusiooni ei soovitata jätkata kauem kui 24 tunni jooksul. Kui see osutub siiski vajalikuks või kui patsientidele manustatav annus on soovitatud vahemiku ülemise piiri lähedal, tuleks jälgida ravimi taset plasmas. Esimese 24 tunni jooksul manustatav maksimaalne kumulatiivne annus ei tohiks ületada 600 mg. Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min/m²) tuleb eeltoodud annuseid vähendada poole võrra.

Püsiva ventrikulaarse tahhükardiaga patsientidele tuleb Tambocor'i manustada aeglaselt ja pideva EKG jälgimise all. Sarnast ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kellel on anamneesis südamepuudulikkus ning kellel võib seisund manustamise ajal dekompenseeruda. Sellistele patsientidele soovitatakse esimene annus manustada kauem kui 30 minuti jooksul.

Üleminek suukaudsele manustamisele peaks toimuma nii kiiresti kui võimalik, selleks tuleb infusioon lõpetada ja manustada üks Tambocor'i tablett (100 mg). Suu kaudu manustamist tuleb jätkata nagu näidatud suukaudse ravimi kasutusjuhendis.

Lapsed

Tambocor'i ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna puuduvad andmed ravimi toime kohta selles vanuserühmas.

Eakad patsiendid

Eakatel inimestel võib flekainiidi eliminatsioon olla aeglustunud ning püsiva staadiumi saavutamine võib võtta kaks kuni kolm korda rohkem aega.

Maksakahjustusega patsiendid

Kuna flekainiid metaboliseerub ulatuslikult (peamiselt maksas), ei tohi raske maksakahjustusega patsientidele Tambocor'i manustada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustustega patsientide puhul (kreatiniini kliirens alla 20 ml/min/m²) tuleb Tambocor'i kasutamisel olla ettevaatlik ja ülaltoodud annuseid tuleb vähendada poole võrra.

4.3 Vastunäidustused

Tambocor on vastunäidustatud südamepuudulikkuse ja kardiogeense šoki korral, samuti müokardiinfarkti põdenud patsientidele, kellel on kas asümptomaatiline ventrikulaarne ekstrasüstoolia või asümptomaatiline ebapüsiv ventrikulaarne tahhükardia.

Samuti on see vastunäidustatud püsiva aatriaalse fibrillatsiooniga patsientidele, kelle siinusrütmi pole proovitud taastada, ning hemodünaamiliselt olulise klapirikkega patsientidele.

Siinussõlme düsfunktsiooni, aatriaalse erutusjuhtivuse defekti, teise või kõrgema astme atriuventrikulaarse blokaadi, mõlema sääre blokaadi või tagumise hemiblokaadiga patsientidele tohib Tambocor'i manustada vaid elektrilise kardiostimulatsiooni kohese rakendamise võimaluse olemasolul.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne Tambocor'i kasutamist tuleb korrigeerida elektrolüütide tasakaaluhäired.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on kardiogeenne šokk, madal vererõhk, neerupuudulikkus või maksafunktsiooni langus. Nagu teisedki arütmiaravimid, võib Tambocor põhjustada supraventrikulaarset või ventrikulaarset tahhükardiat või seniseid nähte tugevdada.

Ventrikulaarne proarütmiline toime ulatub ventrikulaarsete ekstrasüstolite kõrgeenenud esinemissagedusest tõsisema ventrikulaarse tahhükardiani, näiteks püsiv tahhükardia või siinusrütmi konversioonile resistentne tahhükardia. Tambocor'i uuringute käigus ilmnisid kõik need juhud esimese 14 päeva jooksul alates ravi algusest.

Mõnede patsientide puhul on defibrilleerimine osutunud raskendatuks. Enamikul teatatud juhtudel oli tegu eelnenud haigusega, millega kaasnes südame laienemine, müokardiinfarkt, arterosklerootiline südamehaigus või südamepuudulikkus.

Flekainiidi tuleks vältida, kui patsiendil on struktuurne orgaaniline südamehaigus või esineb vasaku vatsakese talitlushäireid.

Patsientide puhul, kellel on soodumus südamepuudulikkuse tekkeks, võib flekainiidi mõningane negatiivne inotroopne toime saada määravaks.

On teada, et Tambocor tõstab endokardi stimulatsiooniläve, st langetab endokardi tundlikkust kardiostimulatsioonile. See toime on pöörduv ja on rohkem väljendunud ägeda kui kroonilise stimulatsiooni puhul. Tambocor'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel nii püsitehisrütmi kui ka ajutise transvenoosse kardiostimulatsiooni korral, ning teda ei tohi ilma stimulatsiooni sidumishäirete esmaabi võimaluseta kasutada patsientidel, kellel on halb stimulatsioonilävi või mitteprogrammeeritav tehisrütmur. Tavaliselt piisab sidumise taastamiseks impulsi kestuse või pinge kahekordistamisest, kuid Tambocor'i kasutades võib esmasel implanteerimisel olla keeruline saavutada läve alla 1 voldi. Suuremahulises platseebokontrolliga uuringus müokardiinfarkti läbi teinud patsientidel, kellel esines asümptomaatiline ventrikulaarne arütmia, oli flekainiidi suukaudne kasutamine võrreldes platseebo kasutamisega seotud suuremuse või mittefataalse südameseiskuse esinemise 2,2-kordse tõusuga. Samas uuringus täheldati isegi kõrgemat suuremust neil flekainiidiga ravitud patsientidel, kes olid läbi teinud rohkem kui ühe müokardiinfarkti.

Pole tehtud võrreldavaid platseebokontrolliga uuringuid, mille alusel saaks otsustada, kas flekainiid on ka teistel patsiendirühmadel seotud suurema suremuse riskiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ning muud koostoime vormid

Flekainiid on I klassi antiarütmikum ning koostoimed on võimalikud teiste antiarütmikumidega, kus tekib aditiivne toime või kui ravim mõjutab flekainiidi metabolismi. Flekainiidiga omavad koostoimeid järgmised teadaolevad ravimite kategooriad:

Südameglükosiidid: flekainiid võib põhjustada *digoksiini* plasmataseme tõusu umbes 15% võrra, mis ei oma kliinilist tähtsust patsientide puhul, kellel plasmataase on terapeutilistes piirides. Digitaliseeritud patsientidel on soovitatav mõõta *digoksiini* sisaldust plasmas mitte varem kui 6 tundi pärast *digoksiini* võtmist ning enne ja pärast flekainiidi võtmist.

II klassi antiarütmikumid: flekainiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega ja teiste kardiodepressiivsete ravimitega, nagu näiteks *verapamiil*, võib tekkida aditiivne negatiivne inotroopne toime.

III klassi antiarütmikumid: kui flekainiidi manustatakse samaaegselt *amiodarooniga*, tuleb flekainiidi tavalist annust vähendada 50% võrra ja patsienti tuleks hoolega jälgida kõrvaltoimete tekke suhtes. Sellistel puhkudel on tungivalt soovitatav jälgida plasmataaset.

IV klassi antiarütmikumid: flekainiidi kasutamine koos teiste Na-kanali blokaatoritega pole soovitatav.

Antidepressandid: *fluoksetiin* tõstab flekainiidi sisaldust plasmas; *tritsükliliste* antidepressantidega kaasneb kõrgeenenud arütmiaohht; *reboksetiiniga* koosmanustamisel on soovitatav ettevaatus.

Epilepsiaravimid: vähesed andmed ensüümi-indutseerijatega (*fenütoiin*, *fenobarbitaal*, *karbamasepiin*) ravitud patsientide kohta näitavad, et flekainiidi eliminatsiooni kiirus suurenes ainult 30%.

Antipsühhootikumid: *klosapiin* – rütmihäirete suurem oht.

Antihistamiinikumid: *misolastiini* ja *terfenadiiniga* kaasneb ventrikulaarse arütmia suurem oht (vältida samaaegset kasutamist).

Malaariaravimid: *kiniin* tõstab flekainiidi taset plasmas.

Viirusevastased ravimid: *ritonaviir*, *lopinaviir* ja *indinaviir* tõstavad ventrikulaarse arütmia ohtu (vältida samaaegset kasutamist).

Diureetikumid: hüpokaleemia (klassiefekt) suurendab kardiaalset toksilisust.

Haavandtõve ravimid: *tsimetidiin* inhibeerib flekainiidi metabolismi. Tervel inimesel, kellele manustatakse *tsimetidiini* (1 g päevas) ühe nädala vältel, tõuseb flekainiidi tase umbes 10% võrra.

Suitsetamisvastased ravimid: *bupropiooni* kasutamist koos ravimitega, mida metaboliseerib isoensüüm CYP2D6, kaasa arvatud flekainiid, tuleks alustada ettevaatlikult ning võimalikult väikestes annustes. Kui patsiendile, kes juba saab flekainiidi, määratakse lisaks *bupropioon*, tuleks kaaluda algse ravimi senise annuse vähendamist.

Ravi Tambocor'iga sobib kasutamiseks koos suukaudsete antikoagulantidega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Ravimi ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Tambocor võib erituda rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime puudub.

4.8 Kõrvaltoimed

Organism tervikuna: Asteenia, väsimus, palavik, turse.

Südame häired: Võib avaldada proarütmilist toimet, enamasti siiski struktuurse südamehaiguse ja/või vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel.

Kodade laperdusega patsientidel on seoses Tambocor'i kasutamisega täheldatud 1:1 AV-juhtivuse teket, mis järgneb esialgsele kodade töö aeglustumisele ning mille lõplikuks tagajärjeks on vatsakeste töö kiirenemine. Kõige rohkem on taolist toimet täheldatud süsti tegemisel ägeda kardioversiooni eesmärgil. Toime on tavaliselt lühiajaline ja taandub ravi katkestamisel kiiresti.

II ja III astme AV-blokaad, bradükardia, südamepuudulikkus/kongestiivne südamepuudulikkus, valu rinnus, madal vererõhk, müokardiinfarkt, südamepekslemine, siinuspaus või -seiskus ja tahhükardia (AT või VT).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Teatatud on erinevatest allergilistest nahareaktsioonidest, sealhulgas lööbest ning harvadel juhtudel tõsisest nõgestõvest. Üksikjuhtudel on esinenud ka valgustundlikkust ja löövet.

Immuunsüsteemi häired: Vähestel juhtudel on teatatud antinukleaarsete antikehade esinemisest, nii koos süsteemse põletikuga kui ilma.

Vere ja lümfisüsteemi häired: Aeg-ajalt on teatatud erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemisest. Sellised muutused on tavaliselt väikesed.

Psühhiaatrilised häired: Harva on esinenud hallutsinatsioone, depressiooni, segasust, amneesiat, ärevust ja unetust.

Seedetrakti häired: Aeg-ajalt esineb iiveldust ja oksendamist. Teatatud on ka järgmiste nähtude esinemisest: kõhuvalu, anoreksia, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia ja meteorism (puhitus).

Maksa ja sapiteede häired: Tambocor'i ravikuuriga seonduvalt on korduvalt teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja ikterusest. Seni on see ravi lõpetamisel alati olnud pöörduv. Teatatud on ka maksafunktsiooni häire esinemisest.

Närvisüsteemi häired: Kõige sagedamini esineb uimasust, pearinglust ja valgustundlikkust, mis on harilikult mööduvat laadi. Harvem on teatatud düskineesia esinemisest, mis flekainiidi kasutamise lõpetamisel paranes. Harvadel juhtudel on esinenud krampe ning pikaajalise ravi korral paaril juhul perifeerset neuropaatiat, paresteesiat ja ataksiat. Samuti on esinenud nahaõhetust, peavalu, hüpoesteesiat, suurenenud higieritust, unisust, minestamist, tinnitust, treemorit ja vertiigot.

Silma kahjustused: Esineda võib nägemishäireid, nt kahekordne ja ähmane nägemine, kuid need sümptomid on enamasti mööduvad ja kaovad ravi jätkamisel või annuse vähendamisel. Väga harvadel juhtudel on esinenud sarvkestaladestusi.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: Teatatud on düspnoe ja harvadel juhtudel pneumoniidi esinemisest.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist antidooti ei ole. Teadaolevalt puudub meetod flekainiidi kiireks eemaldamiseks organismist, kuid happelise diureesi forsseerimine ja uriini pH mõõtmine võib teoreetiliselt aidata. Dialüüs ega hemoperfusioon ei anna tulemusi ja antikolinergiliste ainete manustamist ei soovitata. Sõltuvalt patsiendi hemodünaamilisest seisundist ja teadvuse tasemest kuuluvad ravimeetodite hulka inotroopse ravimi manustamine, kaltsiumkloriidi intravenoosne manustamine, ajutine kardiostimulatsioon või hingamise mehhaaniline toetamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: IC klassi antiarütmikumid; ATC kood: C01B C04.

Elektrofüsioloogia

Flekainiid aeglustab aktsioonipotentsiaali kiire depolarisatsiooni 0-faasi nii kodade kui vatsakeste tasemel ja His'i kimbu juhtivust.

Erinevalt IA klassi antiarütmikumidest (pikendavad aktsioonipotentsiaali) ja IB klassi antiarütmikumidest (lühendavad aktsioonipotentsiaali) ei mõjuta IC klassi kuuluv flekainiid aktsioonipotentsiaali kestust.

Flekainiid aeglustab intraatriaalse erutusjuhtivust (PA) ja juhtivust atrioventrikulaarsõlmes (pikendades A-H intervalli). Peamiselt avaldub atrioventrikulaarset erutusjuhtivust aeglustav toime siiski His'i kimbu säärtes (pikendades HV-intervalli). Elektrokardiogrammil on erutusjuhtivuse aeglustumine nähtav PR-intervalli pikenemisena. Intraventriculaarse juhtivuse aeglustumine põhjustab QRS-kompleksi laienemise ja QT-intervalli pikenemise. JT-intervall ei pikene, mis tähendab, et flekainiid ei mõjuta ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Flekainiid ei pikenda kuigivõrd atriaalseid ja ventrikulaarseid refraktaarperioode, küll aga avaldab ta olulist toimet lisajuhteteedele anterograadsele ja eriti retrograadsele erutusjuhtivusele.

Sellest tuleneb ravimi efektiivsus Wolf-Parkinson-White'i sündroomi korral.

Samuti pikendab flekainiid atrioventrikulaarse sõlme kiirete juhteteede refraktaarperioode.

Sellega seletub flekainiidi efektiivsus supraventriculaarse tahhükardia kontrollimisel (*junctional re-entry* tüüpi tahhükardia puhul).

Flekainiid hoiab efektiivselt ära atriaalse fibrillatsiooni taastumise. Kodade laperduse korral toime puudub.

Flekainiid ei mõjuta tavaliselt siinussõlme funktsiooni, kuigi võib põhjustada südame löögisageduse aeglustumist; siinussõlme düsfunktsiooni korral võib siinussõlme taastumisaeg ja sinuatriaalne juhtivusaeg pikeneda.

Hemodünaamika

Flekainiidil on vähene, kuid selgelt negatiivne inotroopne toime.

Tavaliselt pole sellel kliinilisi tagajärgi, välja arvatud juhul, kui patsiendil esineb vasaku vatsakese raske talitlushäire. Sellisel juhul võib flekainiid vähendada väljutusfraktsiooni ja südame väljutusmahtu ning põhjustada häireid vasaku vatsakese töös. Seetõttu võib ravi kestel välja kujuneda kompensatoorne tahhükardia.

Nagu eespool mainitud, ei mõjuta flekainiid tavaliselt südame löögisagedust, välja arvatud juhul, kui patsiendil esineb siinussõlme düsfunktsioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Flekainiidi keskmine terapeutiline tase plasmas on 200...1000 ng/ml (0,4...2,1 µmol/ml). Kui tase plasmas ületab 700 ng/ml, esineb sagedamini kõrvaltoimeid südamele nagu erutusjuhtehäired või bradükardia.

Flekainiid jaotub võrdselt kõigis kudedes. Jaotusmaht on 8...9 l/kg. Flekainiid seondub plasmavalkudega keskmiselt 48% (37...58%) ulatuses ja üsna laias vahemikus ei sõltu see ravimi tasemest plasmas. Seetõttu pole põhjust eeldada valkudega seonduvusest tingitud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega.

Märkimisväärne osa flekainiidist metaboliseerub maksas. Umbes 30% ühekordsest annusest eritub uriiniga. Alla 1% eritub sapiga, mis näitab, et ei esine olulist enterohepaatilist ringlust. Flekainiidi peamine metaboliit on meta-O-dealküleeritud flekainiid, mis eritub nii vaba vormina kui konjugeerituna glükuroniidi või sulfaadiga. Metaboliitidel puudub oluline arütmiavastane toime. Neerupuudulikkusega patsientidel on flekainiidi plasmakliirens olulises korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Mõnedel patsientidel võib biotransformatsioon kompenseerida flekainiidi puuduliku eliminatsiooni neerude kaudu, kuid neerukahjustuse süvenedes muutumatu ravimi eritumise ulatus väheneb ja flekainiidi poolväärtusaeg plasmas pikeneb. Sarnaselt võib eliminatsioonikiirus väheneda seoses vanusega. Normaalne kogukliirens on 350 ml/min, kuid plasmas sisaldub ainult vähene osa flekainiidist. Seetõttu ei aita hemodialüüs üleannustamise korral eliminatsiooni kiirendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ei ole kohaldatav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat, jää-äädikhape, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida sügavkülmas. Hoida valguse eest kaitstult. Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada 12 tunni jooksul, juhul kui seda säilitatakse temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 mg/ml süstelahus 15 ml ampullis, 5 tk pakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend ning hävitamise juhend

Soovitused lahjendamiseks: TAMBOCOR'i süstelahus tuleks eelistatult lahjendada 5% glükoosilahuses.

Kui kasutatakse lahuseid, mis sisaldavad kloriide, nagu naatriumkloriid või Ringeri laktaatlahus, tuleb süstelahus lahjendada mitte vähem kui 500 ml lahuses, kuna vastasel korral tekib sade.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Meda AB
Box 906
SE-170 09 Solna
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

327900

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27.10.2000/3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2011