

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amarhyton 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Amarhyton 100 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 50 mg, 100 mg flekainid-acetátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Amarhyton 50 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou želatinové neprůhledné tobolky velikosti 4, s bílým tělem a bílým víčkem, obsahující bílé, nebo téměř bílé kulaté mikrotablety.

Amarhyton 100 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou želatinové neprůhledné tobolky velikosti 3, se šedým tělem a bílým víčkem, obsahující bílé, nebo téměř bílé kulaté mikrotablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba:

1. AV nodální reciproční tachykardie; arytmií provázejících Wolfův-Parkinsonův-Whitův syndrom a podobných poruch rytmu v důsledku existence přídavných drah.
2. Symptomatické setrvalé ventrikulární tachykardie.
3. Předčasných ventrikulárních kontrakcí a/nebo nesetrvalé ventrikulární tachykardie, které způsobují oslabující příznaky nereagující dobře na léčbu jinými formami terapie, nebo pokud není jiná léčba tolerována.
4. Paroxysmálních atriálních arytmií (fibrilace síní, flutter síní a síňové tachykardie) u pacientů se symptomy invalidizace po konverzi za předpokladu, když jiné formy léčby byly neefektivní, vzhledem k závažnosti klinických symptomů. Před léčbou je třeba vyloučit strukturální onemocnění srdce a/nebo sníženou funkci levé komory srdeční vzhledem k riziku zesílených účinků podporujících arytmií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba flekainid-acetátem a změna dávkování může začít pouze v nemocnici pod lékařským dohledem a monitorování EKG a plazmatických hladin flekainid-acetátu. Totéž se týká i změn dávkování flekainid-acetátu. Během těchto procedur u některých pacientů, které mají nebezpečné pro život srdeční poruchy, jako je arytmie, může vzniknout potřeba hospitalizace. Před klinickým

rozhodnutím o zahájení léčby flekainidem je třeba toto konzultovat s odborným lékařem. U pacientů s organickou srdeční chorobou, a zejména u pacientů s anamnézou infarktu myokardu, se léčba flekainid-acetátem může začít pouze tehdy, když jiná antiarytmika (kromě antiarytmik ze skupiny IC, zejména amiodaron) nebyla účinná nebo tolerována, a když není indikována nefarmakologická léčba (operace, ablace, implantovaný defibrilátor). Během léčby je nutný přísný lékařský monitoring EKG a plazmatických hladin flekainid-acetátu.

Dospělí a dospívající (13-17 let)

Supraventrikulární arytmie: Doporučená úvodní dávka je 100 mg denně. Zvýšení dávky lze prodiskutovat po 4-5 dnech. Optimální dávka je 200 mg denně. V případě potřeby je možné dávkování zvýšit maximálně na 300 mg denně.

Ventrikulární arytmie: Doporučená úvodní dávka je 200 mg denně. Nejvyšší denní dávka je 400 mg a obvykle se používá u osob se statnou postavou nebo když je nutná rychlá úprava arytmie. Po 3-5 dnech se doporučuje dávkování postupně upravovat až na nejnižší dávku, která stačí ke kontrole arytmie. Při dlouhodobé léčbě je možné dávkování snížit.

Starší pacienti:

U starších pacientů má být maximální začáteční dávkování 100 mg denně, neboť u starších osob se může projevit snížená rychlost vylučování flekainidu z plazmy. To je třeba vzít v úvahu při úpravě dávkování. Denní dávka u starších pacientů nesmí překročit 300 mg.

Pediatrická populace:

Flekainid-acetát se nedoporučuje používat u dětí do 12 let vzhledem k chybějícím údajům o jeho bezpečnosti a účinnosti.

Plazmatické hladiny:

Vycházejí z PVC předčasných vertikulárních kontrakcí se jeví, že plazmatické hladiny 200-1000 ng/ml mohou být dostatečné pro dosažení maximálního terapeutického účinku. Plazmatické hladiny vyšší než 700-1000 ng/ml jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku nežádoucích účinků.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s významnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 20 ml/min/m²) má být maximální počáteční dávka 100 mg denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat v krocích po 50 mg. K dosažení ustálené plazmatické koncentrace je zapotřebí minimálně 4-5 dnů. U těchto pacientů se důrazně doporučuje časté vyšetřování plazmatických hladin.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Pacienty s poruchou funkce jater je třeba pečlivě monitorovat, přičemž dávka u nich nesmí překročit 100 mg denně.

Pacienti s kardiostimulátorem se musí léčit opatrně, přičemž dávka u nich nesmí překročit 200 mg denně.

Pacienty, kteří současně užívají cimetidin nebo amiodaron, je třeba pečlivě sledovat. U některých pacientů bude nutné snížit dávku, která nesmí překročit 200 mg denně. Pacienty je třeba sledovat po zahájení léčby i během udržovací léčby.

Během léčby se doporučuje pravidelně vyšetřovat plazmatické hladiny flekainid-acetátu a kontrolovat EKG (kontrolní EKG jednou měsíčně a dlouhodobé sledování EKG každé 3 měsíce). Po zahájení léčby a po zvyšování dávkování se EKG vyšetření musí dělat každé 2-4 dny.

Když se flekainid-acetát používá u pacientů s omezeným dávkováním, je třeba často provádět vyšetření EKG (jako doplnění k pravidelnému sledování plazmatické hladiny flekainid-acetátu). Dávka se má upravovat v 6-8-denních intervalech. U těchto pacientů má být provedeno vyšetření EKG během 2. a 3. týdne ke kontrole regulace individuálního dávkování.

Způsob podání

Amarhyton se má užívat s tekutinou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Flekainid je kontraindikován při srdečním selhání a u pacientů s anamnézou infarktu myokardu, kteří mají asymptomatické komorové extrasystoly nebo asymptomatickou neudržitelnou komorovou tachykardií.
- Pacienti s dlouhotrvající fibrilací síní, u kterých se nevyzkoušela konverze do sinusového rytmu.
- Pacienti se sníženou nebo narušenou funkcí komory, kardiogenním šokem, závažnou bradykardií (<50 / min), závažnou hypotenzí.
- Současná léčba s antiarytmiky z I. skupiny (blokátory sodíkového kanálu).
- Pacienti se značnou chemodynamickou poruchou srdečních chlopní.
- Pokud není dostupná nouzová kardiostimulace, flekainid se nesmí podávat pacientům s dysfunkcí sinusového uzlu, poruchami vedení síní, atrioventrikulární blokádou druhého nebo vyššího stupně, blokádou Tawarova raménka nebo distální blokádou.
- Flekainid se nesmí podávat pacientům s asymptomatickými nebo mírně symptomatickými ventrikulárními arytmiemi.
- Prokázáný Brugada syndrom.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Perorální léčba flekainidem se má provádět v nemocnici nebo pod dohledem specialisty u pacientů s:

- AV nodální zpětnou tachykardií; arytmiemi spojenými s Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým syndromem a podobnými stavy s přídatnými dráhami.
- paroxysmální fibrilací síní u pacientů se zhoršujícími se symptomy.

Zahájení léčby flekainid-acetátem a změny dávky se mají provádět pod přísným lékařským dohledem a monitorováním EKG a plazmatické hladiny. U některých pacientů, zejména u pacientů s potenciálně život ohrožujícími komorovými arytmiemi, může vzniknout potřeba hospitalizace.

Flekainid, tak jako jiná antiarytmika, může vyvolat proarytmogenní účinky, t.j. může vyvolat výskyt závažné arytmie, zvýšit frekvenci stávající arytmie nebo závažnost příznaků (viz bod 4.8).

Flekainid nemají užívat pacienti se strukturálním onemocněním srdce nebo abnormální funkcí levé komory (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby flekainidem je třeba upravit poruchy rovnováhy elektrolytů (např. hypo- a hyperkalémie) (viz bod 4.5 o některých lécích, které způsobují poruchy rovnováhy elektrolytů).

Hypokalémie či hyperkalémie mohou ovlivnit účinky antiarytmických léků třídy 1. U pacientů užívajících diuretika, kortikosteroidy nebo laxativa se může projevit hypokalémie.

Před zahájením podávání flekainidu je třeba upravit závažnou bradykardii nebo výraznou hypotenzi.

Jelikož eliminace flekainidu z plazmy může být značně pomalejší u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, flekainid-acetát se nesmí používat u těchto pacientů, pokud případná pozitiva léčby nepřevyšují možná rizika. Doporučuje se monitorování plazmatické hladiny.

Flekainid se musí opatrně používat u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 35 ml/min/1,73 m²), přičemž během léčby se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zejména účinky léčby.

Rychlost eliminace flekainidu z plazmy může být snížena u pacientů v pokročilém věku. Toto se má vzít v úvahu při stanovení velikosti dávky.

Flekainid se nedoporučuje používat u dětí do 12 let vzhledem k tomu, že nejsou dostatečné důkazy o jeho užívání v této věkové skupině.

O flekainidu je známo, že zvyšuje práh transvenózní srdeční stimulace, t.j. že snižuje citlivost transvenózní srdeční stimulace. Tento účinek je reverzibilní a bývá výraznější při akutní než při chronické kardiostimulaci. Z toho důvodu se flekainid musí používat velmi opatrně u všech pacientů s kardiostimulátorem nebo dočasnou stimulační elektrodou, přičemž se nesmí podávat pacientům s vysokým prahem nebo neprogramovatelným kardiostimulátorem, nebo u kterých není možné použít nouzovou kardiostimulaci.

Zdvojnásobení šířky nebo napětí impulsu obvykle stačí pro obnovení zachycení impulsu, ačkoli někdy může být obtížné dosáhnout komorové prahy nižší než 1V při původní implantaci a přítomnosti flekainidu.

Následný negativní inotropní účinek flekainidu může být značný u pacientů predisponovaných k srdečnímu selhání. Při defibrilaci některých pacientů se vyskytly problémy. Ve většině hlášených případů měli pacienti srdeční onemocnění spojené se zvětšením srdce, anamnézu infarktu myokardu, arteriosklerózu a srdeční selhání.

Flekainid se má používat se zvýšenou opatrností u pacientů s náhlým vznikem fibrilace síní po operaci srdce.

Ukázalo se, že flekainid zvyšuje riziko úmrtí pacientů po infarktu myokardu s asymptomatickou ventrikulární arytmií.

Byly hlášeny případy zrychlení komorové frekvence fibrilace síní v případě selhání léčby flekainidu.

Flekainid prodlužuje QT interval a rozšiřuje QRS komplex o 12-20 %. Účinek na JT interval není významný.

Brugada syndrom se může projevit v důsledku terapie flekainidem. V případě vzniku EKG problémů během léčby flekainidem to může být indikace existence Brugada syndromu. V takovém případě se má zvážit ukončení léčby.

Mléčné výrobky (mléko, kojenecké mléko a pravděpodobně i jogurt) mohou snižovat vstřebávání flekainidu u dětí a kojenců. Flekainid se nesmí používat u dětí mladších 12 let, avšak toxicita flekainidu byla hlášena během léčby flekainidem u dětí, které snížily příjem mléka a u kojenců, které přešly z kojeneckého mléka na výživu dextrózou.

Další upozornění a opatření viz bod 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiarytmika, přípravky skupiny I: Flekainid se nemá podávat současně s jinými antiarytmiky skupiny I (např. chinidin).

Antiarytmika, přípravky skupiny II: Možnost vzniku dodatečných kontraindikací při užívání antiarytmik skupiny II, t.j. beta-blokátorů a jiných srdečních depresantů v kombinaci s fleakinidem. Proto je třeba udělat dodatečné hodnocení.

Antiarytmika, přípravky skupiny III: Pokud se flekainid podává s *amiodaronem*, obvyklá dávka flekainidu se má snížit o 50 % a u pacientů je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Za těchto okolností se doporučuje monitorování plazmatické hladiny.

Antiarytmika, přípravky skupiny IV: Používání flekainidu spolu s blokátory vápníkových kanálů, např. *verapamilem*, je nutno zvážit velmi pečlivě.

V důsledku interakcí se mohou vyskytnout život ohrožující nebo i letální nežádoucí účinky, v důsledku zvýšení plazmatických koncentrací (viz bod 4.9). Flekainid se metabolizuje do značné míry cytochromem P450 CYP2D6 a současné užívání léčiv inhibujících (např. antidepresiva, neuroleptika, propranolol, ritonavir, některá antihistaminika), nebo indukujících (např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) tento izoenzym může zvýšit nebo snížit plazmatickou koncentraci flekainidu (viz níže).

Zvýšení plazmatických koncentrací může být způsobeno i poškozením ledvin z důvodu snížené clearance flekainidu (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby flekainidem je třeba upravit hypokalémii, ale také hyperkalémii nebo jiné poruchy rovnováhy elektrolytů. Hypokalémie může být způsobena současným užíváním *diuretik*, *kortikosteroidů* nebo *laxativ*.

Léčivé přípravky antihistaminika: Existuje zvýšené riziko vzniku ventrikulárních arytmii vyvolané užíváním *mizolastinu*, *astemizolu* a *terfenadinu* (nemají se užívat souběžně).

Antivirotika: Plazmatické koncentrace se zvyšují působením *ritonaviru*, *lopinaviru* a *indinaviru* (zvýšené riziko ventrikulárních arytmii) (nemají se užívat souběžně).

Antidepresiva: *Paroxetin*, *fluoxetin* a další antidepresiva zvyšují plazmatickou koncentraci flekainidu; existuje zvýšené riziko arytmii působením *tricyklických antidepresiv*.

Antiepileptika: Omezené údaje u pacientů užívajících známé induktory enzymů (*fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) naznačují pouze 30% snížení rychlosti eliminace flekainidu.

Antipsychotika: *Klozapin*, *haloperidol* a *risperidon* - zvýšené riziko arytmii.

Antimalarika: Chinin a halofantrin zvyšují plazmatické koncentrace flekainidu.

Antimykotika: Terbinafin může zvyšovat plazmatické koncentrace flekainidu v důsledku inhibice aktivity CYP2D6.

Diuretika: Účinek této skupiny přípravků v důsledku hypokalémie zvyšuje kardiotoxicitu.

H₂ antihistaminika (k léčbě žaludečních vředů): Antagonista H₂ - receptoru *cimetidin* inhibuje metabolismus flekainidu. U zdravých osob, které užívaly cimetidin (1 g denně) během 1 týdne se AUC flekainidu zvýšila o přibližně 30 % a poločas se zvýšil o přibližně 10 %.

Léky proti kouření: Současné podávání *bupropionu* (metabolizuje se systémem CYP2D6) s flekainidem je nutné zahájit s opatrností a na spodní hranici rozsahu dávek současně podávaného léku. Pokud se *bupropion* přidá k léčbě pacienta už užívajícího flekainid, je nutno zvážit snížení dávky původně užívaného léku.

Srdeční glykosidy: Flekainid může zvýšit hladiny *digoxinu* v plazmě přibližně o 15 %, což u pacientů s plazmatickými hladinami v terapeutickém rozmezí pravděpodobně nemá klinický význam.

U pacientů užívajících digitalisové léky se doporučuje vyšetřovat hladiny *digoxinu* nejmeně šest hodin po podání každé dávky *digoxinu*, před nebo po podání flekainidu.

Antikoagulanca: Léčba flekainidem je kompatibilní s užíváním perorálních antikoagulancií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné důkazy o bezpečnosti léku v těhotenství u člověka. U králíků plemene Novozélandský bílý způsobily vysoké dávky flekainid-acetátu určité abnormality plodu, ale tyto účinky nebyly pozorovány u králíků plemene Holandský páskovaný ani u potkanů (viz bod 5.3). Význam těchto zjištění pro člověka nebyl stanoven.

Údaje ukázaly, že flekainid-acetát prochází placentou k plodu pacientek užívajících flekainid během těhotenství. Flekainid-acetát smí být v těhotenství podáván pouze tehdy, pokud přínos léčby převaží nad riziky. Pokud je flekainid-acetát podáván během těhotenství, je třeba sledovat plazmatické hladiny flekainid-acetátu u matky po celou dobu těhotenství.

Kojení

Flekainid se vylučuje do lidského mateřského mléka. Plazmatické koncentrace zjištěné u kojených dětí jsou 5-10násobně nižší než terapeutické koncentrace léku (viz bod 5.2). Ačkoli riziko nežádoucích účinků pro kojené děti je velmi malé, flekainid se má užívat během kojení pouze pokud přínos léčby převaží nad riziky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Flekainid-acetát má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Schopnost řídit, obsluhovat stroje a práce bez bezpečnostního vybavení může být ovlivněna v důsledku nežádoucích účinků, jako jsou závratě a poruchy zraku, pokud se vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

Tak jako jiná antiarytmika, přípravek Amarhyton může vyvolat účinky indukující arytmii. Může přitom zhoršit existující arytmii nebo vyvolat vznik nové arytmie. Riziko proarytmogenních účinků je nejvyšší u pacientů se strukturálním onemocněním srdce a/nebo se značně sníženou funkcí levé komory.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky postihující kardiovaskulární systém patří atrioventrikulární blok II. a III. stupně, bradykardie, srdeční selhání, bolesti na hrudi, infarkt myokardu, hypotenze, sinus blok, tachykardie (předsíňová a komorová) a palpitace.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou závratě a poruchy zraku, které postihují přibližně 15 % pacientů užívajících flekainid-acetát. Tyto účinky jsou obvykle přechodného charakteru a ustoupí při nezměněném nebo sníženém dávkování léku. Následující seznam nežádoucích účinků vychází ze zkušenosti a údajů získaných v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány následovně:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: snížený počet červených krvinek, snížený počet bílých krvinek (leukocytů), snížený počet krevních destiček.

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: zvýšení hladiny antinukleárních protilátek se systémovou zánětlivou reakcí nebo bez ní.

Psychiatrické poruchy:

Vzácné: deprese, úzkost, insomnie, halucinace, zmatenost, amnézie.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závrať a točení hlavy, které jsou obvykle přechodného charakteru.

Časté: zvýšené pocení

Vzácné: parestézie, ataxie, hypestezie, hyperhidróza, synkopa, třes, zrudnutí, somnolence, bolest hlavy, periferní neuropatie, křeče, dyskineze.

Poruchy oka:

Velmi časté: poruchy zraku jako dvojité vidění a rozmazané vidění;

Velmi vzácné: rohovková depozita.

Poruchy ucha a labyrintu:

Vzácné: tinitus, vertigo.

Srdeční poruchy:

Časté: proarytmie (s největší pravděpodobností u pacientů se strukturálním onemocněním srdce).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Může dojít k prodloužení intervalů PR a QRS v závislosti na dávce (viz bod 4.4). Změněný kardiostimulační práh (viz bod 4.4). Atrioventrikulární blokáda druhého a třetího stupně, srdeční zástava, bradykardie, srdeční selhání/městnavé srdeční selhání, bolest na hrudi, hypotenze, infarkt myokardu, palpitace, sinusová zástava a tachykardie (AT nebo VT) nebo fibrilace komor. Odmaskování již existujícího Brugadova syndromu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: dyspnoe;

Vzácné: pneumonitida;

Není známo: plicní fibróza, intersticiální plicní onemocnění.

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: nauzea, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha, dysgeuzie, sucho v ústech, nechutenství, dyspepsie, nadýmání.

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: zvýšení hladiny jaterních enzymů se žloutenkou nebo bez ní;

Není známo: porucha funkce jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: alergická dermatitida včetně vyrážky, vypadávání vlasů;

Vzácné: závažná kopřivka;

Velmi vzácné: fotosenzitivní reakce.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Není známo: Artralgie a myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: astenie, únava, horečka, edém, pocit nepohody.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky:

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování flekainidem může způsobit život ohrožující následky. Zvýšená citlivost na lék a plazmatické koncentrace přesahující terapeutické dávky mohou vzniknout i v důsledku lékových interakcí (viz bod 4.5).

Předávkování může vést k hypotenzi, záchvatům, bradykardii, zpožděním vedení (sinoatriální blokáda nebo AV blok) a asystolii. Intervaly QRS a QT se prodlužují a mohou se vyskytnout

komorové arytmie. Flekainid-acetát může zpomalit nebo zvrátit fibrilaci síní při flutteru síní s rychlým vedením.

Není znám způsob, jak rychle odstranit flekainid-acetát ze systému. Forsírovaná diuréza s okyselením moči teoreticky podporuje vylučování léku. Intravenózní tuková emulze by mohla snížit účinnou volnou koncentraci flekainid-acetátu.

Žádné specifické antidotum není známo. Intravenózní 8,4% hydrogenuhličitan sodný snižuje aktivitu flekainid-acetátu během několika minut.

Léčba má být podpůrná a může zahrnovat odstranění nevstřebané léky z gastrointestinálního traktu. Další opatření mohou zahrnovat inotropní látky nebo stimulanty kardiovaskulárního systému jako je dopamin, dobutamin nebo izoproterenol a také mechanickou ventilaci a podporu cirkulace (např. balónková pumpa). Má se zvážit dočasné zavedení transvenózního kardiostimulátoru v případě blokády vedení. Za předpokladu, že plazmatický poločas je přibližně 20 hodin, může být nutné pokračovat v těchto podpůrných opatřeních delší dobu.

5. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: antiarytmika, třída IC, flekainid

ATC kód: C01BC04

Flekainid-acetát je antiarytmikum ze skupiny IC, které se používá k léčbě závažných, symptomatických život ohrožujících ventrikulárních arytmií a supraventrikulárních arytmií. Nemá se používat k potlačení asymptomatických komorových arytmií u pacientů s infarktem myokardu v anamnéze. Většina nežádoucích účinků se týká centrálního nervového systému.

Z elektrofyziologického hlediska je flekainid-acetát antiarytmikum typu lokálního anestetika (skupina IC). Je to amidový typ lokálního anestetika, který je strukturně blízký prokainamidu a enkainidu, protože tyto látky jsou také deriváty benzamidů.

Charakterizace flekainidu jako antiarytmika ze skupiny IC je založena na těchto třech vlastnostech: výrazné potlačení rychlého sodíkového kanálu v srdci, kinetika s pomalým nástupem a ukončením inhibice sodíkového kanálu (odráží pomalou vazbu a uvolnění ze sodíkového kanálu) a různý účinek léku na trvání akčního potenciálu ve svalových vláknech komor a v Purkyňových vláknech (neovlivňuje ho v komorových svalových vláknech a výrazně ho zkracuje v Purkyňových vláknech). Tato kombinace vlastností způsobuje výrazné zpomalení šíření srdečního vzruchu ve vláknech, jejichž depolarizace závisí na rychlých kanálech a vede k mírnému prodloužení efektivní refrakterní periody při jeho testování v izolovaných tkáních srdce. Uvedené elektrofyziologické vlastnosti flekainid-acetátu mohou vést k prodloužení intervalu PR a komplexu QRS v EKG.

Ve velmi vysokých koncentracích má flekainid mírný inhibiční účinek na pomalý kanál v myokardu, což je doprovázeno negativním inotropním účinkem. Flekainid významně neinteraguje s autonomním nervovým systémem. Zdá se, že lék nemá žádný měřitelný účinek na koronární, plicní ani jiné regionální oběhové systémy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost flekainid-acetátu ve formě tobolek s řízeným uvolňováním podávaných perorálně přesahuje 75 % podané dávky. Flekainid téměř nepodléhá metabolismu prvního průchodu

játry. Přibližně 2-3 hodiny po podání tobolky s řízeným uvolňováním se začnou plazmatické koncentrace flekainidu zvyšovat a nakonec dosáhnou maximální hodnoty mezi 21. a 25. hodinou.

Terapeutické plazmatické koncentrace flekainid-acetátu se pohybují v rozmezí od 200 do 1000 ng/ml.

Poté plazmatické hladiny vykazují plató až do období po 30. hodině. Zvýšení plazmatické koncentrace je úměrné zvýšení jednorázové dávky v rozmezí 50 mg a 300 mg. Tento vztah mezi dávkou a koncentrací přetrvává i v ustáleném stavu při dávkách 100 až 300 mg. Absorpce flekainidu z přípravku Amarhyton se nemění při současném příjmu potravy. Ustáleného stavu je dosaženo po pěti dnech léčby a je charakterizován minimálními výkyvy a vrcholy koncentrace. Ty dosahují pouze 50 % vrcholových plazmatických koncentrací, které se vyskytují po podání ve formě tablet.

Distribuce

Vazba flekainidu na plazmatické proteiny je přibližně 40 %. Flekainid prochází placentou a vylučuje se do mateřského mléka. Průměrný distribuční objem je 8,31 l/kg.

Biotransformace

Flekainid se výrazně metabolizuje (v závislosti na genetickém polymorfismu) na dva hlavní metabolity: m-O-dealkylovaný flekainid a m-O-dealkylovaný laktam flekainidu, přičemž oba mají určitou farmakologickou aktivitu. Flekainid-acetát je pravděpodobně metabolizován izoenzymem cytochromu P450 CYP2D6, který vykazuje genetický polymorfismus.

Eliminace

Flekainid se vylučuje především v moči, přibližně 30 % dávky se vyloučí v nezměněné formě a zbytek ve formě metabolitů. Přibližně 5 % dávky se vyloučí ve stolici.

Vylučování flekainidu se snižuje při selhání ledvin, onemocnění jater, srdečním selhání a v případě alkalické moči. Hemodialýzou se odstraní pouze 1 % nezměněného flekainidu.

Poločas eliminace flekainidu je přibližně 20 hodin.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Jediné předklinické údaje, důležité pro předepisujícího lékaře, které doplňují údaje již uvedené v jiných bodech SmPC, jsou následující zjištěné účinky na reprodukci. U jednoho plemene králíků způsobil flekainid-acetát teratogenitu a embryotoxicitu. Pro stanovení bezpečnostního rozpětí tohoto účinku nebyly k dispozici dostatečné údaje. Tyto účinky však nebyly pozorovány u jiného plemene králíků, potkanů ani myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pro všechny tobolky:

Povidon 25,

Mikrokrystalická celulóza,

Krospovidon typ A,

Koloidní bezvodý oxid křemičitý,

Magnesium-stearát

Potahová vrstva minitabliet:

Kopolymer kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu 1 : 2,

Makrogol 400,

Mastek

Tobolka (pouze pro 50 mg tobolky): želatina a oxid titaničitý (E171).

Tobolka (pouze pro 100 mg tobolky): želatina, oxid titaničitý (E171) a černý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC / PVDC / hliníkové blistry s 28, 30 a 60 tobočkami v kartonu.

Na trh nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Německo
Tel. +49 69 66554 162
Email: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Amarhyton 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 13/130/18-C

Amarhyton 100 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: 13/131/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 1. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 9. 2025