

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tambocor Tabletten

Wirkstoff: Flecainidacetat

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiarrhythmikum der Klasse Ic (nach Vaughan Williams)

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Tablette Tambocor enthält

100 mg Flecainidacetat

3.3 Sonstige Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, hydriertes Pflanzenöl.

4. Anwendungsgebiete

Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie z.B. AV-junktionale Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien bei WPW-Syndrom oder paroxysmales Vorhofflimmern.

Schwerwiegend symptomatische ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohend sind.

5. Gegenanzeigen

Flecainid darf nicht angewendet werden:

- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt oder bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %), außer bei Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen,
- bei ausgeprägter Herzmuskelschwäche (dekompensierte Herzinsuffizienz),
- bei kardiogenem Schock (außer durch eine Störung der Herzschlagfolge bedingt),
- bei starker Verlangsamung der Herzschlagfolge (schwere Bradykardie),
- bei Blockierung der Erregungsleitung im Vorhof (SA-Blockierung),
- bei höhergradiger Störung der Erregungsleitung im Herzen (atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Ausbreitungsstörung), falls kein Herzschrittmacher implantiert ist,
- bei krankem Sinusknoten (Sinusknotensyndrom oder Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), falls kein Herzschrittmacher implantiert ist,
- bei Störung des Elektrolythaushaltes (z.B. Kaliumstoffwechselstörung),
- bei stark erniedrigtem Blutdruck (ausgeprägte Hypotonie).

Besondere Hinweise:

Bei ausgeprägter Störung der Herzleistung (Herzinsuffizienz NYHA III-IV bzw. LVEF kleiner 35 %) darf eine Behandlung lebensbedrohender ventrikulärer Herzrhythmusstörungen mit Flecainid nur dann erfolgen, wenn durch zusätzliche Anwendung von Medikamenten, die die Herzleistung steigern, ein Ausgleich (medikamentöse Kompensation) durchgeführt worden ist.

Störungen des Elektrolythaushaltes sind vor Flecainid-Anwendung auszugleichen.

Da nach Schrittmacherimplantation erst nach ca. 4-6 Wochen mit einer Stabilität der endokardialen Reizschwelle zu rechnen sein kann, sollte in diesem Zeitraum Flecainid möglichst gar nicht - und wenn, nur unter intensiv-medizinischen Bedingungen (gilt auch für programmierbare Schrittmacher) - gegeben werden.

Ist die Leistung der Leber manifest eingeschränkt (Leberinsuffizienz) oder die Leistung der Niere eingeschränkt (Niereninsuffizienz, Kreatinin-Clearance kleiner 50 ml/min/1,73 qm bzw. Serum-Kreatinin größer 1,5 mg/dl), sollte die Flecainid-Dosierung der Funktionseinschränkung von Leber oder Niere (reduzierte Stoffwechsel- oder Exkretionsleistung) angepasst werden (siehe Abschnitt „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

Wenn in Fällen von schweren Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen eine antiarrhythmische Behandlung mit Flecainid erforderlich ist, oder aber wenn Patienten gleichzeitig mit Flecainid und Amiodaron bzw. Flecainid und Cimetidin behandelt werden, sollten die Einstellung der Therapie sowie die Dosisveränderung und die Langzeittherapie durch wiederholte EKG-Kontrollen und gleichzeitige Kontrolle des Flecainid-Plasmaspiegels (siehe Abschnitt „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“) erfolgen.

Flecainid sollte nicht mit Disopyramid kombiniert werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Während der Schwangerschaft sollte Flecainid nur auf ausdrückliche Anweisung des Arztes angewendet werden, da Flecainid über die Placenta in den fetalen Kreislauf übertritt.

Während der Stillzeit soll Flecainid nicht angewendet oder gegebenenfalls abgestillt werden, da der Wirkstoff in geringer Menge in die Muttermilch übergeht.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

6. Nebenwirkungen

Nach Einnahme von Flecainid können Schwindel (Gleichgewichtsstörungen), Kopfdruck oder Kopfschmerzen, visuelle Störungen (z.B. Doppeltsehen, Schleiersehen, Sehunschärfe), Kurzatmigkeit, Übelkeit, Verdauungsstörungen auftreten. Selten sind erhöhte Nervosität, Müdigkeit, Hautrötung (Flush), vermehrtes Schwitzen. Diese Erscheinungen verschwinden bei Fortsetzung der Therapie meist nach wenigen Tagen oder können in der Regel durch Dosisreduktion beseitigt werden.

Sehr selten wurden unter Flecainid-Anwendung beobachtet: allgemeines Unwohlsein, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen; vorübergehende Libido-/Potenzstörungen; zentral- und peripherenervöse Nebenwirkungen wie Angst- und Verwirrheitszustände, Muskelzucken, Hautmissempfindungen wie z.B. Kribbeln, Prickeln, Taubsein (Parästhesien). Auch diese Nebenwirkungen verschwinden bei Fortführung der Therapie meist nach wenigen Tagen oder können in der Regel durch Dosisreduktion beseitigt werden.

Sehr selten wurde unter Flecainid-Therapie auch eine Erhöhung der Leberenzymwerte mit und ohne Gelbsucht (erkennbar am Gelbwerden der Augen und der Haut) beobachtet. Die Leberlaborwerte (Enzymwerte) waren nach Absetzen von Flecainid oder unter Therapiefortführung mit Verminderung der Dosis stets rückläufig.

Sehr selten wurden auch Fieber, Gelenkschmerzen (Arthralgien), Muskelschmerzen (Myalgien) und z.B. juckende, quaddelförmige Hauterscheinungen (urtikarielle Hautreaktionen) beobachtet.

Nur extrem selten wurden weltweit Beobachtungen von Blutbildveränderungen (Leukozytopenien und Thrombozytopenien) sowie von entzündlichen Lungenveränderungen (interstitielle Pneumonitis) berichtet.

Eine vorher unauffällige Einschränkung der Herzleistung (latente Herzinsuffizienz, z.B. NYHA I) kann sich unter Flecainid verschlechtern (klinische Manifestation). In einem solchen Fall genügt häufig eine Verminderung der Dosis (Dosisreduktion) oder die zusätzliche Anwendung von Medikamenten, die die Herzleistung steigern (medikamentöse Kompensation).

Bei Anwendung vor allem hoher Dosierungen von Flecainid besteht die Möglichkeit einer Zunahme der Herzrhythmusstörungen oder der Herzschlagfolge (proarrhythmische/paradoxe Effekte), z.B. Verstärkung ventrikulärer Extrasystolen, Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades ventrikulärer Tachykardien, Kammerflimmern.

Im EKG kann die Überleitungszeit zwischen Herzvorhöfen und Herzkammern (PQ-Zeit) und die Herzkammererregungszeit (QRS-Zeit) verlängert sein. Auch für andere Teile des Herzens kann die Zeitdauer der Erregung zunehmen (Schenkel- und AV-Blockierungen). Die Herzschlagfolge kann sich verlangsamen (Bradykardie).

Andere EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen, meist ohne Verlängerung des JT-Intervalls) sind sehr selten beobachtet worden.

Hinweis:

Die Gabe von Flecainid kann zur Auslösung von Herzrhythmusstörungen führen (proarrhythmische Wirkungen).

Proarrhythmische Wirkungen, in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, können zu starker Beeinträchtigung der Herztätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Bei Auftreten visueller oder zentral-nervöser Nebenwirkungen (z.B. Doppeltsehen und Müdigkeit) oder Schwindel kann das Reaktionsvermögen so weit beeinträchtigt werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen herabgesetzt wird.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und

- Digoxin kann der Digoxin-Spiegel um etwa 15-25 % ansteigen, so dass die Digoxin-Wirkung klinisch durch wiederholte EKG-Untersuchungen oder gegebenenfalls durch Digoxin-Plasmaspiegeluntersuchungen kontrolliert werden sollte,
- Cimetidin können die Flecainid-Plasmaspiegel auf das Doppelte ansteigen, insbesondere dann, wenn die Nierenleistung eingeschränkt ist (renale Insuffizienz), so dass eine Flecainid-Dosisverminderung um bis zu 50 % erfolgen sollte (siehe Abschnitt „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“),
- Amiodaron kann der Flecainid-Plasmaspiegel auf das Doppelte ansteigen, so dass bei gleichzeitiger Anwendung von Flecainid und Amiodaron eine Flecainid-Dosisverminderung um bis zu 50 % erfolgen sollte (siehe Abschnitt „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“),
- Propranolol können die Plasmaspiegel von Flecainid um bis zu 20 %, die von Propranolol um bis zu 30 % ansteigen, so dass eine Dosisanpassung beider Substanzen erforderlich sein könnte,
- Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ und von Beta-Rezeptorenblockern muss mit einer Absenkung der Herzleistung gerechnet werden (additive negativ-inotrope Effekte), was durch eine Dosisverminderung der angewandten Medikamente berücksichtigt werden muss,
- Substanzen, die die Verstoffwechselung von Arzneimitteln beeinflussen können (Arzneimittelmetabolismus), wie Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin, kann die Ausscheidung (Elimination) von Flecainid um bis zu 30 % ansteigen,
- Aktivkohle (z.B. Kohle-Kompresen) sollte dies nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen, da in diesen Fällen die Aufnahme von Flecainid aus dem Darm in die Blutbahn (Resorption) und damit die Wirksamkeit von Flecainid beeinflusst werden könnte.

8. Warnhinweise

Siehe Abschnitt „5. Gegenanzeigen“ zur

- Behandlung von Patienten mit ausgeprägter Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz
- Komedikation mit Amiodaron oder Cimetidin
- Schrittmacher-Implantation.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Hinweise zur Behandlung mit Tambocor Tabletten:

Eine Einstellung von Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf Tambocor Tabletten sollte unter stationären Bedingungen erfolgen.

Die Einstellung auf das Antiarrhythmikum bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen.

Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z.B. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit-EKG und gegebenenfalls Belastungs-EKG).

Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z.B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

Bei Patienten ohne Dosierungseinschränkung (s.u.) sind wegen der substanzeigenen Verstoffwechselung und Ausscheidung (Pharmakokinetik) volle Wirkeffekte nach ca. 4 Tagen zu erwarten (Steady-State-Verhältnisse).

Bei Patienten mit Dosierungseinschränkungen (s.u.) kann die Dauer bis zum Erreichen von Steady-State-Verhältnissen jedoch bis zu 2-3 Wochen betragen.

Grundsätzlich sollte die Flecainid-Behandlung unter wiederholten EKG-Kontrollen erfolgen.

Während der Behandlung mit Tambocor Tabletten, insbesondere zur Dosisfindung bei Therapiebeginn und bei jeder Dosiserhöhung, sollten außerdem Flecainid-Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt werden (s.u.).

Tambocor Tabletten-Dosierungen:

Flecainid sollte in der Regel „einschleichend“ dosiert werden; sogenannte „Loading-Dosierungen“ (schnelle Aufsättigungen) sind nicht zu empfehlen.

a) Patienten ohne Dosierungseinschränkung:

Die Flecainid-Normaldosierung beträgt bei Patienten um 70 kg Körpergewicht je 100 mg Flecainid (entsprechend 1 Tablette Tambocor) morgens und abends, insgesamt 200 mg Flecainid (entsprechend 2 Tabletten Tambocor).

Bei Bedarf kann diese Dosierung unter wiederholten EKG-Kontrollen schrittweise auf maximal je 200 mg Flecainid (entsprechen 2 Tabletten Tambocor), in Ausnahmefällen je 250 mg Flecainid (entsprechend 2 ½ Tabletten Tambocor), morgens und abends gesteigert werden.

Die Erhöhung der Dosierung sollte nicht mehr als 2mal 50 mg Flecainid (entsprechend 2mal ½ Tablette Tambocor) betragen.

Dosierungserhöhungen sollten in der Regel jeweils frühestens nach 4-6 Tagen erfolgen. Bei Patienten mit von 70 kg deutlich abweichendem Körpergewicht sollte die Dosierung dem Körpergewicht angepasst werden.

Der therapeutische Dosierungsbereich für Flecainid liegt zwischen 1,5 und 6 mg/kg Körpergewicht/Tag (in Ausnahmefällen bis zu 7 mg/kg Körpergewicht/Tag).

b) Patienten mit Dosierungseinschränkungen:

Die nachstehenden Dosierungsangaben beziehen sich ebenfalls auf ein Körpergewicht um 70 kg.

Bei alten Patienten sollte die Anfangsdosierung 2mal 50 mg Flecainid (entsprechend 2mal ½ Tablette Tambocor) pro Tag betragen und bei Bedarf in Abständen von 4-6 Tagen um nicht mehr als 2mal 50 mg Flecainid (entsprechend 2mal ½ Tablette Tambocor) pro Tag auf maximal 2mal 150 mg Flecainid (entsprechend 2mal 1 ½ Tabletten Tambocor) pro Tag gesteigert werden.

Bei Patienten mit ausgeprägter Einschränkung der Herzleistung (Herzinsuffizienz NYHA III-IV bzw. LVEF kleiner 35 %), Einschränkung der Nierenleistung (Kreatinin-Clearance kleiner 50 ml/min/1,73 qm bzw. Serum-Kreatinin größer 1,5 mg/dl) oder Einschränkung der Leberleistung (klinisch manifest) sollte die Flecainid-Dosierung unter wiederholten EKG-Kontrollen und Flecainid-Plasmaspiegelbestimmungen (s.u.) den besonderen Verhältnissen angepasst werden: zu Therapiebeginn sollte die Dosierung im Allgemeinen nicht mehr als 2mal 50 mg Flecainid (entsprechend 2mal ½ Tablette Tambocor) pro Tag betragen und bei Bedarf um nicht mehr als 50 mg Flecainid (entsprechend ½ Tablette Tambocor) pro Tag auf maximal 2mal 150 mg Flecainid (entsprechend 2mal 1 ½ Tabletten Tambocor) pro Tag gesteigert werden.

Wegen der Veränderung der Verstoffwechselung und Ausscheidung sollten Dosierungserhöhungen von Tambocor Tabletten jeweils frühestens nach 6-8 Tagen erfolgen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Flecainid und Amiodaron oder Cimetidin sollte die Flecainid-Dosierung im Regelfall nicht mehr als 2mal 100 mg Flecainid (entsprechend 2mal 1 Tablette Tambocor) pro Tag betragen.

Werden Patienten mit Herzschrittmachern gleichzeitig mit Flecainid behandelt, sollte wegen einer möglichen Veränderung der Reizbildung in diesen Fällen (Erhöhung der endokardialen Reizschwelle) Flecainid in der Regel mit nicht mehr als 2mal 100 mg (entsprechend 2mal 1 Tablette Tambocor) pro Tag angewendet werden.

EKG-Kontrollen:

Die Dosierung von Flecainid sollte bei allen Patienten durch wiederholte EKG- und Langzeit-EKG-Kontrollen ermittelt werden. Dies gilt bei Therapiebeginn, bei Dosierungsveränderungen und bei Überprüfung der Langzeittherapie mit Tambocor Tabletten.

Bei Therapiebeginn und insbesondere bei Dosierungserhöhungen sind anfangs EKG-Kontrollen im Abstand von 2-4 Tagen zu empfehlen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leistung von Herz, Leber oder Niere (Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz) sollte wegen der möglicherweise verminderten Verstoffwechselung oder Ausscheidung von Flecainid darüber hinaus durch wiederholte EKG-Kontrollen in der 2. oder 3. Therapiewoche die individuelle Dosierung überprüft werden (Verlängerung der PQ- und QRS-Intervalle).

Bei Auswertung der EKG-Untersuchungen ist insbesondere auf eine unter Flecainid möglicherweise auftretende Verbreiterung des QRS-Komplexes zu achten: Ist der QRS-Komplex um mehr als 25 % gegenüber dem Ausgangsbefund verbreitert, sollte die Dosierung verringert oder Flecainid gegebenenfalls bis zur Normalisierung des EKG ausgesetzt werden.

Wiederholte EKG-Kontrollen sollten auch zur Dosierungsüberprüfung bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Flecainid und Amiodaron oder Cimetidin eingesetzt werden.

Plasmaspiegelbestimmungen:

Während der Behandlung mit Flecainid sollten gleichzeitig mit den EKG-Kontrollen zur Therapieüberwachung bei der Dosierungsfindung und insbesondere bei Dosierungserhöhungen Flecainid-Plasmaspiegelbestimmungen als ergänzende Therapiekontrolle durchgeführt werden.

Mit verhältnismäßig geringen Dosen werden therapeutisch wirksame Plasmaspiegel in der Regel bereits erreicht bei ausgeprägter Einschränkung der Herzleistung (NYHA III-IV bzw. LVEF kleiner 35 %), oder wenn die Nierenleistung herabgesetzt ist (Kreatinin-Clearance kleiner 50 ml/min/1,73 qm bzw. Serum-Kreatinin größer 1,5 mg/dl), oder wenn eine ausgeprägte Leberschädigung vorliegt, oder wenn die Patienten gleichzeitig mit Amiodaron und/oder Cimetidin behandelt werden. Bei der sonst üblichen Dosierung könnten in diesen Fällen zu hohe Plasmaspiegel resultieren.

Der therapeutische Flecainid-Plasmaspiegelsbereich liegt unter Steady-State-Bedingungen (s.o.) zwischen 200 und 1000 ng/ml (wenn das Blut unmittelbar vor der Tabletteneinnahme abgenommen wird; sog. Nüchternwert). Wünschenswert sind Einstellungen zwischen 400 und 800 ng/ml im Steady-State.

Beträgt bei Patienten mit Einschränkungen der Ausscheidungskapazität für Flecainid (siehe unter „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“, Abschnitt b) der Plasmaspiegelwert am Morgen des dritten Behandlungstages mehr als 400 ng/ml, ist die Dosis zu reduzieren.

Flecainid-Plasmaspiegelbestimmungen sind möglich mit der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC).

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind zu oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken. Die Dauer der Flecainid-Anwendung ist unbegrenzt und richtet sich nach dem klinischen Bild des Patienten.

Hinweis:

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**a) Symptome einer Überdosierung**

Die Symptome einer Flecainid-Intoxikation verlaufen in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und dem Funktionszustand des Myokards.

Bei Überdosierungen können kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen auftreten, die unter Abschnitt „6. Nebenwirkungen“ aufgeführt sind. In Fällen schwerer Intoxikation, akzidentell oder suizidal, können darüber hinaus Asystolie, Atemstillstand und eine akute Erhöhung der endokardialen Reizschwelle auftreten.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Für die Behandlung einer Flecainid-Überdosierung ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Behandlung sollte folgende Maßnahmen einschließen:

- Absetzen von Flecainid bzw. Dosisreduktion,
- Magenspülung und Entfernung nicht resorbierter Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt; die gleichzeitige Instillation großer Mengen Aktivkohle kann im Darmlumen verbliebenes Flecainidacetat binden und eine weitere Resorption deutlich reduzieren,
- Symptomatische intensivmedizinische Maßnahmen.

Hämodialyse und Hämo-perfusion stellen keine wirksamen Mittel zur Elimination von Flecainid dar (zur pH-Wert-abhängigen Elimination von Flecainid siehe Abschnitt „13.3 Pharmakokinetik“).

Maßnahmen bei SA-Block und AV-Block II. oder III. Grades

- Parasympatholyse durch Atropin bzw. Ipratropiumbromid. Sympathotonisierung durch Orciprenalin; gegebenenfalls Schrittmachertherapie.

Maßnahmen bei intraventrikulärer Blockbildung (Schenkelblockbildung)

- Dosisreduktion bzw. Absetzen von Flecainid, gegebenenfalls Schrittmachertherapie. Bei ausbleibendem Erfolg der Elektrostimulation durch Schrittmacher kann versucht werden, durch hohe Dosen von Orciprenalin die Ansprechbarkeit des Myokards zu verbessern.

Maßnahmen bei akuter kardialer Dekompensation, u.U. mit Blutdruckabfall

- Absetzen von Flecainid, schnelle i.v.-Aufsättigung mit Herzglykosiden; bei bestehendem Lungenödem intravenöse Anwendung von Furosemid, Preload-Senkung durch hochdosierte Nitrat-Anwendung, falls erforderlich, Katecholamine (z.B. Adrenalin und/oder Dopamin und Dobutamin). Zirkulationsunterstützung durch intraaortale Ballon-Pumpe kann versucht werden.

Spezifische Maßnahmen bei schweren Intoxikationen

- Bei schwerer Hypotonie und Bradykardie (bei in der Regel bewusstlosen Patienten):

Atropin 0,5-1 mg i.v., Adrenalin 0,5-1,0 mg i.v., evtl. Adrenalin-Dauertropf. Die Tropfgeschwindigkeit richtet sich nach der klinischen Wirkung; ggf. Parasympatholyse mit Atropin/Ipratropiumbromid; ggf. antibradykarde Schrittmacher-Stimulation.

- Bei zerebralen Krampfanfällen:

z.B. Diazepam i.v., Sicherung der Atemwege, notfalls Intubation und kontrollierte Beatmung unter Relaxation (z.B. Pancuronium 2-6 mg).

- Bei Kreislaufstillstand durch Asystolie oder Kammerflimmern:

Basismaßnahmen der kardio-pulmonalen Reanimation (ABC-Regel):

- Atemwege frei machen bzw. Intubation.
- Beatmen, wenn möglich mit erhöhter Sauerstoffzufuhr.
- Circulation, d.h. externe Herzmassage (notfalls über mehrere Stunden!).

Adrenalin 0,5-1 mg i.v., bzw. mit 10 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt über Tubus intratracheal, sofern kein zentralvenöser herznaher Zugang liegt. Je nach klinischer Wirkung kann eine mehrfache Wiederholung der Adrenalin-Anwendung erfolgen.

- Bei Kammerflimmern:

Defibrillation. Bei Refraktärität 5-15 mval Kaliumchlorid i.v. und anschließende erneute Defibrillation.

- Ist die Konversion einer malignen ventrikulären Tachykardie durch übliche Maßnahmen (s.o.) nicht durchführbar, ist auch der Versuch einer antitachykarden Schrittmacher-Stimulation gerechtfertigt (z.B. Overdrive-Suppression).
- Ausgleich der metabolischen Azidose mit Natriumbicarbonat 8,4 %ig, initial 1 ml/kg KG i.v., Wiederholung nach 15 Minuten.

- Versuch der Funktionsverbesserung von Herz und Niere durch Infusionen mit Zusatz von Katecholaminen (z.B. Adrenalin und/oder Dopamin/Dobutamin).
- Allgemein gilt für Klasse I-Antiarrhythmika, dass toxisch bedingte Störungen der Erregungsleitung durch intravenöse Zufuhr von konzentrierter Natriumionen-Lösung (ca. 100 mval Natriumchloridlösung i.v.) antagonistisch zu beeinflussen sind. Ein Serum-Natrium-Spiegel von 145-150 mval/l sollte nicht überschritten werden.
- Durch die Anwendung von 25-100 mg Dexamethason bzw. Betamethason i.v. und/oder Mannit- oder Sorbitlösung 40 %ig, 1 ml/kg KG i.v. kann eine Hirnödemprophylaxe bzw. -therapie versucht werden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Flecainid wirkt durch frequenzabhängige Blockierung des schnellen Natrium-Einstroms an der Herzellmembran. Gleichzeitig kommt es zur Verlängerung der effektiven Refraktärperiode und zur Unterdrückung von ektopten Schrittmacherzentren. Aufgrund dieser besonderen elektrophysiologischen Eigenschaften wird Flecainid in die Antiarrhythmika-Klasse Ic (nach Vaughan Williams) eingeordnet.

Darüber hinaus besitzt Flecainid eine gering ausgeprägte Wirkungskomponente von Klasse III-Antiarrhythmika (nach Vaughan Williams).

Flecainid verlangsamt die anterograde und insbesondere die retrograde Erregungsleitung. Diese Wirkeigenschaften stehen bei der Terminierung von Reentry-Tachykardien im Vordergrund.

Flecainid verlangsamt die supra- und insbesondere die intraventrikuläre Erregungsleitung. Es hat keinen Einfluss auf die Erregungsbildungsfunktion eines gesunden Sinusknotens.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Flecainid wurde an Mäusen, Ratten und Hunden untersucht. Folgende LD₅₀-Werte (halb-maximal letale Dosen) von Flecainid ergaben sich bei einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen:

Tierart LD ₅₀ (mg/kg)	per os	i.v.	i.p.
Maus	190	24	79
Ratte weibl.	567	23	
Ratte männl.	498	20	

Bei den Versuchen zur akuten Toxizität kam es zu Ataxie, Dyspnoe, Konvulsionen und präfinal zur Atemdepression. Beim Hund betrug die letale Dosis nach oraler Applikation 200 mg/kg, nach i.v. Injektion 20 mg/kg.

b) Chronische Toxizität

Beim Hund verursachte Flecainid ab 5 mg/kg/die EKG-Veränderungen (Verlängerung des PQ-Intervalls, starke Zunahme des QRS-Komplexes, des QT-Intervalls, Zunahme der Amplitude der T-Welle, Veränderung der Schlagfrequenz, Verringerung der Kontraktionskraft, Überleitungsstörungen). Flecainid rief Erhöhungen von GPT im Blut (bei der Ratte ab 80 mg/kg/die, beim Hund ab 5 mg/kg/die) und Veränderungen des Gewichts von Herz und Leber hervor, ohne dass histologische Veränderungen in Herz und Leber beobachtet werden konnten.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Die mit Flecainid durchgeführten Mutagenitätstests (Ames-Test, Mouse-Lymphoma-Assay, Chromosomenmutationen im Knochenmark von Ratten) lieferten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Anhand von Kanzerogenitätsstudien (orale Applikation von Flecainid in Dosierungen bis zu 60 mg/kg/die bei Mäusen über 18 Monate, bei Ratten über 24 Monate) ergaben sich keine Hinweise für ein tumorerzeugendes Potenzial von Flecainid.

d) Reproduktionstoxizität

Bei Untersuchungen an trächtigen Ratten und Mäusen haben sich keine Hinweise auf ein Fehlbildungsrisiko ergeben. Bei Kaninchen traten bei hohen Dosen vermehrt Extremitätenanomalien (Klumpfuß) auf. Tragzeitverlängerungen wurden bei Ratten bei einer Tagesdosis von 50 mg/kg beobachtet. Auswirkungen auf die Fertilität ergaben sich nicht.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

13.3 Pharmakokinetik

Verteilungsvolumen: 8,7 l/kg KG

pKa-Wert: 9,3

Flecainid wird rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Im Allgemeinen werden Steady-State-Bedingungen nach ca. 4 Tagen (entspricht ca. 5 Halbwertszeiten) erreicht. Bei Patienten mit Dosierungseinschränkungen (siehe Abschnitt „10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“) können wegen der damit einhergehenden Veränderung der Verstoffwechselung und Ausscheidung von Flecainid 6-8 Tage, in extremen Ausnahmefällen bis zu 20 Tagen bis zum Erreichen von Steady-State-Verhältnissen vergehen.

Maximale Flecainid-Plasmaspiegel (Peak-Werte) stellen sich etwa 3 Stunden (2-6 Stunden) nach oraler Applikation ein.

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei herzkranken Patienten beträgt etwa 20 Stunden. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die erfolgreich mit Flecainid behandelt wurden, zeigten Nüchtern-Plasmaspiegel (Trough-level) von 200-1000 ng/ml, abhängig von der gewählten Dosierung. Nach Erreichen von Steady-State-Bedingungen (nach ca. 4 Tagen) erhöht jede der verabreichten Einzeldosen den Flecainid-Plasmaspiegel-Peak-Wert um etwa 35-40 % gegenüber den Nüchternwerten; in einem 12-stündigen applikationsfreien Intervall reduzieren sich die Flecainid-Plasmaspiegel-Peak-Werte um etwa 25-30 %.

Flecainid unterliegt keiner nennenswerten „First-Pass“-Metabolisierung in der Leber, jedoch einer deutlichen Sekundär-Metabolisierung. Die bisher nachgewiesenen Metaboliten zeigen keine oder nur geringe antiarrhythmische Wirksamkeit und rufen nach bisherigen Erkenntnissen keine Nebenwirkungen hervor. Flecainid und die bisher bekanntgewordenen Metaboliten (einschließlich konjugierter Verbindungen) werden nahezu vollständig über die Niere ausgeschieden; in den Fäzes werden lediglich 5 % Flecainid einschließlich der Metaboliten aufgefunden.

Untersuchungen haben ergeben, dass die Flecainid-Elimination abhängig vom pH-Wert des Urins ist. Bei einem Urin-pH-Wert von 4,4-5,4 werden ca. 45 % einer einmaligen Flecainid-Gabe innerhalb von 32 Stunden unverändert renal eliminiert; bei einem Urin-pH-Wert von 7,4-8,3 beträgt die Eliminationsquote von nicht metabolisiertem Flecainid 7,4 %.

Zur Interaktion mit anderen Substanzen siehe Abschnitt „7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“.

Die Plasma-Eiweißbindung von Flecainid beträgt 32-47 % und ist unabhängig von der eingesetzten Dosis bzw. dem Flecainid-Plasmaspiegel. Der Plasmaspiegel an freiem Flecainid weist eine enge Korrelation zur verabreichten Dosis auf.

13.4 Bioverfügbarkeit

Bioverfügbarkeitsuntersuchungen mit Tambocor Tabletten/Tambocor mite-Tabletten im Vergleich zur Tambocor-Injektionslösung haben eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit für die orale Darreichungsform ergeben. Nach parenteraler Anwendung ist daher eine orale Folgetherapie ohne erneute Dosisfindung möglich.

Eine im Jahre 1984 durchgeführte Vergleichsstudie zur Bioverfügbarkeit von Flecainid Tabletten und einer Flecainid Lösung an 19 Probanden ergab folgende Ergebnisse:

	<u>Flecainid Tablette</u> (entsprechend 200 mg Flecainidacetat)	<u>Flecainid Lösung</u> (entsprechend 200 mg Flecainidacetat)
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	234 ng/ml ± 75 ng/ml	268 ng/ml ± 74 ng/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	3,5 h ± 1,3 h	2,3 h ± 0,9 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	4622 ng·h/ml ± 1750 ng·h/ml	4770 ng·h/ml ± 1893 ng·h/ml

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Flecainid Tabletten im Vergleich zu einer Flecainid Lösung in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

40 Tabletten

50 Tabletten

EURIM
PHARM

Tambocor Tabletten

60 Tabletten

100 Tabletten

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

September 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/765-239