

## Flecainid

### Synonym:

N-(2-Piperidylmethyl)-2,5-bis-(2,2,2-trifluorethoxy)-benzamidacetat

### Handelspräparate:

*3M Medica:*

Tambocor

### Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

### Beschaffenheit:

Weißes, kristallines Pulver mit sehr geringem, charakteristisch essigsaurem Geruch und leicht bitterem Geschmack;

leicht löslich in verdünnter Essigsäure, Methanol und Ethanol 95%;

ferner in Wasser, bildet aber mit Chloriden Niederschläge;

Molekulargewicht 474,19, Schmelzbereich 148-151 °C.

### Wirkungscharakter:

1982 eingeführtes Antiarrhythmikum der Klasse I (Chinidintyp). Es verlängert das Aktionspotential durch Blockierung der „schnellen Natrium-Kanäle“;

die Refraktärzeit und Fortleitungszeit der elektrischen Erregung werden verlängert und ektopische Schrittmacherzentren unterdrückt.

Im EKG wird vor allem die QT-Zeit verlängert, im wesentlichen durch Verbreiterung des QRS-Komplexes.

Interferenzen: möglicherweise Wirkungsverstärkung von negativ chronotropen und negativ inotropen Substanzen.

### Stoffwechselverhalten:

#### *Aufnahme:*

rasche und nahezu vollständige Resorption, maximale Plasmaspiegel von 200-800 ng/ml werden nach 2-4 Stunden erreicht; die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 95%, die Plasmaproteinbindung ca. 50%.

#### *Metabolismus:*

weitgehender Abbau zu 3 nur wenig aktiven Metaboliten, u.a. zu meta-O-dealkyliertem F. (20%).

#### *Ausscheidung:*

Überwiegend renal mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 13 Stunden bei einer Einzeldosis und ca. 20 Stunden bei mehrfacher Dosierung. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (unter 35 ml/min Kreatinin-clearance) erfolgt die Elimination langsamer.

Durch Dialyse kann nur ca. 1 % unverändertes F. entfernt werden.

### Indikation:

Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien, einschließlich WPW-Syndrome und AV-Reentry-Tachykardien.

### Kontraindikationen:

SA- und höhergradiger AV-Block, kardiogener, nicht arrhythmiebedingter Schock; dekompensierte Herzinsuffizienz, Sinusknotensyndrom; Schwangerschaft und Stillzeit; Dosisreduktion bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.

## Medikamente

### Toxizität:

#### Akute Toxizität:

LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)	per os	iv	ip
Maus	190	24	79
Ratte	567	20-23	
Hund	200	20	

Nach Verminderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks trat der Tod dabei durch Atemstillstand ein. Wie bei Lidocain und Chinidin kam es im EKG zu einer Zunahme der Amplitude der T-Welle und einer Verminderung des QRS-Komplexes.

#### Chronische Toxizität:

Bei einer Dosis von bis zu 60 mg/kg/d über bis zu 2 Jahre kam es zu keinen toxischen Symptomen oder nachweisbaren Organschäden.

#### Nebenwirkungen:

Schwindel (Gleichgewichtsstörungen), Kopfdruck, Kopfschmerzen, Übelkeit, visuelle Störungen (Doppeltsehen). Selten erhöhte Nervosität, Müdigkeit, Flush, vermehrtes Schwitzen, sehr selten Mundtrockenheit, Fieber, Arthralgien, Myalgien, Angst- und Verwirrheitszustände, vorübergehende Potenzstörungen, Geschmacksstörungen, allgemeines Unwohlsein und Muskelzucken. Bei hohen Dosen proarrhythmische Effekte (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern), QRS-Verbreiterung, Schenkel- und AV-Block, Bradykardie, Auslösen oder Manifestwerden einer Herzinsuffizienz. Sehr selten Erhöhung der Leberenzymwerte mit und ohne Gelbsucht.

Extrem selten Leukozytopenie und Thrombozytopenie sowie interstitielle Pneumonitis.

Bei zu schneller Injektion hypotone Kreislaufreaktionen.

### Nachweis:

*qualitativ:* Dünnschichtchromatographie

*quantitativ:* Gaschromatografie

### Symptome:

*ZNS:* Schwindel, visuelle Störungen wie z.B. Doppelbilder; Kopfdruck; Schläfrigkeit, Müdigkeit

*gastrointestinal:* schlechter oder metallischer Geschmack, Parästhesien im Mund oder Rachen; Obstipation; Übelkeit

*kardiovaskulär:* Blutdruckabfall bei zu rascher i.v.-Injektion

*EKG:* Verlängerung der Intervalle, insbesondere des QRS-Komplexes

### Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.

Plasmaexpander

*evtl. Antidote:* Sympathomimetika wie Dobutamin, Dopamin und Alupent

Atropin bei zu starker Blockierung der SA- oder AV-Überleitung.

### Besonders zu beachten:

Nach der Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT vom 7. November 1984 hat das Bundesgesundheitsamt die Anwendungsgebiete des Antiarrhythmikum Flecaïnid (Tambocor®) präzisiert und eingeschränkt auf:

- ventrikuläre Rhythmusstörungen,
- AV-Reentry-Tachykardien,
- paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien aufgrund des WPW-Syndroms,
- paroxysmales Vorhofflimmern.

Die *Gegenanzeigen* wurden ergänzt und wie folgt formuliert: „Ausgeprägte Herzmuskelschwäche (dekompensierte Herzinsuffizienz), kardiogener Schock (außer durch eine Störung der Herzschlagfolge bedingt), starke Verlangsamung der Herzschlagfolge (schwere Bradykardie), bestehende SA-Blockierungen und höhergradige atrioventrikuläre und intraventrikuläre Störungen der Erregungsleitung im Herzen, Sinusknoten-Syndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom), manifeste Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Kaliumstoffwechselstörungen), ausgeprägte Hypotonie (stark erniedrigter Blutdruck)“.

Im Abschnitt *Nebenwirkungen* der Packungsbeilage wurde folgender Text aufgenommen: „Nach Einnahme bzw. intravenöser Injektion von Tambocor können Schwindel (Gleichgewichtsstörungen), Kopfdruck oder Kopfschmerzen, Übelkeit, visuelle Störungen (Doppelsehen) auftreten. Selten sind erhöhte Nervosität, Müdigkeit, Flush und vermehrtes Schwitzen. Diese Erscheinungen verschwinden bei Fortsetzung der Therapie meist nach zwei bis drei Tagen oder können durch Dosisreduktion beseitigt werden. Sehr selten wurden unter Tambocor-Anwendung beobachtet: Mundtrockenheit, Fieber, Arthralgien, Myalgien, Angst- und Verwirrheitszustände, vorübergehende Potenzstörungen, Geschmacksstörungen, allgemeines Unwohlsein und Muskelzucken.“

Vor allem bei Anwendung hoher Dosen muß mit proarrhythmischen Effekten (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern) gerechnet werden.

QRS-Verbreiterung (siehe Dosisanleitung), Schenkel- und AV-Block, Bradykardie und Auslösen oder Manifestwerden einer Herzinsuffizienz können auftreten.“

Im Abschnitt Wechselwirkungen der Packungsbeilage wird zusätzlich darauf hingewiesen, daß Flecainid nicht mit Disopyramid kombiniert werden sollte und daß bei gleichzeitiger Gabe von Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und von Betarezeptorenblockern mit einer Addition der negativ-inotropen Effekte gerechnet werden muß.

Die vom Bundesgesundheitsamt für erforderlich gehaltenen Änderungen der Zulassungskonditionen wurden von den Firmen durch entsprechende Änderungsanzeigen übernommen.

Quelle: Dtsch. Ärztebl. 82/50, 3763 (1985).

### **BGA schränkt Anwendungsgebiet bestimmter Antiarrhythmika ein:**

Mit Bescheid vom 5. Juli 1993 hat das Bundesgesundheitsamt die Anwendungsgebiete bestimmter, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen zugelassener Arzneimittel (Antiarrhythmika) eingeschränkt. Vom 1. Oktober 1993 an sind bestimmte Antiarrhythmika (Klasse I und III nach Vaughan/Williams) nicht mehr zur Behandlung von asymptomatischen Herzrhythmusstörungen zugelassen. Entsprechend werden auch die Fachinformationen und die Packungsbeilage (Beipackzettel) dieser Medikamente geändert.

Die geplanten Maßnahmen sind nach den dem BGA vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen erforderlich, um umfassend über die Wirkungen dieser Arzneimittel zu informieren und dadurch größtmöglichen Patientenschutz bei der Anwendung zu ermöglichen.

Für Patienten nach Herzinfarkt oder mit eingeschränkter Herzleistung besteht nach dieser Studie ein besonderes Risiko, daß schwerwiegende arzneimittelbedingte Herzrhythmusstörungen auftreten (proarrhythmische Effekte), wenn bei ihnen diese Antiarrhythmika angewandt werden.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, daß dieses Risiko für alle Antiarrhythmika der Klasse I in vergleichbarer Weise angenommen werden muß. Der mögliche therapeutische Nutzen dieser Arzneimittel wiegt demnach das Anwendungsrisiko nur dann auf, wenn die Arrhythmien selbst in erheblichem Maße lebensbedrohend sind. Deshalb ist die Anwendungsempfehlung für alle Klasse-I-Antiarrhythmika entsprechend eingeschränkt formuliert. Für Antiarrhythmika der Klasse III liegt derzeit kein begründeter Verdacht eines erhöhten Risikos für proarrhythmische Effekte vor. Bereits bestehende Hinweise – etwa der, die Mittel nur als Therapeutika zweiter Wahl einzusetzen – bleiben erhalten.

Die Abschnitte „Nebenwirkungen“ und „Gegenanzeigen“ in Packungsbeilagen und Fachinformationen informieren Patient und Arzt über den neuen Zulassungsstatus dieser Arzneimittel. Die Fachinformation gibt dem Arzt noch zusätzliche Anwendungsempfehlungen (Einstellung unter Monitorüberwachung und regelmäßige Kontrollen).

Es ist eine unterschiedliche Einschränkung der Anwendungsgebiete – je nach Klasse des Antiarrhythmikums vorgesehen. Eines der zugelassenen Anwendungsgebiete sind nunmehr Symptome verursachende Herzrhythmusstörungen, die z.B. vom Vorhof des Herzens ausgehen und den Patienten beeinträchtigen (symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen).

Eine weitere Indikation für die oben genannten Antiarrhythmika-Klassen sind schwerwiegende Symptome verursachende Herzrhythmusstörungen, die von den Herzkammern ausgehen (schwerwiegend symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen). Außerdem dürfen Klasse-I-Antiarrhythmika nur noch angewandt werden, wenn die ventrikulären Herzrhythmusstörungen nach dem Urteil des Arztes lebensbedrohend sind.

Bereits 1990 hat das BGA die Anwendungsgebiete einiger Antiarrhythmika (der Klasse Ic) eingeschränkt. Ergebnisse einer Studie – der sogenannten CAST-Studie der National Institutes of Health in den USA – zeigten damals, daß der Einsatz dieser Arzneimittel (in Deutschland betraf es den Wirkstoff Flecainid) mit einer erhöhten Rate von Herzstillstand und Tod verbunden war.

Im Abschnitt „Art und Dauer der Anwendung“ ist der Hinweis aufgenommen, daß bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, daß eine Behandlung von Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt. Dies soll verdeutlichen, daß sich eine solche Antiarrhythmikatherapie auf die Behandlung der Symptome beschränkt, woraus eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten folgen kann. Eine gründliche Abwägung der medizinischen Notwendigkeit und der möglichen Risiken der Anwendung muß im Gespräch zwischen Arzt und Patient jedoch in jedem einzelnen Behandlungsfall erfolgen.

BGA-Pressemitteilung 30/93 vom 8.7.93

### Literatur:

- BENDER, F., CRONHEIM, G. (Hg.): Flecainid – Experimentelle Befunde und klinische Erfahrungen. Stuttgart – New York: G. Fischer Verlag (1982).
- JOHNSTON, A., et al.: Serum protein binding of Flecaïnide. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 13 (1982) p. 606.
- CONRAD, G. J., et al.: Human plasma pharmacokinetics of flecaïnide acetate. *Clin. Pharm. Ther.* 25 (1979) 218.