1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tambocor® mite
50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Tambocor mite enthält
50 mg Flecainidacetat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen
Behandlung und Rezidivprophylaxe von symptomatischen und behandlungsbedürftigen tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen.

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
Behandlung und Rezidivprophylaxe von tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohend sind und wenn andere Therapieformen unwirksam sind oder nicht vertragen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen für Erwachsene:

Flecainid sollte in der Regel „einschleichend" dosiert werden; sogenannte „Loading-Dosierungen" (schnelle Aufsättigungen) sind nicht zu empfehlen. Die nachstehenden Dosierungsangaben beziehen sich auf ein Körpergewicht um 70 kg. Die Hinweise zur Behandlung mit Flecainid sind zu beachten (siehe unten).

Erwachsene ohne Dosierungseinschränkung

Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen:
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2mal täglich 50 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite (entsprechend 100 mg Flecainidacetat pro Tag).
Die durchschnittliche Dosierung beträgt 200 mg Flecainidacetat pro Tag.
Bei Bedarf z. B. bei höherem Körpergewicht kann die Dosis auf maximal 300 mg Flecainidacetat pro Tag erhöht werden.

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen:
Die empfohlene Anfangsdosis für eine rasche Kontrolle lebensbedrohlicher ventrikulärer Herzrhythmusstörungen beträgt bei Patienten um 70 kg Körpergewicht 2mal täglich 100 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 2 Tabletten Tambocor mite (entsprechend 200 mg Flecainidacetat pro Tag).

Bei Bedarf kann diese Dosierung unter wiederholten EKG-Kontrollen schrittweise auf maximal 2mal täglich 150 mg Flecainidacetat (entsprechend 300 mg Flecainidacetat pro Tag) gesteigert werden. Hierfür stehen Tabletten mit höherer Wirkstärke (100 mg Flecainidacetat) zur Verfügung.
Für Patienten mit von 70 kg deutlich abweichendem Körpergewicht oder in Fällen, bei denen eine rasche Kontrolle der Arrhythmien erforderlich ist, kann die maximale Tagesdosis auf 400 mg gesteigert werden.

Die Erhöhung der Dosierung sollte nicht mehr als 2mal täglich 50 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite, betragen. Dosierungserhöhungen sollten in der Regel jeweils frühestens nach 4 – 6 Tagen erfolgen. Bei Langzeitanwendung ist eventuell eine Dosisverminderung möglich.

Erwachsene mit Dosierungseinschränkung

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

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten sollte die Anfangsdosierung 2mal täglich 50 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite (entsprechend 100 mg Flecainidacetat pro Tag), betragen, da die Ausscheidung von Flecainid aus dem Plasma bei älteren Patienten reduziert sein kann. Dies sollte bei der Dosisanpassung berücksichtigt werden.
Bei Bedarf kann die Dosierung in Abständen von 4 – 6 Tagen um nicht mehr als 2mal täglich 50 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite, auf maximal 2mal täglich 150 mg, entsprechend 2mal täglich 3 Tabletten Tambocor mite (entsprechend 300 mg Flecainidacetat pro Tag), gesteigert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner als 50 ml/ min/1,73 qm bzw. Serum-Kreatinin größer als 1,5 mg/dl):

Bei diesen Patienten sollte die maximale Anfangsdosis 100 mg Flecainidacetat pro Tag, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite, betragen.

Wegen der Veränderung der Verstoffwechselung und Ausscheidung sollten Dosierungserhöhungen von Flecainid frühestens nach 6 – 8 Tagen erfolgen und um nicht mehr als 2mal täglich 50 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite, auf maximal 2mal täglich 150 mg, entsprechend 2mal täglich 3 Tabletten Tambocor mite (entsprechend 300 mg Flecainidacetat pro Tag), gesteigert werden.
Für solche Patienten sind eine häufige Kontrolle des Plasmaspiegels und häufige EKG-Kontrollen erforderlich (siehe Hinweise zur Behandlung mit Tambocor mite).
Bei Langzeitanwendung ist eventuell eine Dosisverminderung möglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (klinisch manifest):
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen streng überwacht werden und die Dosis darf 100 mg Flecainidacetat pro Tag, entsprechend 2mal täglich 1 Tablette Tambocor mite, nicht überschreiten.

Patienten unter Amiodaron- oder Cimetidin-Behandlung:
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron und/oder Cimetidin sollte die Dosierung im Regelfall nicht mehr als 2mal täglich 100 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 2 Tabletten Tambocor mite (entsprechend 200 mg Flecainidacetat pro Tag), betragen.

Patienten mit Herzschrittmachern:
Werden Patienten mit Herzschrittmachern gleichzeitig mit Flecainid behandelt, sollte wegen einer möglichen Veränderung der Reizbildung (Erhöhung der endokardialen Reizschwelle) in der Regel nicht mehr als 2mal täglich 100 mg Flecainidacetat, entsprechend 2mal täglich 2 Tabletten Tambocor mite (entsprechend 200 mg Flecainidacetat pro Tag), angewendet werden.

Kinder:
Flecainidacetat wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Hinweise zur Behandlung mit Flecainid

Behandlung bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen
Eine Einstellung von Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf Flecainid 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.

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.
Bei Patienten ohne Dosierungseinschränkung sind wegen der substanzeigenen Verstoffwechselung und Ausscheidung (siehe Abschnitt 5.2) volle Wirkeffekte nach ca. 4 Tagen zu erwarten (Steady-State-Verhältnisse). Bei Patienten mit Dosierungseinschränkungen kann die Dauer bis zum Erreichen von Steady-State-Verhältnissen jedoch bis zu 2 – 3 Wochen betragen.
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).
Zur Überprüfung der Langzeittherapie sollten in regelmäßigen Abständen EKG-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.

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, 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 können in diesen Fällen zu hohe Plasmaspiegel resultieren.

Der therapeutische Flecainid-Plasmaspiegelbereich 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 bis 700 ng/ml im Steady-State. Bei Plasmaspiegeln über 700-1000 ng/ml besteht eine erhöhte Gefahr für Nebenwirkungen.

Beträgt bei Patienten mit Einschränkungen der Ausscheidungskapazität für Flecainid der Plasmaspiegelwert am Morgen des 3. Behandlungstages mehr als 400 ng/ml, ist die Dosis zu reduzieren.

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

Umstellung von intravenöser auf orale Therapie
Wegen der nahezu vollständigen oralen Bioverfügbarkeit von Flecainid ist eine Umstellung von der intravenösen Flecainid-Anwendung auf eine orale Flecainid-Anwendung ohne neue Dosisanpassung möglich. Im Regelfalle sollte zwischen der beendeten intravenösen Verabreichung und der ersten Tabletteneinnahme ein 8 – 12stündiger Abstand liegen. Da Flecainid ein enges therapeutisches Spektrum besitzt, ist eine engmaschige Überwachung bei der Umstellung erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung
Die Tabletten sind zu oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Dauer der Anwendung ist in der Regel unbegrenzt und richtet sich nach dem klinischen Bild des Patienten.

Tambocor mite kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Art der Einnahme sollte jedoch beim jeweiligen Patienten konsequent beibehalten und nicht willkürlich geändert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und/oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (manifeste Herzinsuffizienz mit linksventrikulärem Auswurfvolumen geringer als 35 %) sollten aufgrund des erhöhten Risikos einer proarrhythmischen Wirkung nicht mit Flecainid behandelt werden. Flecainid darf weiterhin nicht angewandt werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff Flecainidacetat oder einen der sonstigen Bestandteile von Tambocor mite,
- nach Myokardinfarkt, außer bei Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen,
- kardiogenem Schock,
- schwerer Bradykardie,
- SA-Blockierungen,
- AV-Block II. oder III. Grades sowie intraatrialen oder intraventrikulären Leitungsstörungen sowie Schenkelblock oder distalem Block, falls kein Herzschrittmacher implantiert ist,
- Sinusknotensyndrom oder Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, falls kein Herzschrittmacher implantiert ist,
- permanentem Vorhofflimmern,
- Patienten mit hämodynamisch wirksamem Herzklappenfehler,
- gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse I,
- bekanntem Brugada-Syndrom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Beginn der Therapie mit Flecainid und bei Dosisänderungen sollte sich der Patient unter EKG- und Plasmaspiegelkontrolle befinden.

Insbesondere wenn in Fällen von schweren Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen eine antiarrhythmische Therapie 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 erfolgen (siehe Abschnitt 4.2').
Eine Überwachung im Krankenhaus oder durch einen Spezialisten sollte ebenfalls erfolgen bei:

- Patienten mit AV-reziproker Tachykardie; Arrhythmien in Zusammenhang mit einem WPW-Syndrom (Wolff-Parkinson-White Syndrom) und anderen Krankheitsbildern mit akzessorischen Leitungsbahnen
- Paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit einschränkenden Symptomen

Störungen des Elektrolythaushaltes sind vor der Anwendung von Flecainid auszugleichen. 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.

Vor der Flecainidbehandlung sollten eine schwere Bradykardie und eine ausgeprägte Hypotonie medikamentös beseitigt werden.

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.

Da die Plasmaelimination von Flecainid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance kleiner als 35 ml/min/1,73 qm) erheblich verzögert sein kann, sollte Flecainid bei diesen Patienten nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Die Kontrolle der Plasmaspiegel wird bei diesen Patienten dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist bekannt, dass Flecainid die endokardiale Reizschwelle erhöht, d. h. die endokardiale Reizempfindlichkeit sinkt. Diese Wirkung ist reversibel und bei akuten Herz-schrittmacheranwendungen ausgeprägter als bei chronischen.
Flecainid hat eine selektive Wirkung, die die Refraktärperiode der anterograden und insbesondere der retrograden Erregungsleitung verlängert. Bei den meisten Patienten zeigt sich diese Wirkung im EKG als Verbreiterung des QRS-Komplexes von 12 – 20 % und Verlängerung des QTc-Intervalls und folglich in einer nur geringfügigen Beeinflussung des JT-Intervalls. Es wurden jedoch Verlängerungen des JT-Intervalls von bis zu 4 % beschrieben. Diese Wirkung ist jedoch weniger ausgeprägt als bei den Antiarrhythmika der Klasse Ia.
Flecainid sollte daher bei allen Patienten mit permanentem oder temporärem Schrittmacher mit Vorsicht angewendet werden, und Patienten mit bestehender, schlecht eingestellter Reizschwelle oder nicht programmierbarem Schrittmacher nur gegeben werden, wenn ein für Notfälle geeigneter Schrittmacher bereit steht.

Im Allgemeinen ist eine Verdopplung der Impulsstärke oder der Spannung ausreichend, um die Schrittmacherfunktion 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 zur Herzinsuffizienz von Bedeutung sein. Schwierigkeiten bei der Defibrillation wurden vor allem bei vorbestehender Herzerkrankung mit Herzvergrößerung, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, arteriosklerotischen Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz beschrieben.
Wie andere Antiarrhythmika kann auch Flecainid proarrhythmische Wirkungen zeigen, d.h. Schweregrad oder Frequenz einer bestehenden Arrhythmie können zunehmen (siehe Abschnitt 4.8).
Flecainid sollte bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder gestörter linksventrikulärer Funktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Flecainid sollte bei Patienten mit akutem Vorhofflimmern nach Herzoperation mit Vorsicht angewendet werden.
Eine groß angelegte placebokontrollierte klinische Studie hat gezeigt, dass eine orale Flecainid-Therapie bei Patienten nach Myokardinfarkt und mit asymptomatischen Herzrhythmusstörungen die Mortalitätsrate und die Anzahl der Patienten mit nicht tödlich verlaufendem Herzstillstand im Vergleich zu Placebo um das 2,2fache erhöht. In dieser Studie wurde eine noch höhere Mortalität unter Flecainid bei Patienten mit mehr als einem Myokardinfarkt beobachtet.
Ein Brugada-Syndrom kann durch die Behandlung mit Flecainid demaskiert werden. Im Falle von EKG-Veränderungen während der Behandlung mit Flecainid, die auf ein Brugada-Syndrom hindeuten könnten, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Eliminationsrate von Flecainid aus dem Plasma kann bei älteren Patienten verringert sein. Dies sollte beim Einstellen der Dosierung berücksichtigt werden.

Pädiatrische Population
Milchprodukte (Milch, Säuglingsnahrung und möglichweise Joghurt) können die Absorption von Flecainid bei Kindern und Säuglingen verringern. Flecainid ist nicht zugelassen zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, dennoch wurde über eine Toxizität von Flecainid bei der Behandlung von Kindern, die ihre Milchaufnahme verringerten, berichtet, sowie bei Säuglingen, deren Ernährung von Milch- auf Dextroseprodukte umgestellt wurde.

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.

Tambocor enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit diesem Arzneimittel müssen beachtet werden:

Flecainid sollte wegen des erhöhten Risikos für kardiale Nebenwirkungen nicht mit anderen Antiarrhythmika der Klasse I oder mit anderen Natriumkanalblockern angewandt werden (siehe Abschnitt 4.3).
Die gleichzeitige Gabe von Flecainid und Antiarrhythmika anderer Klassen sollte nur bei einem spürbaren therapeutischen Effekt erfolgen und erfordert eine engmaschige klinische Kontrolle und EKG-Überwachung.

Wegen möglicher additiver Effekte ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Flecainid und Arzneimitteln mit negativ inotropen oder bradykarden Wirkungen sowie Arzneimitteln, die die atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Erregungsleitung verlangsamen, wie Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten vom Verapamiltyp, Digitalisglykoside oder Amiodaron. Diese Wechselwirkungen erfordern eine Dosisreduktion.
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und 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.
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Digoxin kann der Digoxin-Plasmaspiegel um etwa 15 % – 25 % ansteigen, so dass die Digoxin-Wirkung klinisch durch wiederholte EKG-Untersuchungen oder gegebenenfalls durch Digoxin-Plasmaspiegeluntersuchungen kontrolliert werden sollte. Es wird empfohlen, bei digitalisierten Patienten die Digoxinplasmaspiegel frühestens 6 Stunden nach einer Digoxindosis zu bestimmen, vor oder nach der Gabe von Flecainid.

Bei Diuretika besteht ein Klasseneffekt aufgrund einer möglichen Hypokaliämie mit nachfolgender Kardiotoxizität.

Die gleichzeitige Gabe von oralen Antikoagulanzien ist möglich.

Es kann zu lebensbedrohlichen oder gar tödlichen Nebenwirkungen kommen, hervorgerufen durch erhöhte Plasmaspiegel aufgrund von Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.9).
Die gleichzeitige Gabe von Flecainid und Arzneimitteln, die ebenfalls durch Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert werden oder dieses hemmen, kann zu einem verminderten Abbau und zu einem Anstieg des Flecainid-Plasmaspiegels führen.

Beispiele für Inhibitoren sind Antidepressiva, Antipsychotika, Propanolol, Ritonavir und einige Antihistaminika, für Induktoren Phenytoin; Phenobarbital oder Carbamazepin.

Enzym-Inhibitoren
Antiarrhythmika
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Amiodaron kann der Flecainid-Plasmaspiegel auf das Doppelte ansteigen, so dass eine Flecainid-Dosisverminderung um bis zu 50 % erfolgen sollte (siehe Abschnitt 4.2).

Antihistaminika
Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien bei gleichzeitiger Anwendung von Mizolastin und Terfenadin, die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Cimetidin kann der 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 4.2).

Antivirale Substanzen
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Ritonavir kann der Flecainid-Plasmaspiegel ansteigen (erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien). Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

Antidepressiva
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Fluoxetin, Paroxetin oder Moclobemid kann der Flecainid-Plasmaspiegel ansteigen. Bei der gleichzeitigen Gabe von Flecainid und trizyklischen Antidepressiva besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Antipsychotika
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Clozapin besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Antimalariamittel
Chinin und Chinidin erhöhen die Plasmakonzentration von Flecainid.

Antimykotika
Terbinafin kann die Plasmakonzentration von Flecainid erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Bupropion (Medikament zur Raucherentwöhnung), welches durch CYP2D6 metabolisiert wird, erfordert Vorsicht und sollte mit der geringsten möglichen Dosierung der Begleitmedikation erfolgen. Falls Bupropion einem Patienten, der bereits Flecainid erhält, zusätzlich gegeben wird, sollte die Notwendigkeit einer Dosisreduktion der bestehenden Medikation in Erwägung gezogen werden.

Enzym-Induktoren
Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und bekannten Enzyminduktoren (wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) kann die Elimination von Flecainid um bis zu 30 % ansteigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Flecainid und Aktivkohle (z. B. Kohlekompretten) sollte beachtet werden, dass in diesen Fällen die Resorption von Flecainid aus dem Darm und damit die Wirksamkeit von Flecainid beeinflusst werden könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten über die Anwendung von Flecainid beim Menschen in der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft sollte Flecainid nur auf ausdrückliche Anweisung des Arztes angewendet werden, da Flecainid über die Placenta in den fetalen Kreislauf übertritt.
In tierexperimentellen Studien wurde bei einem bestimmten Kaninchenstamm eine Reproduktionstoxizität festgestellt.
Flecainid tritt beim Menschen in die Muttermilch über und erscheint in Konzentrationen, die denen im mütterlichen Blut entsprechen. Während der Einnahme von Flecainid sollte daher nicht gestillt werden.
Es liegen keine Humandaten zum Einfluss von Flecainid auf die Fertilität vor. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Flecainid keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

Durch das Auftreten visueller oder zentralnervöser Nebenwirkungen (z. B. Doppeltsehen und Müdigkeit) oder Schwindel kann das Reaktionsvermögen so weit beeinträchtigt werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt herabgesetzt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Schwindel und Sehstörungen, die bei ca. 15 % der Patienten auftraten. Diese Nebenwirkungen verschwinden bei Fortführung der Therapie meist nach wenigen Tagen oder können durch Dosisreduktion beseitigt werden.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 – < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 – < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 – < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:
Gelegentlich: Leukozytopenien, Thrombozytopenien, Verminderung der Erythrozytenzahl. Diese Veränderungen sind normalerweise leicht.

Erkrankungen des Immunsystems:
Sehr selten: Erhöhung antinukleärer Antikörper, mit oder ohne systemische Entzündungszeichen

Psychiatrische Erkrankungen:
Häufig: Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Verwirrtheit, Amnesie, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:
Sehr häufig: Schwindel (Gleichgewichtsstörungen), in der Regel vorübergehend
Häufig: Kopfschmerzen, Parästhesien, Hypästhesien, Ataxien, Synkope, Hautrötung (Flush), vermehrtes Schwitzen, Zittern
Gelegentlich: Dyskinesie, Muskelzucken, periphere Neuropathie, Krampfanfälle
Selten: Somnolenz

Erkrankungen des Auges:
Sehr häufig: Sehstörungen, z. B. Doppeltsehen, Schleiersehen, Sehunschärfe
Sehr selten: Hornhauteinlagerungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig: Tinnitus
Selten: Drehschwindel

Herzerkrankungen:
Häufig: Proarrhythmische Wirkungen (insbesondere bei Patienten mit struktureller Herzkrankheit und/oder signifikanter Linksherzinsuffizienz, siehe 4.3 „Gegenanzeigen“).
Als Klasse-I-Antiarrhythmikum hat Flecainid proarrhythmische Wirkungen und kann neue Herzrhythmusstörungen auslösen oder bestehende Herzrhythmusstörungen verändern oder verstärken. Dies kann zu einer starken Beeinträchtigung der Herztätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen. Bei Anwendung vor allem hoher Dosierungen von Flecainid besteht die Möglichkeit einer Zunahme der Herzrhythmusstörungen oder der Herzschlagfolge.
Das Auftreten sowohl ventrikulärer Arrhythmien als auch ventrikulärer Tachykardien wurde berichtet, z. B. Verstärkung ventrikulärer Extrasystolen, Frequenzanstieg frühzeitiger Ventrikelkontraktionen, Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades ventrikulärer Tachykardien, Kammerflimmern.
Bei Patienten mit Vorhofflattern kam es unter Flecainid zu 1 : 1-AV-Überleitung nach anfänglicher Verlangsamung der Vorhoftätigkeit und daraus resultierender Beschleunigung der Ventrikeltätigkeit.Leitungsstörungen können sich unter der Behandlung mit Flecainid verschlimmern. AV-Blockierungen (II. und III. Grades), Schenkelblock oder SA-Block wurden beobachtet. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Flecainid abgebrochen werden.
Eine Bradykardie oder ein Sinusarrest kann auftreten.

Die Behandlung mit Flecainid kann eine Herzinsuffizienz verursachen. Eine vorher unauffällige Herzinsuffizienz (latente Herzinsuffizienz, NYHA I) kann sich unter Flecainid verschlechtern (klinische Manifestation). In einem solchen Fall ist eine Dosisreduktion oder die zusätzliche Gabe von Medikamenten, die die Herzleistung steigern (medikamentöse Kompensation), erforderlich (s. Abschnitt 4.2).

Nicht bekannt: Herzstillstand, Schmerzen im Brustkorb, Hypotension, Myokardinfarkt, Palpitationen, atriale Tachykardien und eine Demaskierung eines bestehenden Brugada-Syndroms können auftreten.
Dosisabhängige Verlängerungen des PR- und QRS-Intervalles und eine Änderung der Schrittmacher-Stimulationsschwelle können auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums:
Häufig: Atemnot
Gelegentlich: interstitielle Pneumonitis
Nicht bekannt: Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verdauungsstörungen, Verstopfung
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Geschmackstörungen, abdominaler Schmerz, Appetitverminderung, Flatulenz

Erkrankungen der Leber und der Galle:
Selten: erhöhte Leberenzymwerte, mit und ohne Gelbsucht
Nicht bekannt: hepatische Dysfunktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig: Hautausschlag
Gelegentlich: allergische Hautreaktionen, Alopezie
Selten: schwere Urtikaria
Sehr selten: Lichtempfindlichkeit

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Gelegentlich: Arthralgien, Myalgien (evtl. mit Fieber)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Schwäche, Müdigkeit, Fieber, Ödeme

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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Überdosierung von Flecainid stellt einen potentiell lebensbedrohlichen Notfall dar.
Ein erhöhtes Ansprechen auf den Wirkstoff und Plasmaspiegel über dem therapeutischen Bereich können auch durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Symptome einer Flecainid-Überdosierung verlaufen in Abhängigkeit von der eingenommen Dosis, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und dem Funktionszustand des Myokards.
Bei Überdosierungen können kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen auftreten, die unter dem Abschnitt 4.8 aufgeführt sind. In Fällen schwerer Intoxikation, akzidentiell oder suizidal, können darüber hinaus Asystolie, Atemstillstand und eine akute Erhöhung der endokardialen Reizschwelle auftreten.

Für die Behandlung einer Flecainid-Überdosierung ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Es ist keine Möglichkeit bekannt, Flecainid rasch aus dem Körper zu entfernen, aber eine forcierte saure Diurese kann theoretisch hilfreich sein (zur pH-Wert-abhängigen Elimination von Flecainid siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung sollte folgende Maßnahmen einschließen:

Allgemeine Maßnahmen:
– 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.

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/Dobutamin und/oder Isoproterenol). 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 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 bis 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.

Intravenöse Gabe von Lipidemulsionen oder Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse Ic,
ATC-Code: C01BC04

Flecainidacetat ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ic mit negativ inotroper Wirkung. Es bindet an die Natriumkanäle der Muskelmembranen und führt dabei zu einer deutlichen Verlangsamung der kardialen Reizleitung und zur Suppression spontaner vorzeitiger Kammerkomplexe. Im Myokard bindet Flecainidacetat stark an schnelle Natriumkanäle und verlangsamt so die Depolarisationsgeschwindigkeit; die Überleitung in Vorhof, AV-Knoten, Ventrikel und Purkinje-Fasern ist vermindert. Der deutlichste Effekt zeigt sich an den Purkinje-Fasern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilungsvolumen: 8,7 l/kg KG
pKa-Wert: 9,3

Flecainid wird rasch und nahezu vollständig resorbiert und besitzt eine Bioverfügbarkeit von 90 bis 95%.
Im Allgemeinen werden Steady-State-Bedingungen nach ca. 4 Tagen (entspricht ca. 5 Halbwertszeiten) erreicht. Bei Patienten mit Dosierungseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.2) können wegen der damit einhergehenden Veränderung der Verstoffwechselung und Ausscheidung von Flecainid 6 – 8 Tage, in extremen Ausnahmefällen bis zu 20 Tage 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 35 – 40 % gegenüber den Nüchternwerten; in einem 12stündigen applikationsfreien Intervall reduzieren sich die Flecainid-Plasmaspiegel-Peak-Werte um 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 der 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 4.5.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität
Die akute Toxizität von Flecainid wurde an Mäusen, Ratten und Hunden untersucht. Folgende LD_{50} Werte (halb-maximal letale Dosen) von Flecainid ergaben sich bei einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen:

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 Potential
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 Potential von Flecainid.

d) Reproduktionstoxizität
Bei einem Kaninchenstamm kam es nach Flecainid zu Teratogenität und Embryotoxizität. Zur Festlegung eines Sicherheitsbereiches für diese Wirkung lagen nicht genügend Daten vor. Es kann jedoch festgestellt werden, dass diese Wirkungen bei anderen Kaninchenstämmen sowie Ratten und Mäusen nicht auftraten.
Tragzeitverlängerungen wurden bei Ratten bei einer Tagesdosis von 50 mg/kg beobachtet. Auswirkungen auf die Fertilität ergaben sich nicht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium, hydriertes pflanzliches Öl, Magnesiumstearat, vorverkleisterte Maisstärke, mikrokristalline Cellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 20 Tabletten N1
OP mit 50 Tabletten N2
OP mit 100 Tabletten N3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

17505.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. August 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig