

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aristocor® 10 mg/ml-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Flecainidacetat.

1 Ampulle (15ml) enthält 150 mg Flecainidacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 14,85 mg Natriumacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose, wässrige Lösung (pH 5-7), praktisch frei von sichtbaren Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung und Rezidivprophylaxe von symptomatischen und behandlungsbedürftigen tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen.
- Behandlung und Rezidivprophylaxe von ventrikulären tachykarden 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:

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:

Die akute intravenöse Arrhythmie-Behandlung kann durch eine langsame Injektion (über mindestens 5 Minuten) von 1 mg Flecainidacetat/kg KG (entspricht bei einem Patienten um 70 kg 7 ml Aristocor Injektionslösung oder 70 mg Flecainidacetat) unter EKG-Kontrolle (Monitoring) eingeleitet werden.

Falls erforderlich, kann 15 bis 20 Minuten später eine weitere Injektion von 0,5 mg Flecainidacetat/kg KG (entspricht bei einem Patienten um 70 kg 3,5 ml Aristocor Injektionslösung oder 35 mg Flecainidacetat) erfolgen und ggf. nach weiteren 15 - 20 Minuten wiederholt werden.

Für die intravenöse mehrtägige Aristocor-Behandlung (z.B. über Perfusor oder Infusion) ist eine durchschnittliche Tages-Dosierung von 200 - 400 mg Flecainidacetat (20 - 40 ml

Injektionslösung) nicht zu überschreiten. Dies gilt auch für den ersten Behandlungstag unter Berücksichtigung der Anfangsinjektionen.

Ist eine längerfristige Aristocor-Injektionsbehandlung erforderlich, dürfen langsame Flecainid-Injektionen (über mindestens 5 Minuten) von 1 - 2 mg Flecainidacetat/kg KG im Abstand von 8 - 12 Stunden (entspricht bei einem Patienten um 70 kg einer Tages-Gesamtdosis von 140 bis 420 mg Flecainidacetat bzw. 14 bis 42 ml Aristocor Injektionslösung) durchgeführt werden.

Bei Langzeitanwendung ist eventuell eine Dosisverminderung möglich.

Erwachsene mit Dosierungseinschränkungen:

Ältere Patienten (ab 65 Jahren) und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit 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) beträgt aufgrund der veränderten Verstoffwechselung bzw. Ausscheidung, insbesondere bei mehrtägiger intravenöser Dauertherapie, die Flecainid-Tages-Gesamtdosierung im Regelfall nicht mehr als 200 - 300 mg Flecainidacetat/Tag.

Für solche Patienten sind eine häufige Kontrolle des Plasmaspiegels und häufige EKG-Kontrollen erforderlich (siehe Hinweise zur Behandlung mit Aristocor).

Bei Langzeitanwendung ist eventuell eine Dosisverminderung möglich.

Patienten unter Amiodaron- oder Cimetidin-Behandlung:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Amiodaron und/oder Cimetidin beträgt die Flecainid-Dosierung nicht mehr als 200 mg Flecainidacetat/Tag.

Patienten mit Herzschrittmachern:

Werden Patienten mit Herzschrittmachern gleichzeitig mit Aristocor behandelt, wird wegen einer möglichen Veränderung der Reizbildung in diesen Fällen (Erhöhung der endokardialen Reizschwelle) Aristocor in der Regel mit nicht mehr als 200 mg Flecainidacetat/Tag angewendet.

Kinder:

Aristocor wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht zur Anwendung empfohlen, da nur unzureichende Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Hinweise zur Behandlung mit Flecainid:

Behandlung bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen:

Eine Einstellung von Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf Aristocor hat unter stationären Bedingungen zu 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 wird bei allen Patienten durch wiederholte EKG- und Langzeit-EKG-Kontrollen ermittelt. Dies gilt bei Therapiebeginn, bei Dosierungsveränderungen und bei Überprüfung der Langzeittherapie sowie der länger dauernden Perfusor- oder Infusions-Therapie.

Bereits nach Injektion von 5 bis 10 ml Aristocor Injektionslösung können Wirkeffekte beobachtet werden (EKG-Monitoring). Bei Patienten ohne Dosierungseinschränkung sind wegen der substanzeigenen Verstoffwechselung und Ausscheidung (siehe 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“) 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 intravenöser Daueranwendung (Perfusor- oder Infusions-Therapie) werden gleichmäßige Wirkstoff-Spiegel (Blutspiegel) erreicht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leistung von Herz, Leber oder Niere (Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz) wird 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 (Verlängerung der PQ- und QRS-Intervalle).

Zur Überprüfung der Langzeittherapie sind in regelmäßigen Abständen EKG-Kontrolluntersuchungen vorzunehmen (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, hat eine Therapieüberprüfung zu erfolgen.

Wiederholte EKG-Kontrollen sind auch zur Dosierungsüberprüfung bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Flecainid und Amiodaron oder Cimetidin einzusetzen.

Plasmaspiegelbestimmungen:

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

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.

Um den maximalen therapeutischen Effekt hinsichtlich der Suppression vorzeitiger ventrikulärer Kontraktionen zu erzielen, scheinen Plasmaspiegel von 200-1000 ng/ml notwendig zu sein. Plasmaspiegel über 700-1000 ng/ml erhöhen die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Wirkungen.

Flecainid-Plasmaspiegelbestimmungen sind möglich mit der Hochdruckflüssigkeits-chromatographie (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 und ist vorzunehmen, sobald das klinische Bild dies erlaubt. Im Regelfalle liegt zwischen der beendeten intravenösen Verabreichung und der ersten Tabletteneinnahme ein 8–12ständiger Abstand.

Art und Dauer der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung

Aristocor Injektionslösung darf nur langsam intravenös injiziert werden. Die Injektionszeit muss mindestens 5 Minuten betragen. Bei zu schneller Flecainid-Injektion können hypotone Kreislaufreaktionen auftreten.

Zur Verdünnung des Ampulleninhaltes darf nur chloridfreie Glukoselösung (5 %ig) verwendet werden, da Flecainid mit Chlorid-Ionen Niederschläge bilden kann.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild des Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Flecainidacetat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Herzinsuffizienz und bei Patienten nach Myokardinfarkt bei Vorliegen asymptomatischer ventrikulärer Ektopien oder asymptomatischen, nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien,
- kardiogenem Schock,
- schwerer Bradykardie,
- bekanntem Brugada-Syndrom,
- SA-Blockierungen,
- Falls kein Herzschrittmacher vorhanden ist, darf Aristocor nicht bei Patienten mit Sinusknotensyndrom oder Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, atrialen und intraventrikulären Leitungsstörungen, AV-Block 2. oder höheren Grades, Schenkelblock oder distalen Leitungsstörungen angewendet werden.
- Patienten mit lang anhaltendem Vorhofflimmern, bei denen eine Konversion zum Sinusrhythmus nicht versucht wurde,
- Patienten mit hämodynamisch signifikanter Herzklappenerkrankung,
- bei gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse I.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Flecainid-Anwendungen sind unter EKG-Kontrolle (Monitoring) und Blutdruckkontrolle durchzuführen. Hierbei ist es wünschenswert, dass Einrichtungen für etwaige Stützungsmaßnahmen zur Verfügung stehen.

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 (s. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Da die Plasmaelimination von Flecainid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion erheblich verzögert sein kann, sollte Aristocor bei diesen Patienten nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel wird empfohlen.

Aristocor sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 35 ml/min/1,73 m²) und eine Überwachung der Therapie wird empfohlen.

Bei älteren Patienten kann die Eliminationsrate von Flecainid aus dem Plasma vermindert sein. Dies sollte bei Dosisanpassungen berücksichtigt werden.

Eine Hypokaliämie, aber auch eine Hyperkaliämie oder andere Störungen des Elektrolythaushalts sollten vor der Gabe von Flecainid ausgeglichen werden. 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 muss eine schwere Bradykardie oder ausgeprägte Hypotonie ausgeglichen 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 Arzneimitteln, die die Herzleistung steigern, ein Ausgleich (medikamentöse Kompensation) durchgeführt worden ist.

Flecainid hat eine selektive Wirkung, die die Refraktärperiode der anterograden und insbesondere der retrograden Erregungsleitung verlängert. Flecainid verlängert das QT-Intervall und erweitert den QRS-Komplex um 12-20 %. Das JT-Intervall wird nur geringfügig beeinflusst, es wurden jedoch Verlängerungen des JT-Intervalls von bis zu 4 % beschrieben. Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, können auch Torsade de pointes verursachen, eine polymorphe Ausprägung der ventrikulären Tachykardie, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einhergeht. Aufgrund des möglichen additiven Effekts, sollte die gemeinsame Verabreichung von Flecainid und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern oder mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5.).

Es ist bekannt, dass Flecainid die endokardiale Reizschwelle erhöht, d.h. die endokardiale Reizempfindlichkeit sinkt. Diese Wirkung ist reversibel und bei akuten Herzschrittmacheranwendungen ausgeprägter als bei chronischen. Flecainid sollte daher bei allen Patienten mit permanentem Schrittmacher 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 bereitsteht.

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. Flecainid sollte bei Patienten mit akutem Vorhofflimmern nach Herzoperationen 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.

Wie andere Antiarrhythmika kann Flecainid proarrhythmische Wirkungen verursachen, d. h. es kann schwerere Arrhythmien auslösen, die Häufigkeit einer bestehenden Arrhythmie erhöhen oder die Schwere der Symptome verstärken (siehe Abschnitt 4.8).

Flecainid darf bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder anormaler linksventrikulärer Funktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.8).

Durch die Flecainid-Therapie kann sich ein Brugada-Syndrom manifestieren. Falls sich während der Behandlung mit Flecainid EKG-Änderungen entwickeln, die auf ein Brugada-Syndrom hinweisen, sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Flecainid wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da nicht genügend Informationen über die Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen. Milchprodukte (Milch, Säuglingsnahrung, möglicherweise Joghurt) können die Resorption von Flecainid, bei Kindern und Säuglingen, reduzieren. Es gibt jedoch Berichte über eine Flecainid-Toxizität bei Kindern, bei welchen die Milchaufnahme reduziert wurde und bei Säuglingen, die von Ersatzmilchnahrung zu Dextrose-Nahrung umgestellt wurden.

Bei der Umstellung von Aristocor, einem Arzneimittel mit einer schmalen therapeutischen Breite, auf ein anderes Arzneimittel bedarf es Vorsicht und einer sorgfältigen Überwachung.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen siehe 4.5.

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.

Dieses Arzneimittel enthält 37,6 mg Natrium pro Ampulle., entsprechend 1,9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Antiarrhythmika der Klasse I: Flecainid darf wegen des erhöhten Risikos für kardiale Nebenwirkungen nicht mit anderen Antiarrhythmika der Klasse I angewandt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Antiarrhythmika der Klasse II: Die Möglichkeit additiver negativer inotroper Wirkungen von Antiarrhythmika der Klasse II, d. h. Beta-Rezeptorenblockern sollte berücksichtigt werden. 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.

Antiarrhythmika der Klasse III: 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 (s. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“). Der Patient sollte engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Überwachung der Plasmaspiegel wird unter diesen Umständen dringend empfohlen.

Antiarrhythmika der Klasse IV: Die Anwendung von Flecainid mit Kalziumkanalblockern, z. B. Verapamil, sollte nur mit Vorsicht in Erwägung gezogen werden.

Aufgrund von Wechselwirkungen, die erhöhte Plasmakonzentrationen verursachen, können lebensbedrohliche bis hin zu tödlichen Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.9). Flecainid wird hauptsächlich über CYP2D6 metabolisiert; die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses Isoenzym inhibieren (z.B.: Antidepressiva, Neuroleptika, Propranolol, Ritonavir, manche Antihistaminika) oder induzieren (z.B.: Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin), kann die Plasmakonzentrationen von Flecainid erhöhen bzw. vermindern.

Ein Anstieg der Plasmaspiegel kann auch die Folge einer eingeschränkten Nierenfunktion sein, aufgrund einer reduzierten Clearance von Flecainid (siehe Abschnitt 4.4).

Antihistaminika: erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien mit Mizolastin und Terfenadin (gleichzeitige Anwendung vermeiden).

Virustatika: Die Plasmakonzentrationen werden durch Ritonavir erhöht (erhöhtes Risiko ventrikulärer Arrhythmien; gleichzeitige Anwendung vermeiden).

Antidepressiva: Fluoxetin, Paroxetin, Moclobemid und andere Antidepressiva erhöhen die Plasmakonzentration von Flecainid; erhöhtes Risiko für Arrhythmien mit trizyklischen Antidepressiva.

Antiepileptika: Bei Patienten, die bekannte Enzyminduktoren (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) erhalten, ergeben begrenzte Daten Hinweise auf einen nur 30 %-igen Anstieg der Eliminationsrate von Flecainid.

Antipsychotika: Clozapin – erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Malariamittel: Chinin führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Flecainid.

Antimykotika: Terbinafin kann aufgrund der Hemmung der CYP2D6-Aktivität zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Flecainid führen.

Diuretika: Klasseneffekt aufgrund einer Hypokaliämie mit nachfolgender Kardiotoxizität.

H2-Antihistaminika (zur Behandlung von Magengeschwüren): Der H2-Antagonist Cimetidin hemmt die Metabolisierung von Flecainid. Bei gesunden Personen, die Cimetidin (1 g täglich) über 1 Woche erhielten, war die AUC von Flecainid um ca. 30 % und die Halbwertszeit um ca. 10 % erhöht.

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 (s. Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Arzneimittel zur Raucherentwöhnung: Die gleichzeitige Anwendung von Bupropion (metabolisiert über CYP2D6) mit Flecainid sollte mit Vorsicht erfolgen und im niedrigeren Dosisbereich der gleichzeitig verabreichten Medikation begonnen werden. Wird Bupropion zusätzlich zum Behandlungsschema eines Patienten gegeben, der bereits Flecainid erhält, sollte die Notwendigkeit einer Dosisreduktion der ursprünglichen Medikation in Erwägung gezogen werden.

Herzglykoside: Flecainid kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Digoxin um etwa 15 % führen; dies ist bei Patienten mit Plasmaspiegeln im therapeutischen Bereich jedoch kaum von klinischer Bedeutung. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten die Digoxinplasmaspiegel frühestens 6 Stunden nach einer Digoxindosis zu bestimmen, vor oder nach der Gabe von Flecainid.

Antikoagulanzen: Die Behandlung mit Flecainid ist mit der Anwendung oraler Antikoagulanzen kompatibel.

Arzneimittel, die Torsade de Pointes induzieren können oder das QT-Intervall verlängern: Flecainid sollte mit äußerster Vorsicht in Verbindung mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes induzieren können oder zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (beispielsweise Antiarrhythmika der Klasse IA (bei gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse I ist Flecainid kontraindiziert, siehe 4.3) und III, Antipsychotika (z.B.: Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z.B.: Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin, Anti-Malaria-Behandlung, insbesondere Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) usw., verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur unzureichende Daten über die Anwendung von Flecainid beim Menschen in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien sind im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Hohe Dosen von Flecainid führten bei NZ-White-Kaninchen zu einigen fetalen Anomalien; diese Effekte wurden jedoch nicht

bei Dutch-Belted- Kaninchen, Mäusen oder Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen wurde nicht nachgewiesen. Daten zeigten, dass Flecainid die Plazenta passiert. Flecainid ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Stillzeit

Flecainid wird beim Menschen mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Die Plasmakonzentrationen beim gestillten Säugling sind 5-10 Mal niedriger als therapeutische Arzneimittelkonzentrationen. Obwohl das Risiko von Nebenwirkungen für den gestillten Säugling sehr gering ist, wird Flecainid während der Stillzeit nur angewendet, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Fertilität

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte Flecainid keinen Einfluss auf die Zeugungs- bzw. Gebärfähigkeit; Daten beim Menschen liegen nicht vor.

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

Durch das 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, 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:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % - < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % - < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % - < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %, einschließlich Einzelfälle
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:

Selten: Halluzinationen, Depression, Verwirrtheit, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Amnesie.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel (Gleichgewichtsstörungen), der in der Regel vorübergehend ist.

Selten: Parästhesien, Ataxien, Hypästhesien, vermehrtes Schwitzen, Synkope, Tremor, Hautrötung (Flush), Somnolenz, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Krampfanfälle, Dyskinesie.

Erkrankungen des Auges:

Sehr häufig: Sehstörungen, z.B. Doppeltsehen, Verschwommensehen.

Sehr selten: Hornhauteinlagerungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Tinnitus, Vertigo.

Herzerkrankungen:

Häufig: Proarrhythmische Wirkungen (insbesondere bei Patienten mit struktureller Herzkrankheit).

Gelegentlich: Patienten mit Vorhofflattern können eine 1:1-Überleitung mit erhöhter Herzfrequenz entwickeln.

Nicht bekannt: Dosisabhängige Verlängerungen des PR- und QRS-Intervalls können auftreten; Torsade de pointes; Änderung der Schrittmacherschwelle (siehe Abschnitt 4.4).
AV-Block II. Grades und AV-Block III. Grades, Herzstillstand, Bradykardie, Herzinsuffizienz/dekompensierte Herzinsuffizienz, Brustschmerzen, Hypotonie, Myokardinfarkt, Herzklopfen, Sinusarrest und Tachykardie (AT oder VT) oder Kammerflimmern. Ein vorbestehendes Brugada-Syndrom kann sich manifestieren.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe.

Selten: Pneumonitis.

Nicht bekannt: Lungenfibrose, interstitielle Lungenerkrankung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Durchfall, Dyspepsie, Blähungen.

Erkrankungen der Leber und der Galle:

Selten: erhöhte Leberenzymwerte, mit und ohne Gelbsucht.

Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: allergische Dermatitis, einschließlich Hautausschlag, Alopezie.

Selten: schwere Urtikaria.

Sehr selten: Lichtempfindlichkeit.

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Arthralgien, Myalgien

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Ödeme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax. +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Überdosierung von Flecainid stellt einen potentiell lebensbedrohlichen Notfall dar. Erhöhte Arzneimittelempfindlichkeit und Plasmaspiegel über dem therapeutischen Spiegel können auch die Folge von Arzneimittelwechselwirkungen sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Symptome einer Flecainid-Überdosierung verlaufen in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis, dem Zeitpunkt der Entgiftungsmaßnahmen und dem Funktionszustand des Myokards. Bei Überdosierungen können kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen auftreten, die unter dem Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 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 Methode bekannt, Flecainid rasch aus dem Organismus zu entfernen. Weder Dialyse noch Hämo-perfusion sind wirksam. Die Behandlung sollte unterstützend sein und kann die Entfernung von nicht absorbiertem Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt einschließen. Weitere Maßnahmen können inotrop wirkende Substanzen oder herzstärkende Mittel sein, wie z. B. Dopamin, Dobutamin oder Isoproterenol sowie mechanisch assistierte

Beatmung und kreislaufunterstützende Maßnahmen (z. B. Ballonpumpe). Bei Vorliegen von Leitungsstörungen sollte die Einführung eines temporären transvenösen Schrittmachers in Erwägung gezogen werden.

Bei einer angenommenen Plasmahalbwertszeit von ca. 20 h können diese unterstützenden Behandlungen über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Eine forcierte Diurese mit Ansäuerung des Urins fördert theoretisch die Ausscheidung des Arzneimittels (zur pH-Wert-abhängigen Elimination von Flecainid siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Die Behandlung sollte folgende Maßnahmen einschließen:

Allgemeine Maßnahmen:

- Absetzen von Flecainid bzw. Dosisreduktion,
- 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 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 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. Intravenöses 8,4%iges Natriumbicarbonat reduziert die Aktivität von Flecainid.
- 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.
- 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: CO1BC04

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 Kammer-Komplexe. 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
Eliminationshalbwertszeit: 12-27 h
pKa-Wert: 9,3

Flecainid wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 90-95%. Im Allgemeinen werden Steady-State-Bedingungen nach ca. 4 Tagen (entspricht ca. 5 Halbwertszeiten) erreicht. Bei Patienten mit Dosierungseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“) 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.

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei herzkranken Patienten beträgt etwa 20 Stunden. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die erfolgreich mit Flecainid (200-500mg/Tag) 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 den Fäzes werden lediglich 5 % Flecainid einschließlich der Metaboliten aufgefunden.

Ca. 42% Flecainid werden bei gesunden Patienten (Dosis 200mg) unverändert renal ausgeschieden, weitere 14% werden als Hauptmetaboliten (Meta-O-dealkyliertes Flecainid und Meta-O-dealkyliertes Laktam) ausgeschieden.

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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“.

Die Plasma-Eiweißbindung von Flecainid beträgt ca. 40 % 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 LD₅₀ Werte (halb-maximal letale Dosen) von Flecainid ergaben sich bei einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen:

	LD ₅₀ (mg/kg)	
	i.v.	i.p.
per os		

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/Tag 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/Tag, beim Hund ab 5 mg/kg/Tag) 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/Tag 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. Diese Wirkungen traten jedoch nicht bei anderen Kaninchenstämmen sowie Ratten und Mäusen auf.

Tragzeitverlängerungen wurden bei Ratten bei einer Tagesdosis von 50 mg/kg beobachtet. Auswirkungen auf die Fertilität ergaben sich nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %, Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Flecainid kann mit Chlorid-Ionen Niederschläge bilden. Daher darf Aristocor Injektionslösung nicht mit isotonischer Natriumchloridlösung, sondern nur mit chloridfreier Glukoselösung (5 %ig) verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Klarglasampullen (Typ I) zu je 15 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20061

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.Juli 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig