

Flecainide

Document: Flecainide monografie 180726.doc
(/Media/Default/images/Flecainide%20monografie%20180726.doc)

Laatst bijgewerkt:
woensdag 22 augustus 2018 16:55:00

Synoniemen

Tambocor

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Indicatiegebied (1–4): verschillende (supra-)ventriculaire aritmieën en atriumfibrilleren

Monstermateriaal (5): stolbloed, bepaling in serum

Afnametijdstip (6): dalspiegel: voor nieuwe dosis, en tenminste 4-8 uur na inname

Bewaarcondities (5): -20°C

Interpretatie (1–10):
therapeutische concentraties: Dal: 200 - 1000 µg/L
Top: 750 – 1250 µg/L
toxische concentraties: Dal: > 1000 µg/L

TDM bewijsniveau (11) 3

Inleiding

Flecainide is een klasse Ic anti-aritmicum en wordt o.m. toegepast bij verschillende (supra-) ventriculaire aritmieën en atriumfibrilleren. Routinematige TDM bij flecainide kan in een aantal gevallen zinvol zijn, voornamelijk bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen, genetisch polymorfisme, ouderen, kinderen of bij vermoeden van toxiciteit.

De leverancier adviseert TDM uit te voeren naast ECG-controle. In de praktijk wordt flecainide niet vaak bepaald, we stellen daarom voor bewijsniveau 3: Overweeg routinematige TDM alleen indien ernstige toxiciteit kan worden voorkomen. Gebruik TDM om te onderzoeken of bijwerkingen kunnen worden verklaard door te hoge blootstelling (11). De literatuur is eenduidig over welke referentiewaarden aan te houden.

Doseringsrichtlijnen

Dosering bij volwassenen:

Oraal: 100-400 mg in 1-2 doses, afhankelijk van vertraagde of normale afgifte
Intraveneus als bolus: (1,3).
Intraveneus als infuus: onder ECG controle 2 mg/kg (max 150 mg) in tenminste 10 min. (1,3).
aanvankelijk 2 mg/kg in 30 min, het eerstvolgende uur 1.5 mg/kg, daarna 0.1-0.25 mg/kg per uur, max. 600 mg per 24 uur. Bij i.v. therapie langer dan 24 uur op geleide van het ECG en de serumconcentratie (1,3).

Kinderen: zie <https://www.kinderformularium.nl/> (<https://www.kinderformularium.nl/>) (12).

Referentiewaarden

Spiegelafname

Als gevolg van de smalle therapeutische breedte en genetisch polymorfisme (CYP2D6) kan het bepalen van serumconcentraties zinvol zijn. Hiertoe kan 2-5 dagen na start van de therapie en voor de nieuwe gift een spiegel afgenomen worden (1,2,6,8).

Gezien de smalle therapeutische breedte van flecaïnide is het aanbevolen om bij patiënten met ernstige nier- en/of leverfunctiestoornissen en bij ouderen de dosering in te stellen d.m.v. ECG-controle en evt. bloedspiegelbepalingen (1,2,8). De fabrikant adviseert om in alle gevallen de behandeling en doseringswijzigingen onder ECG- en spiegelcontrole in te stellen (3).

Bij kinderen wordt geadviseerd de behandeling klinisch in te stellen, onder controle van ECG en serumconcentraties (12).

Interpretatie resultaten

Therapeutische dalspiegels zitten tussen 200-1000 µg/L (8,13–25), hogere dalspiegels (700-1000 µg/L) zijn geassocieerd met het verhoogd optreden van bijwerkingen (3,7,8).

Effectieve topspiegels (750 – 1250 µg/L) worden beschreven in de literatuur (7), maar bepaling ervan is zelden geïndiceerd (bijv. bij vermoeden van interacties of toxiciteit).

Indien flecaïnide wordt gebruikt bij foetale tachycardie worden dezelfde maternale spiegels nagestreefd (26,27).

Toxiciteit

Toxische dalspiegel: 1000 – 1500 µg/L (2,7–10,15,16,19,22,25).

Dalspiegels tussen 700 en 1000 µg/L zijn geassocieerd met het verhoogd optreden van bijwerkingen (3,7,8). Een verdubbeling van de maximale therapeutische dagdosering (400mg) kan al levensbedreigende toxiciteit veroorzaken (9,10). Symptomen: beginnen meestal binnen 30 minuten na inname en zijn o.m. hypotensie, convulsies, geleidingsvertraging, bradycardie, ventriculaire tachy-aritmieën, cardiogene shock en coma (2,9,10).

Behandeling: maagspoelen overwegen afhankelijk van tijdstip van inname. Actieve kool toedienen, bij preparaten met vertraagde afgifte herhalen à 6 uur. Cardiale monitoring en symptomatisch behandelen, voor meer informatie wordt verwezen naar <http://toxicologie.org/monografie/flecainide> (10).

Achtergrondinformatie

Farmacokinetiek

De biologische beschikbaarheid van flecaïnide is ongeveer 90%, de biologische beschikbaarheid van het preparaat met gereguleerde afgifte is meer dan 75%. (1) Flecaïnide ondergaat nauwelijks first-pass metabolisme (3).

De C_{max} van de tabletten is 0,5-6 uur (3,7). Na inname van een preparaat met vertraagde afgifte begint de serumconcentratie na 2 tot 3 uur na toediening te stijgen, waarna de C_{max} wordt bereikt na 21-25 uur. De 'steady state'-serumconcentratie wordt na ong. 5 dagen bereikt (3).

De eiwitbinding van flecaïnide is ongeveer 40%. (1–3) Flecaïnide heeft een verdelingsvolume van gemiddeld 8,3 l/kg (5-13,4 L/kg) (1).

Flecaïnide is substraat voor CYP2D6. Het wordt voor een groot deel in de lever gemetaboliseerd, waarbij voornamelijk meta-O-desalkylflecaïnide en meta-O-desalkyllactamflecaïnide worden gevormd. Deze metabolieten zijn nauwelijks farmacologisch actief (1,3,7).

Flecaïnide en de gevormde metabolieten worden het grootste deel via de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer 30% onveranderd en de rest als metabolieten. Ongeveer 5% van de flecaïnide wordt via de feces uitgescheiden (2,3,7).

De halfwaardetijd van flecaïnide is ongeveer 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd varieert na i.v. toediening tussen 7 en 19 uur en na orale toediening tussen 7 en 22 uur en is gemiddeld 14 uur bij 'healthy subjects'. Deze is verlengd bij nierfunctiestoornissen, hartfalen en alkalische urine. Bij zieke patiënten (aritmieën en hartfalen) is deze verlengd, naar 19-22 resp. 14-26 uur (1–3).

Invloed van voedsel

Bij volwassenen is er geen effect van voedsel op de absorptie van flecaïnide. Bij kinderen kan inname van melk en melkproducten de absorptie verminderen. Hierdoor kan bij een verminderde inname van melk en melkproducten de serumspiegel stijgen (1,2).

Effect van nierfunctie

Flecaïnide en de gevormde metabolieten worden vrijwel volledig met de urine uitgescheiden. Ongeveer 30% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden (2,3).

Bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd verlengd zijn naar 17-20 uur, en bij end stage renal disease kan de halfwaardetijd verlengd zijn van 19-27 uur. Bij hemodialyse is de halfwaardetijd ongeveer 26 uur (2). De klinische relevantie hiervan is onbekend. Met hemodialyse wordt ongeveer 1% van het onveranderd flecaïnide uitgedialyseerd (3,28).

Invloed van de leverfunctie

Flecaïnide is substraat voor CYP2D6. Het wordt voor een groot deel in de lever gemetaboliseerd, waarbij voornamelijk meta-O-desalkylflecaïnide en meta-O-desalkyllactamflecaïnide worden gevormd. Deze metabolieten dragen niet significant bij aan het farmacologisch effect (2,3,7). De R-enantiomeer wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, de S-enantiomeer wordt via andere routes gemetaboliseerd. Bij rokers verloopt het metabolisme mogelijk sneller (1).

Farmacogenetica (29)

Flecaïnide is substraat voor CYP2D6, de spiegel van flecaïnide kan door genetische polymorfismen worden beïnvloed. Hierdoor is het risico op bijwerkingen en toxiciteit verhoogd. Als gevolg van genetisch polymorfisme kan het bepalen van bloedspiegels, naast ECG-controle, zinvol zijn.

Genetisch polymorfisme	Farmacokinetisch effect	Advies
Poor metabolizers	toename AUC met 51-108% en afname klaring met 42%.	Verlaag de dosis tot 50% van de normale dosis en maak een ECG en monitor de serumconcentratie.
Intermediate metabolizers	toename AUC met 7-23% toe.	Verlaag de dosis tot 75% van de normale dosis en maak een ECG en monitor de serumconcentratie*
Ultra rapid metabolizers	Er zijn geen gegevens beschikbaar van ultra-rapid metabolizers. Op theoretische gronden is de serumconcentratie van flecaïnide verlaagd wanneer de metabole activiteit van CYP2D6 toeneemt en neemt het risico op een verminderde activiteit toe.	Meet uit voorzorg de serumconcentratie te meten, een ECG te maken, of te kiezen voor een anti-aritmicum dat niet of in mindere mate door CYP2D6 gemetaboliseerd wordt (bijv. sotalol, disopyramide, kinidine en amiodaron).

*Uitgezonderd provocatietest voor Brugadadiagnostiek, in dit geval is aanpassing van dosering niet noodzakelijk. Voor meer informatie wordt verwezen naar <https://kennisbank.knmp.nl/article/farmacogenetica/1592-1593-1594.html> (<https://kennisbank.knmp.nl/article/farmacogenetica/1592-1593-1594.html>) (29).

Pediatrie populatie

Bij neonaten is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot ong. 29 uur, bij kinderen vanaf 3 maanden bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 11-12 uur. Bij kinderen van een jaar is de eliminatiehalfwaardetijd 6 uur. Bij kinderen van 1 tot 12 jaar is de halfwaardetijd 8 uur. Vanaf een leeftijd van 12 jaar is de halfwaardetijd vergelijkbaar met volwassenen (2)

Interacties

De combinatie met ritonavir of tipranavir is gecontraïndiceerd. De serumconcentratie van flecaïnide kan dalen door efavirenz, etravirine en nevirapine. De serumconcentratie kan stijgen door cobicistat (1).

Flecaïnide kan het QTc-interval verlengen, en het ontstaan van torsade de pointes is gemeld. Het risico hierop wordt verhoogd in combinatie met andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (1).

Flecaïnide wordt via CYP2D6 gemetaboliseerd, hierdoor kan de serumconcentratie stijgen door gelijktijdig gebruik van CYP2D6 remmers. (1) Daarom adviseert de fabrikant patiënten die gelijktijdig worden behandeld met cimetidine of amiodaron nauwlettend te controleren en lager te doseren (3). In dit geval kan het bepalen van bloedspiegels, naast ECG controle, zinvol zijn

PK parameters

-

Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur ⁻¹)	Kelr (uur ⁻¹ /ml/min)	F	Ka (uur ⁻¹)	Literatuur
Algemeen	4,9 ± 0,4	0,039 ± 0,02	0,00033 ± 0,00016	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,5	(6)

Literatuur

- Anoniem. Flecaïnide. KNMP Kennisbank: Informatorium Medicamentorum. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie;
- Micromedex® 2.0, (electronic version). Thomson Reuters (Healthcare), Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: month/day/year).
- Summary of Product Characteristics Tambacor, tablet 50 mg, CR 50/100/150/200 mg, injectievloeistof. 2018.
- Post T, editor. Flecaïnide: Drug information. UpToDate. Waltham, MA;
- Deneer VHM, Lie-A-Huen L, Kingma JH, Proost JH, Gossen SA, Stuurman A, et al. Absorption kinetics and pharmacodynamics of two oral dosage forms of flecaïnide in patients with an episode of paroxysmal atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60(10):693–701.
- Touw DJ. Toegepaste farmacokinetiek VU Ziekenhuis. Amsterdam: Apotheek Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit; 1997.
- Moffat AC. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Londen, UK: Pharmaceutical Press; 2011. 1407-1408 p.
- Tamargo J, Le Heuzey J-YY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecaïnide. Eur J Clin Pharmacol. 2015 May;71(5):549–67.
- Dart RC. Medical Toxicology. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. 669-672 p. (MEDICAL TOXICOLOGY).
- Monografie flecaïnide. www.toxicologie.org.

11. Heine ter R, Huitema ADR, Mathijssen RHJ, Maarseveen van EM, Malingre MM, Wit de D, et al. [Therapeutic drug monitoring' van tyrosinekinaseremmers: precisie geneeskunde nog doeltreffender]. *Ned Tijdschr voor Oncol*. 2015;12(7):267–76.
12. Flecaïnide. *Kinderformularium*.
13. Tamargo J, Capucci A, Mabo P. Safety of flecainide. *Drug Saf*. 2012 Apr;35(4):273–89.
14. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Doran TC. Application of the Empore solid-phase extraction membrane to the isolation of drugs from blood: II. Mexiletine and flecainide. *Ther Drug Monit*. 1992 Oct;14(5):408–15.
15. Stas CM, Jacqmin PA, Pellegrin PL. Comparison of gas-liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of flecainide acetate. *J Pharm Biomed Anal*. 1989;7(12):1651–6.
16. Malikin G, Murphy M, Lam S. Assay of flecainide in serum by high-performance liquid chromatography after microscale protein precipitation. *Ther Drug Monit*. 1989;11(2):210–3.
17. Straka RJ, Hoon TJ, Lalonde RL, Pieper JA, Bottorff MB. Liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay methods compared for measuring flecainide acetate in serum. *Clin Chem*. 1987 Oct;33(10):1898–900.
18. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am J Cardiol*. 1984 Feb;53(5):41B–51B.
19. Takada M, Goto T, Kotake T, Saito M, Kawato N, Nakai M, et al. Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Feb;30(1):5–12.
20. Katori K, Homma M, Kuga K, Yamaguchi I, Sugibayashi K, Kohda Y. Liquid chromatographic determination of unbound flecainide in therapeutic drug monitoring. *J Pharm Biomed Anal*. 2003 Jun;32(2):375–80.
21. Breindahl T. Therapeutic drug monitoring of flecainide in serum using high-performance liquid chromatography and electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000 Sep;746(2):249–54.
22. Valdes R, Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry*. *Clin Chem*. 1998 May;44(5):1096–109.
23. Schmolling J, Renke K, Richter O, Pfeiffer K, Schlebusch H, Höller T. Digoxin, flecainide, and amiodarone transfer across the placenta and the effects of an elevated umbilical venous pressure on the transfer rate. *Ther Drug Monit*. 2000 Oct;22(5):582–8.
24. Obayashi M, Kosugi T, Yamazaki J, Matsumoto Y, Fukuoka M, Matsumoto M. Determination of concentrations of flecainide in human serum by high-performance liquid chromatography on a fluorocarbon-bonded silica gel column. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999 Apr;726(1–2):219–23.
25. Evers J, Eichelbaum M, Kroemer HK. Unpredictability of flecainide plasma concentrations in patients with renal failure: relationship to side effects and sudden death? *Ther Drug Monit*. 1994 Aug;16(4):349–51.
26. Levine J, Alexander M. Overview of the general approach to diagnosis and treatment of fetal arrhythmias. Post T, editor. *UpToDate*. Waltham, MA;
27. Vigneswaran T V., Callaghan N, Andrews RE, Miller O, Rosenthal E, Sharland GK, et al. Correlation of maternal flecainide concentrations and therapeutic effect in fetal supraventricular tachycardia. *Hear Rhythm*. 2014;11(11):2047–53.
28. Ashley C, Currie A, editors. *The Renal Drug Database* [Internet]. Third. Radcliff Publishing Ltd; Available from: <https://renaldrugdatabase.com/>
29. Flecaïnide CYP2D6 PM-IM-UM. KNMP Kennisbank: farmacogenetica.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn heeft meegewerkt: M.G.G. Sturkenboom, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, november 2008.

Bijlage

Revisie

Herziene versie is tot stand gekomen met medewerking van S.W. Waijer, AIOS ziekenhuisfarmacie, A.V. van Schoonhover, student farmacie en dr. M.G.G. Sturkenboom, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de NVZA, juli 2018.