

Flecaïnide

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	1
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	2
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	3
Auteurs	3
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	7

Algemeen

Flecaïnide is een klasse Ic-antiarritmicum. Het vertraagt de prikkelgeleiding in alle weefsels van het hart, verhoogt de prikkel drempel en verlengt de refractaire periode. Flecaïnide wordt voornamelijk toegepast bij de behandeling van ventriculaire aritmieën en atriumfibrilleren.

Preparaten

Capsules met gereguleerde afgifte (acetaat) 50 mg, 100 mg, 150mg, 200mg
Tablet (acetaat) 50 mg en 100mg
Injectievloeistof (acetaat) 10 mg/ml, ampul 15 ml

Synoniemen

Tambocor

Toxische dosis

Een verdubbeling van de maximale therapeutische dagdosering (400mg) kan al levensbedreigende toxiciteit veroorzaken. Er zijn case reports van letale overdosering met 1200mg, levensbedreigende toxiciteit na innemen van 1500 mg en overleving na IC-opname na innemen van 9000 mg. (1,2)

Kinetiek

- Absorptie** De biologische beschikbaarheid van een gewoon preparaat is 90%, van een gereguleerde afgifte preparaat > 75%.
- Tmax** De Cmax van een gewoon preparaat wordt bereikt na 1-8 uur, van een preparaat met gereguleerde afgifte na 21-25 uur, waarna het een plateau bereikt tot en met 30 uur. Een stijging in flecaïnide spiegels na inname van een gereguleerde afgifte preparaat start vanaf 2-3 uur na inname. Steady-state plasmaconcentraties worden na ong. 5 dagen bereikt, wat van belang is bij de late toxiciteit.
- Vd** 8,3 (5-13,4) l/kg lichaamsgewicht. Flecaïnide verdeelt zich snel over de meeste weefsels.
- Eiwitbinding** De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 40-50% (voornamelijk aan alfa1-glycoproteïne).
- Eliminatie** Flecaïnide wordt voor 50-70% in de lever door CYP2D6 gemetaboliseerd, deels tot minder actieve metabolieten. Het wordt vrijwel volledig met de urine uitgescheiden (80-90%), waarvan 25-40% in onveranderde vorm. De kinetiek van flecaïnide is niet-lineair en de klaring neemt af bij toenemende dosering.
- Halfwaardetijd** De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 20 uur (12-27 uur). Bij nierfunctiestoornis, hartfalen en alkalische urine is de halfwaardetijd verlengd.

Therapeutische/Toxische waarde: (1,3)

Naam	Therapeutisch (mg/l)	Toxisch (mg/l)
Flecaïnide	0,2-1,0 mg/l	>1mg/l

Bij plasmaconcentraties > 0,7 mg/L (1,47 micromol/L) neemt de kans op bijwerkingen toe. Toxische effecten kunnen echter al bij therapeutische concentraties optreden, dit geldt met name voor patiënten met onderliggende hart- of nierfunctiestoornissen.

Klinisch beeld

Tijdens de eerste 30 minuten na een overdosering treden vaak gastro-intestinale klachten op, cardiovasculaire effecten openbaren zich vaak binnen 30-120 minuten. De kans op een ernstig klinisch beeld is bij patiënten met onderliggende hart- of nierfunctiestoornissen groter. Het maken van een ECG kan helpen om de ernst van de intoxicatie in te schatten, waarbij continue ritmemonitoring wordt geadviseerd. Over het algemeen wordt aangenomen dat de breedte van het QRS-complex correleert met de toxiciteit van flecaïnide.

Milde intoxicatie

Cardiaal: Hartkloppingen, hypotensie, pijn op de borst.

CNS: Duizeligheid, wazig zien (visusstoornissen), hoofdpijn, hallucinaties, lethargie, dysartrie

Overig: Misselijkheid, braken, droge mond, mydriasis

Ernstige intoxicatie

Cardiaal: Verlenging QT-tijd, QRS verlenging, PR-verlenging, bradycardie, (polymorfe) ventriculaire tachycardie en tachyarritmie, AV-blok, ventrikelfibrilleren, cardiogene shock, asystolie, Brugada ECG patroon (gekenmerkt door ST-segmentelevatie in de precordiale leads (V1 - V3) al dan niet in combinatie met ventriculaire tachyarritmieën) (4).

CNS: Convulsies, CNS-depressie tot coma. (1,2)

Overig: Hepatotoxiciteit, nierfalen, metabole acidose, leukocytose, elektrolytstoornissen (kalium (met name hypo-), natrium, magnesium en calcium), pulmonaal oedeem, hypotensie (tot shock).

Ademhalingsdepressie kan optreden, waarschijnlijk secundair aan de cardiale en circulatoire effecten.

Differentiaal diagnose

Intoxicaties met andere antiaritmica, TCA's of geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bloedspiegelbepalingen van flecaïnide worden routinematig uitgevoerd. In geval van een vermoede intoxicatie is het zou mogelijk een bloedspiegelbepaling uitgevoerd kunnen worden ten einde een inschatting te maken van de ernst van de intoxicatie. Nadeel van deze bepaling is dat de flecaïnidespiegel niet snel bekend is, omdat weinig centra de bepaling kunnen doen, en daarnaast is er een onduidelijke correlatie tussen de flecaïnide-concentratie en toxiciteit, vanwege de hoge mate van weefselbinding, wat de meerwaarde van een eventuele spiegelbepaling twijfelachtig maakt.

Gezien de potentiële ernst van de intoxicatie dient bij verdenking van een intoxicatie behandeling direct te worden ingezet, ook voordat de spiegel bekend is.

Benodigd voor het bepalen van flecaïnidespiegel:

Medium: serum, circa 2 ml

Methode: LC/MS/MS, duur minimaal 1 uur. Bepaling met HPLC (STIP) is ook mogelijk.

Overige diagnostiek

- ECG
- Elektrolyten (kalium, natrium, magnesium en calcium)
- Creatinine
- Arterieel bloedgas, inclusief pH
- Transaminases

Therapie

1 Algemeen

Ventriculaire tachycardieën veroorzaakt door een flecaïnide overdosering zijn moeilijk te behandelen en soms refractair voor antiaritmische therapie, cardioversie en ventriculaire pacing. Minimaliseer de overige factoren die een aritmie kunnen versterken, zoals elektrolytstoornissen of hypoxie. (2)

Alle patiënten met overdosering dienen ter observatie en bewaking van vitale functies opgenomen te worden. Na ingestie van een gewone tablet tenminste gedurende 6 uur en na ingestie van een tablet met

gereguleerde afgifte tenminste gedurende 12 uur observeren. Patiënten dienen continue ritmebewaking te krijgen indien mogelijk, anders dienen herhaaldelijk ECG's gemaakt te worden, bij voorkeur direct bij opname en in ieder geval 2, 3 en 6 uur na ingestie. Na normalisatie van het ECG nog 12 uur telemetrie-bewaking, omdat ritmestoornissen herhaald kunnen optreden.

2 Absorptievermindering

Maagspoeling kan nuttig zijn bij patiënten die zich binnen 1-2 uur na inname aanmelden met een potentieel levensbedreigende ingestie. (1,2) Ook is hierbij absorptievermindering met actieve kool geïndiceerd. Volledige darmlavage in combinatie met actieve kool is aangewezen in geval van intoxicatie met preparaten met vertraagde afgifte. (1) Maagspoelen of darmlavage uitvoeren vanwege de kans op complicaties en verergering van het klinisch beeld.

3 Eliminatieversnelling

Gezien het grote verdelingsvolume en hoge eiwitbinding zijn extracorporale eliminatietechnieken niet effectief. Echter, extracorporale ondersteuning (ECMO) kan overwogen worden bij instabiele patiënten, waarbij de artimieën leiden tot een significante vermindering van de cardiale output. Echter is er wel een risico op het verstopping van het ECMO-systeem wanneer dit in combinatie wordt gebruikt met intralipid. (14) Met hemodialyse wordt ongeveer 1% van het onveranderde flecaïnide verwijderd. (1,2,3,5,6)

4 Symptoombestrijding

Behandel een verlengde QTc tijd door middel van het corrigeren van de elektrolyten, met name Mg²⁺ en K⁺ niveaus zijn belangrijk. Er wordt suppletie van magnesium en/of kalium tot hoog-normale waarden nagestreefd om Torsades de Pointes te voorkomen. Bij een verlengde QRS tijd is natriumbicarbonaat geïndiceerd, echter dient hypokaliëmie voorkomen te worden. Behandel ECG afwijkingen en ventriculaire aritmieën met natriumbicarbonaat bolussen om de hoeveelheid door flecaïnide geblokkeerde natriumkanalen te verminderen en de hoeveelheid actief (geïoniseerd) flecaïnide te verminderen.

Alkaliniseren met een natriumbicarbonaatinfuus tot een pH van 7.45-7.55 (zie tabel 1).

Let op: bij een te hoge pH (> 7,6) neemt de kans op ritmestoornissen weer toe. (1,2) Alkaliniseren verlengt de halfwaardetijd van flecaïnide, waardoor de toxiciteit langer aan kan houden, maar is wel geïndiceerd bij een verlengd QRS complex. (3,5,7,8)

Torsades de pointes: behandel hemodynamische instabiele patiënten met electro-cardioversie. Stabiele patiënten met magnesium (Magnesiumsulfaat bolus 2 gram IV over 1 á 2 minuten, herhaal de 2 gram bolus en begin een infuus van 0.5 á 1 gram/uur; voorzichtig bij nierfunctieverlies). N.B: intoxicatieverschijnselen door een te hoge magnesiumconcentratie treden op boven 3 mmol/L. Indien correctie van de Mg²⁺ en K⁺ concentraties onvoldoende is, overweeg dan tijdelijke atrial overdrive pacing (130 tot 150 slagen per min), hierdoor verkort de refractaire periode en de QTc. Correctie en monitoring van de elektrolyten noodzakelijk (met name magnesium en kalium).

Andere antiaritmica zijn niet effectief. Gecontraïndiceerd zijn klasse Ia (kinidine, procainamide, disopyramide), klasse Ic (propafenon) en klasse III (amiodaron, sotalol) antiaritmica. (2) De toepassing van lidocaïne 50- 100mg als bolusinjectie voor chemische cardioversie is beschreven in 2 case reports (9,10), evenals een continu infuus van 4 gram/24. (11)

Corrigeer elektrolyten (hypomagnesiëmie, hypokaliëmie en hypocalciëmie).

Ter behandeling hypotensie: vochttoediening, vasoconstrictiva en inotropica: dopamine, (nor-)adrenaline en isoprenaline. (1,2,3,5)

TOXICOLOGIE.ORG

Behandel insulten met benzodiazepines. Overweeg bij aanhoudende insulten het toevoegen van propofol of barbituraten. Het toedienen van propofol kan leiden tot moeilijk te behandelen bloeddrukdalingen. (1,2)

Bij een ernstige flecaïnide intoxicatie met levensbedreigende hypotensie of aritmieën die niet voldoende reageren op de conventionele behandelingen, kan intralipid emulsie overwogen worden. (2,12,13, 14) Er is daarnaast een case report beschreven over CytoSorb en flecaïnide. (15)

Tabel 1. Doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 g (½ flacon) 12,5 g (¼ flacon)	evt. om de 3-4 uur bij retard preparaat
Movicolon		Zo nodig 1-2 sachets	
Natriumbicarbonaat		50 ml 8,4% oplossing iv in 5 minuten, zo nodig herhalen (in 10 minuten), afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH. Gevolgd door 2000 ml/24 uur 1,4% oplossing tot streefpH 7,45-7,55 of herstel van het ECG.	
Intralipid Emulsie		<ul style="list-style-type: none"> • Start met een intraveneuze bolus van 1,5 mL/kg in 1 minuut. (In de praktijk voor een volwassene van 70 kg: 100 mL in 1 minuut.) • Gelijk gevolgd door een intraveneus continue infuus van 0,25 mL/kg/minuut gedurende 30-60 minuten. • Evalueer het effect van de intraveneuze lipidenemulsie 5 minuten na start van de toediening: 1. Herhaal de bolusinjectie van 1,5 mL/kg indien bij cardiotoxiciteit de hartfunctie en circulatie niet herstelt. Dit kan 2x herhaald worden met een interval van 5 minuten. (Dus maximaal 	Max. 15 ml/kg

TOXICOLOGIE.ORG

		3 bolusinjecties inclusief de start bolusinjectie) en/of 2. Verdubbel de snelheid van het intraveneuze infuus naar 0,5 mL/kg/min 3. Na herstel van hartfunctie en circulatie: continueer het infuus gedurende minimaal 10 minuten of tot de maximale cumulatieve dosis van 10 mL/kg in 30 minuten is bereikt.	
Diazepam	Volwassenen Kinderen	i.v. 0,15 – 0,25 mg/kg (max. 100 mg/dag) i.v. 0,1 – 1 mg/kg (max. 0,25 mg/kg in 3 min.)	max. 5 mg/min

Auteurs

Versie 1

A. Sobels, Apotheek Haagse Ziekenhuizen,
L. Mitrov-Winkelmolen, Ikazia Ziekenhuis,
Prof dr D.J. Touw, UMCG

Versie 2

N.H.C. Loos, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam
Dr. E.J.F. Franssen, Apotheek OLVG, Amsterdam

Literatuur

1. Dart RC. Medical Toxicology, third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. ISBN 0-7817-2845-2
2. Micromedex 2.0, monografie flecaïnide. www.micromedexsolutions.com. Geraadpleegd 23/07/2014
3. Meda Pharma BV. SPC tekst Tambocor tabletten. 8 juli 2014. <http://db.cbg-meb.nl/IBteksten/h10098.pdf>
4. Tessitore E, Ramlawi M, Tobler O, Sunthorn H. Brugada Pattern Caused by a Flecaïnide Overdose. J Emerg Med 2017 Apr;52(4):e95-e97.
5. Meda Pharma BV. SPC tekst Tambocor capsules met gereguleerde afgifte. 10 juni 2002. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h27131.pdf>
6. Ashley C, Currie A. The Renal drug Handbook, third edition. Oxford: Radcliffe Publishing, 2009. ISBN-13: 978 184619 298 2

7. KNMP geneesmiddel informatiecentrum. Informatorium Medicamentorum. 2014. ISBN 978-90-70605-99-5
8. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas, monografie flecaïnide. www.farmacotherapeutischkompas.nl. Geraadpleegd 23/07/2014
9. Golman MJ, Mowry JB, Kirk MA. Sodium bicarbonate to correct widened QRS in a case of flecainide overdose. *J. Emerg Med* 1997, 15:183-186
10. Hanley NA, Bourke JP, Gascoigne AD. Survival in a case of life-threatening flecainide overdose. *Intensive Care Med* 1998;24:740-742
11. Palitzsch KD, Bode H, Huck K, et al. Succesful multiple resuscitation in flecainide poisoning. *Dtsch Med Wochensh* 1992;117:56-60
12. Ellsworth H, Stellpflug SJ, Cole JB, et al. A life-threatening overdose treated with intravenous fat emulsion. *PACE* 2013; 36:e87-e89
13. Sivalingam SK, Gadiraju VT, Hariharan MV, et al. Flecainide toxicity – treatment with intravenous fat emulsion and extra corporeal life support.
14. Newson JM, Santos CD, Walters BL, Todd BR. The Case of Flecainide Toxicity: What to Look for and How to Treat. *J Emerg Med* 2020 Aug;59(2):e43-e47.
15. De Schryver N, Hantson P, Haufroid V, Dechamps M. Cardiogenic shock in a hemodialyzed patient on flecainide: Treatment with Intravenous Fat Emulsion, Extracorporeal Cardiac Life Support, and CytoSorb® Hemoadsorption. *Case Rep Cardiol.* 2019; 2019: 1905871.
16. Hantson P, Wuidart C, Haufroid V. Severe and prolonged flecainide intoxication treated by extracorporeal life support: possible role of cytochrome P450 2D6 polymorphism? *Clin Toxicol (Phila)* 2019 Jul;57(7):672-673.

Bijlagen

Geen.

Revisie

- Aanpassingen/aanvullende farmacokinetiek, klinisch beeld en therapie op basis van gegevens vergiftigingen.org. Alle informatie komt na aanpassing overeen.
- vergelijking met richtlijn eerste opvang intoxicaties in het ziekenhuis (dec 2017). Ned.Internisten vereniging. Alles komt hiermee overeen, alleen maximale dosering voor intralipid toegevoegd op basis van het document
- Nieuwe literatuurbevindingen toegevoegd. Wel aantal extra casereports gepubliceerd, maar deze beschrijven geen nieuwe informatie voor deze monografie. Alleen 1 case report geeft wel nieuwe informatie, namelijk over de mogelijke invloed van een CYP2D6 polymorfisme, wat de kans op ernstige intoxicatie zou vergroten en ook de duur van de intoxicatie verlengen. Deze monografie is vooral voor de acute setting en daarom heb ik deze informatie achterwege gelaten.
- Bronnen in juiste volgorde gezet