

Flecaïnide + CYP2D6-remmers

MFB 7222

EM = extensive, metaboliser, 'normale' metabole capaciteit; PM = poor metaboliser, sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit; IM = intermediate metaboliser, verlaagde metabole capaciteit;

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lim KS. Br J Clin Pharmacol 2008;66:660-6. doi: 10.1111/j.1365- 2125.2008.03267.x.	flecaïnide + paroxetine	toename AUC flecaïnide bij CYP2D6 EM (n=7) 1.3x en bij IM (n=7) 1.2x geen wijziging bij PM (n=7) geen wijziging Regime: flecaïnide 200 mg op dag 1 en dag 15 en paroxetine 20 mg op dag 8-14.	3A
Lim KS. Clin Ther. 2010;32:659-66. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.0 02.	flecaïnide + paroxetine	'follow on' PK-studie van Lim 2008; zelfde groepen, zelfde regime: toename QTcl interval bij EM 6.9 ms, bij IM 5.8 ms en bij PM 3.9 ms toename QTcF interval bij EM 6.5 ms, bij IM 6.7 ms; geen wijziging bij PM QTcF = QT interval corrected using the Fridericia formula QTcl = QT interval individually corrected using mixed-effects modeling.	2-3A?
Tjandra-Maga TB. Br J Clin Pharmac 1986;22:108-10.	flecaïnide + cimetidine	toename AUC flecaïnide 1.3x; toename Tmax 1.8→3.6h; toename excretie in urine in overanderde vorm 31→38%; t _{1/2} niet significant gewijzigd Regime: flecaïnide 200 mg op dag -7 (controle), dag 2 en dag 7 en cimetidine 1 g/dag op dag 1-8; 8 vrijwilligers Auteurs: waarschijnlijk remming metabolisme, maar toename biologische beschikbaarheid flecaïnide kan niet worden uitgesloten	2-3A
SPC Tambocor	flecaïnide + cimetidine	zelfde getallen als Tjandra-Maga 1986 toename AUC flecaïnide met ong. 30% en t _{1/2} met ong. 10% na 1 week cimetidine bij proefpersonen Het kan zijn dat de dosering verlaagd moet worden; dosering mag niet hoger dan 200 mg per dag.	2A
Munafo A. Eur J Clin Pharmacol 1992;43:441-3	flecaïnide + kinidine	toename AUC flecaïnide 1.3x, t _{1/2} 1.3x verlengd, afname niet-renale klaring met 28% Regime: kinidine 50 mg oraal en na 1 week kinidine 50 mg 's avonds gevolgd door flecaïnide 150 mg i.v. de volgende dag; 6 vrijwilligers waarvan 1 CYP2D6 PM. Auteurs: As expected the volunteer with the lowest flecaïnide clearance (and the lowest fall after quinidine) was the poor metabolizer for dextromethorphan.	2-3A
Birgersdotter UM. Br J Clin Pharmac 1992;33:275-280.	flecaïnide + kinidine	R(-)-flecaïnide: ↓metabole klaring 269→193 ml/min, ↑renale klaring 118→143 ml/min en ↑urine uitscheiding 16.6→21.5%; Regime: patiënten chronisch op flecaïnide en kinidine 50 mg elke 6 uur gedurende 5 dagen; 6 patiënten, CYP2D6 EM (n=5) en PM (n=1)	3A

Overig	Stof	Effect
Tsao YY Br J Clin. Pharmac 1986;22:108-10.	flecaïnide + paroxetine	Verwardheid en paranoia bij een vrouw (69) sinds 5 jaar op paroxetine 40 mg/dag, 2 weken na start flecaïnide 100 mg 2x per dag vanwege atriumfibrilleren. Flecaïnidespiegel 1360 µg/l. Klachten verdwenen 3 dagen na verlagen flecaïnide naar 50 mg 2x per dag en staken paroxetine. GIC: effect flecaïnide 200 mg/dag zonder paroxetine niet bekend. Bijwerkingen flecaïnide oa hallucinaties, depressie, verwardheid, angst, amnesie, slapeloosheid. Werkgroep Interacties 24-9-20: twijfel over onderbouwend, geen eenduidig oordeel.
SPC Tambocor	flecaïnide + paroxetine/ fluoxetine	paroxetine, fluoxetine en andere antidepressiva verhogen de plasmaspiegel van flecaïnide; er is een verhoogd risico van aritmie met gebruik van tricyclische antidepressiva.
SPC Tambocor	flecaïnide + terbinafine	terbinafine kan de plasmaspiegel van flecaïnide verhogen als gevolg van zijn remming van de CYP2D6-activiteit.
NVZA TDM-monografie Flecaïnide https://tdm-monografie.org/monografie/flecaïnide	flecaïnide	therapeutische Cmin 200 - 1000 µg/L - Cmax 750 – 1250 µg/L toxische Cmin > 1000 µg/L Interpretatie: therapeutische Cmin zitten tussen 200-1000 µg/L, hogere Cmin (700-1000 µg/L) zijn geassocieerd met het verhoogd optreden van bijwerkingen. Effectieve Cmax (750 – 1250 µg/L) worden beschreven in de literatuur, maar bepaling ervan is zelden geïndiceerd (bijv. bij vermoeden van interacties of toxiciteit). 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.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 26-11-20 en 24-9-20: Ja/Ja obv kinetische data. Advies: bij start remmer probeer deze te vervangen, anders monitoren. Bij start flecaïnide: doseer op geleide van effect, bijwerkingen en flecaïnidespiegel.

Verfijnen tot MFB: uiteindelijk besloten dit niet te doen. Men wil toch altijd een signaal, zowel 1^e als 2^e lijn, ongeacht of het start remmer of start flecaïnide betreft. Flecaïnide wordt gestart door cardioloog, die moet wel weten dat CYP2D6-remmer in gebruik is.

Stockley:

cimetidine: waarschijnlijk remming CYP2D6. Monitor bijwerkingen en overweeg dosisverlaging;

kinidine: waarschijnlijk remming CYP2D6. Klinische gevolgen waarschijnlijk klein;

paroxetine: kleine toename blootstelling flecaïnide kan klinisch relevant zijn bij bijv. verminderde nierfunctie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	26 november 2020