

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AURO-FLECAINIDE

Comprimés de flécaïnide, BP

50 mg et 100 mg (sous forme d'acétate de flécaïnide)

ANTIARYTHMIQUE

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date de préparation :
Le 16 décembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 192770

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AURO-FLECAINIDE

Comprimés de flécaïnide, BP

50 mg et 100 mg (sous forme d'acétate de flécaïnide)

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La flécaïnide appartient au groupe des stabilisateurs de membrane de la classe des antiarythmiques; elle possède les caractéristiques électrophysiologiques de la classe 1C de la classification modifiée de Vaughan-Williams. Elle est également dotée de propriétés anesthésiantes locales.

Dans les préparations à cellule unique conçues à partir de tissu cardiaque canin (fibres de Purkinje), la flécaïnide a entraîné une réduction de la vitesse de montée (V_{max} , phase 0) du potentiel d'action, sans modifier de façon marquée sa durée; on a observé un allongement de la durée de la phase réfractaire effective ainsi qu'une faible variation de la pente de dépolarisation en phase 4. On a également constaté un certain allongement de la durée du potentiel d'action dans le muscle ventriculaire.

Chez les hommes, la flécaïnide provoque une diminution liée à la dose de la conduction intracardiaque dans toutes les parties du cœur, l'effet le plus marqué étant observé au niveau du système His-Purkinje (conduction His-ventriculaire [H-V]). Les effets sur le temps de conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (AV) et sur le temps de conduction intra-auriculaire, bien que présents, étaient moins prononcés que ceux sur la vitesse de conduction ventriculaire. Des effets significatifs sur les périodes réfractaires ont également été observés dans le ventricule, et on a constaté une certaine augmentation du temps de récupération du nœud sinusal (corrigé) et de la durée des cycles spontanés après la stimulation électrique du cœur. Ce dernier effet peut constituer un problème important chez les patients présentant un dysfonctionnement du nœud sinusal (voir MISES EN GARDE). Chez les patients présentant une voie auriculo-ventriculaire accessoire, il a été démontré que la flécaïnide exerce un effet dépresseur sur la conduction antérograde et rétrograde au-delà de la voie accessoire.

Hémodynamique

Une diminution de la fraction d'éjection, reflétant un effet inotrope négatif, a été observée après l'administration d'une dose unique de 200 à 250 mg de flécaïnide; des augmentations et des diminutions de la fraction d'éjection ont également été observées pendant un traitement à plusieurs doses chez des patients recevant les doses thérapeutiques habituelles (voir MISES EN GARDE).

Pendant les études cliniques à long terme, certains patients traités à la flécaïnide ont souffert d'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

En général, la flécaïnide ne modifie pas la fréquence cardiaque, bien que des cas de bradycardie et de tachycardie aient été rapportés. Dans les études cliniques, une légère augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique a été observée pendant le traitement. Chez quelques patients, un ajustement du traitement antihypertensif s'est avéré nécessaire.

Pharmacocinétique/métabolisme

Après son administration par voie orale, la flécaïnide est presque complètement absorbée, et sa biodisponibilité est de 90 à 95 %. Chez la plupart des patients, la concentration plasmatique maximale est atteinte après environ trois heures (plage de une à six heures). Les aliments et les antiacides ne modifient pas l'absorption du médicament. La flécaïnide ne subit pas de biotransformation présystémique substantielle.

Chez les patients présentant des extrasystoles ventriculaires et une fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 20 heures (plage de 12 à 27 heures) après l'administration de doses orales multiples; la demi-vie plasmatique est comparable à celle observée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (moyenne de 19 heures), mais elle est modérément plus longue que celle constatée chez les sujets en bonne santé (moyenne de 14 heures). Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la demi-vie plasmatique de la flécaïnide est souvent prolongée, et elle varie entre 14 et 190 heures. L'élimination plasmatique de la flécaïnide est un peu plus lente chez les personnes âgées en bonne santé ($t_{1/2} = 18$ heures), comparativement aux sujets en bonne santé plus jeunes.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en moins de 3 à 5 jours; une fois l'état d'équilibre atteint, on n'observe aucune accumulation supplémentaire de médicament dans le plasma. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de flécaïnide varient entre 0,2 et 1,0 µg/mL. Les concentrations plasmatiques ne sont pas directement proportionnelles à la dose. À

l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique habituel, on observe une déviation de la courbe des concentrations plasmatiques vers le haut (déviation moyenne d'environ 10 à 15 % par 100 mg) par rapport à une courbe indiquant une proportionnalité directe.

Le taux de fixation de la flécaïnide aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %, et il ne dépend pas de la concentration plasmatique du médicament, dans un intervalle de 0,015 à 3,4 µg/mL.

Chez les sujets en bonne santé, environ 30 % d'une dose orale unique de flécaïnide (plage de 10 % à 50 %) est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Les deux principaux métabolites sont la flécaïnide méta-O-désalkylée (métabolite actif, mais possédant le cinquième de la puissance de la flécaïnide) et le lactame méta-O-désalkylé de flécaïnide (métabolite inactif). Ces deux métabolites (principalement conjugués) représentent la portion restante la plus importante de la dose dans l'urine. On retrouve également plusieurs métabolites mineurs (3 % de la dose ou moins) dans l'urine; seulement 5 % d'une dose orale est excrété dans les fèces. Chez les patients, les concentrations plasmatiques des deux principaux métabolites libres (non conjugués) étaient très faibles (moins de 0,05 µg/mL).

En cas d'aggravation de l'insuffisance rénale, le taux d'élimination urinaire du médicament, sous forme inchangée, est réduit. Comme la flécaïnide est également métabolisée dans une large mesure, il n'existe aucun lien simple entre la clairance de la créatinine et le taux d'élimination plasmatique de la flécaïnide (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsque l'urine est très alcaline (pH 8 ou plus), ce qui se produit très rarement (p. ex., en cas d'acidose tubulo-rénale ou de régime végétarien strict), l'élimination plasmatique de la flécaïnide est beaucoup plus lente.

L'hémodialyse ne permet d'éliminer qu'environ 1 % d'une dose orale de flécaïnide sous forme inchangée.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 28 sujets adultes, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-FLECAINIDE à 100 mg (Auro Pharma Inc.) à celle des comprimés FLECAINIDE à 100 mg (AA PHARMA INC). Un résumé des résultats de biodisponibilité provenant des 24 volontaires qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE -
SUJETS À JEUN**

Flécaïvide (1 x 100 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0→t} (h.ug/mL)	2980,5 3110,0 (31,0)	2834,8 2962,5 (31,7)	105,1	100,1 - 110,4
ASC_{0→∞} (h.ug/mL)	3122,5 3274,9 (33,1)	2975,7 3123,0 (33,5)	104,9	100,0 - 110,1
C_{max} (ng/mL)	147,9 151,5 (21,5)	145,5 149,9 (25,6)	101,7	96,1 - 107,7
T_{max}‡ (h)	2,75 (1,50-6,00)	2,50 (1,50-8,00)		
T_{1/2}§ (h)	15,7 (23,7)	15,51 (24,3)		

* Comprimés AURO-FLECAINIDE à 100 mg (Auro Pharma Inc.)

† Comprimés FLECAINIDE à 100 mg (AA PHARMA Inc.) achetés au Canada.

‡ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 28 sujets adultes, en bonne santé et non à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-FLECAINIDE à 100 mg (Aurobindo Pharma Inc.) à celle des comprimés FLECAINIDE à 100 mg (AA PHARMA INC). Un résumé des résultats de biodisponibilité provenant des 26 volontaires qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE -
SUJETS NON À JEUN**

Flécaïvide (1 x 100 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0→t} (h.ug/mL)	2766,4 2876,5 (25,7)	2676,5 2764,2 (24,1)	103,4	100,3 - 106,5
ASC_{0→∞} (h.ug/mL)	2858,5 2978,6 (26,7)	2764,2 2859,0 (24,7)	103,4	100,2 – 106,7
C_{max} (ng/mL)	147,3 151,4 (22,4)	150,6 153,8 (21,5)	97,8	92,7 - 103,2
T_{max}‡ (h)	4,50 (1,50-8,00)	4,50 (1,00-8,00)		
T_{1/2}§ (h)	13,7 (21,3)	13,2 (21,2)		

* Comprimés AURO-FLECAINIDE à 100 mg (Auro Pharma Inc.)

† Comprimés FLECAINIDE à 100 mg (AA PHARMA INC) achetés au Canada.

‡ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun antiarythmique ne s'est avéré efficace pour réduire la fréquence de mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques sont susceptibles de causer des arythmies dangereuses; certains ont été associés à une fréquence accrue de mort subite. À la lumière de ces faits, les médecins doivent minutieusement évaluer les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique pour chacun des patients souffrant d'arythmies ventriculaires.

Chez les patients sans anomalie structurale cardiaque et qui présentent des symptômes invalidants, AURO-FLECAINIDE (comprimés de flécaïnide, BP) est indiqué pour la prévention :

- de la tachycardie paroxystique supraventriculaire (PSVT), y compris la tachycardie nodale auriculo-ventriculaire de réentrée, la tachycardie auriculo-ventriculaire de réentrée et les autres types de tachycardie supraventriculaire dont le mécanisme est inconnu;
- de la fibrillation auriculaire paroxystique / du flutter auriculaire.

Chez les patients recevant de la flécaïnide pour le traitement d'une arythmie supraventriculaire qui présentent une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 40) et(ou) une cardiopathie ischémique, il existe un risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'emploi de flécaïnide chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire chronique n'a pas été évalué de façon adéquate et, par conséquent, n'est pas recommandé (voir l'encadré MISES EN GARDE).

AURO-FLECAINIDE est également indiqué pour le traitement :

- des arythmies ventriculaires documentées, comme la tachycardie ventriculaire soutenue (TV soutenue), qui sont, de l'avis du médecin, potentiellement mortelles.

Compte tenu des effets proarythmiques d'AURO-FLECAINIDE, son emploi devrait se limiter aux patients pour qui, d'après le médecin, les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques.

AURO-FLECAINIDE n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires moins graves, même en présence de symptômes (voir MISES EN GARDE). En cas de tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement avec AURO-FLECAINIDE doit être amorcé à l'hôpital.

AURO-FLECAINIDE ne doit pas être administré aux patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde récemment (voir l'encadré MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

AURO-FLECAINIDE (comprimés de flécaïnide BP) est contre-indiqué chez les patients présentant :

- un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, sauf si le patient dispose d'un stimulateur cardiaque permettant de maintenir le rythme cardiaque; un bloc de branche bifasciculaire ou trifasciculaire, sauf si le patient dispose d'un stimulateur cardiaque permettant de maintenir le rythme cardiaque; un choc cardiogénique ou une hypersensibilité connue au médicament.

MISES EN GARDE

Mortalité : Les résultats de l'étude CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), menée auprès de patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques, ont révélé une augmentation significative du taux de mortalité et des arrêts cardiaques non fatals chez les patients traités à l'encainide ou à la flécaïnide, comparativement aux patients ayant reçu un placebo apparié. Les taux étaient de 19/323 (5,8 %) pour la flécaïnide et de 7/318 (2,2 %) pour le placebo apparié. La durée moyenne du traitement par la flécaïnide était de 10 mois. L'étude CAST s'est poursuivie, au moyen d'un protocole révisé, avec les groupes recevant la moricizine et le placebo uniquement. Elle a été interrompue prématurément en raison d'une tendance à la hausse de la mortalité dans le groupe traité à la moricizine.

L'applicabilité de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques est incertaine. Il importe toutefois de tenir compte de ces résultats avec prudence avant d'amorcer un traitement au moyen d'un antiarythmique, quel qu'il soit.

Effets proarythmiques ventriculaires chez les patients souffrant de fibrillation / flutter

auriculaire : Une revue de la documentation mondiale a permis de recenser 568 patients ayant reçu de la flécaïnide par voie orale pour le traitement d'une fibrillation auriculaire paroxystique / d'un flutter auriculaire. Parmi ces patients, 0,4 % (2/568) ont souffert de tachycardie ventriculaire. Parmi les 19 patients recensés dans la documentation qui présentaient une fibrillation auriculaire chronique, 10,5 % (2/19) ont souffert d'une tachycardie ventriculaire ou d'une fibrillation ventriculaire. L'EMPLOI D'AURO-

FLECAÏNIDE N'EST PAS RECOMMANDÉ CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE FIBRILLATION AURICULAIRE CHRONIQUE. Parmi les effets proarythmiques ventriculaires rapportés chez les patients recevant la flécaïnide pour le traitement d'une fibrillation auriculaire / d'un flutter auriculaire, on comptait une hausse des extrasystoles ventriculaires, de la tachycardie ventriculaire, de la fibrillation ventriculaire et des décès.

Comme on le constate avec les autres agents de la classe I, une conduction auriculo-ventriculaire 1/1 attribuable au ralentissement de la fréquence auriculaire a été observée chez les patients recevant la flécaïnide pour le traitement d'un flutter auriculaire. Une augmentation paradoxale de la fréquence ventriculaire peut également être observée. Un traitement par chronotrope négatif comme la digoxine ou les bêtabloquants peut contribuer à réduire le risque de cette complication.

Effets proarythmiques

La flécaïnide, comme les autres antiarythmiques, peut causer l'apparition ou l'aggravation d'arythmies supraventriculaires ou ventriculaires. Les effets proarythmiques ventriculaires varient entre une augmentation de la fréquence des extrasystoles ventriculaires et l'apparition d'une tachycardie ventriculaire plus grave (p. ex., tachycardie plus soutenue ou plus résistante au rétablissement du rythme sinusal), ce qui peut avoir des conséquences potentiellement fatales.

Dans le cadre d'études menées auprès de 225 patients souffrant d'arythmie supraventriculaire (108 patients atteints de tachycardie supraventriculaire paroxystique, et 117 patients, de fibrillation auriculaire paroxystique), on a observé neuf événements proarythmiques (4 %), dont huit chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique. Parmi ces neuf événements, sept (y compris celui observé chez un patient atteint de tachycardie supraventriculaire paroxystique) correspondaient à des exacerbations d'arythmies supraventriculaires (plus longue durée, rythme plus rapide, plus difficiles à inverser). Deux événements correspondaient à des arythmies ventriculaires, y compris un cas fatal de tachycardie ventriculaire / fibrillation ventriculaire et un cas de tachycardie réciproque à complexes QRS larges (cependant, le patient a présenté une tachycardie ventriculaire inducible après l'abandon du traitement par la flécaïnide). Ces deux événements ont été observés chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique et d'une maladie coronarienne connue.

Dans les études menées auprès de patients souffrant d'arythmies ventriculaires, des effets proarythmiques associés à la flécaïnide ont été rapportés chez 6,8 % des patients. Les trois quarts

des événements proarythmiques correspondaient à l'apparition ou à l'aggravation de tachyarythmies ventriculaires, et le quart restant, à une fréquence accrue d'extrasystoles ventriculaires ou à l'apparition d'arythmies supraventriculaires.

Chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, il est souvent difficile de distinguer une variation spontanée d'un trouble du rythme sous-jacent d'une aggravation induite par un médicament. Par conséquent, les taux d'incidence suivants doivent être considérés comme des estimations. La fréquence semble être liée à la dose et à la cardiopathie sous-jacente. Parmi les patients traités en raison d'une tachycardie ventriculaire soutenue (qui présentent également souvent une insuffisance cardiaque, une faible fraction d'éjection et des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'un épisode d'arrêt cardiaque), l'incidence des événements proarythmiques était de 13 % lorsque le traitement était amorcé à une dose de 200 mg/jour, qui était augmentée lentement, sans dépasser 300 mg/jour chez la plupart des patients. Dans les premières études réalisées auprès de patients souffrant de tachycardie ventriculaire soutenue et ayant reçu une dose initiale plus élevée (400 mg/jour), l'incidence des événements proarythmiques était de 26 %; de plus, chez environ 10 % des patients traités, les événements proarythmiques ont conduit à un décès, malgré une intervention médicale rapide. À des doses initiales inférieures, l'incidence des événements proarythmiques causant un décès a diminué pour passer à 0,5 % de ces patients traités. Par conséquent, il est extrêmement important de respecter le schéma posologique recommandé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les patients souffrant de tachycardie ventriculaire soutenue et d'une cardiopathie sous-jacente grave, la fréquence plutôt élevée des événements proarythmiques et la nécessité d'utiliser avec prudence dans l'ajustement du traitement et de procéder à une surveillance attentive des patients exigent d'amorcer le traitement à l'hôpital (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance cardiaque

Comme la flécaïnide exerce un effet inotrope négatif, elle peut causer l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, en particulier chez les patients qui présentent une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque grave préexistante (classe fonctionnelle III ou IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) ou une faible fraction d'éjection (moins de 40 %). On a observé, chez 0,4 % (1/225) des patients souffrant d'arythmies supraventriculaires, l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive. On a également constaté, chez 5 % des patients souffrant d'arythmies ventriculaires ayant participé aux différentes études cliniques, l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, un effet qui pourrait être

attribuable au traitement par la flécaïnide. L'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive n'a été observée que dans de rares cas (1 %) chez des patients n'ayant aucun antécédent de cette nature. La flécaïnide doit être employée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents connus d'insuffisance cardiaque congestive ou de dysfonctionnement myocardique. Chez ces patients, la dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg 2 f.p.j. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), et une surveillance attentive doit être assurée. Une attention particulière doit également être portée au maintien de la fonction cardiaque, y compris l'optimisation du traitement à la digitaline, du traitement diurétique et des autres types de traitement. Dans les cas d'apparition ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive lors d'un traitement à la flécaïnide, le problème s'est manifesté dans les heures ou les mois suivant l'instauration du traitement. Chez les patients qui présentent des signes de fonction myocardique altérée pendant un traitement à la flécaïnide, la dose doit être réduite ou le traitement interrompu. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de flécaïnide. Il importe de tenter de maintenir les concentrations plasmatiques minimales (creux) à des valeurs inférieures à l'intervalle entre 0,7 et 1,0 µg/mL.

Effets sur la conduction cardiaque

Chez la plupart des patients, la flécaïnide ralentit la conduction cardiaque suffisamment pour entraîner un allongement relié à la dose de la durée des intervalles PR, QRS et QT à l'électrocardiogramme.

En moyenne, l'intervalle PR se prolonge d'environ 25 % (0,04 seconde), et même de 118 % chez certains patients. L'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (intervalle PR de 0,20 seconde) peut être observée chez près du tiers des patients. En moyenne, le complexe QRS se prolonge d'environ 25 % (0,02 seconde), et même de 150 % chez certains patients. Bon nombre de patients présentent des complexes QRS d'une durée de 0,12 seconde ou plus. Dans une étude, 4 % des patients ont souffert d'un nouveau bloc de branche pendant leur traitement à la flécaïnide. Le degré d'allongement des intervalles PR et QRS ne permet pas de prévoir l'efficacité du traitement ou l'apparition d'effets indésirables cardiaques. Dans les études cliniques, un allongement de l'intervalle PR ou de l'intervalle QRS de 0,30 seconde ou plus, ou de 0,18 seconde ou plus, respectivement, était inhabituel.

Par conséquent, on doit user de prudence en présence d'un tel allongement des intervalles, et envisager une réduction de la dose. L'intervalle QT se prolonge d'environ 8 %, mais cet allongement est en grande partie (environ 60 % à 90 %) attribuable à l'allongement du complexe

QRS. En moyenne, l'intervalle JT (intervalle QT moins l'intervalle QRS) ne se prolonge que d'environ 4 %. Moins de 2 % des patients présentent un allongement significatif de l'intervalle JT. On a rapporté quelques cas d'arythmie de type torsade de pointe qui étaient associés à une bradycardie et à un allongement de l'intervalle QT induits par la flécaïnide.

Des modifications cliniquement significatives de la conduction ont été constatées, et leurs taux d'incidence étaient les suivants : dysfonction du nœud sinusal, comme une pause sinusale, un arrêt sinusal et une bradycardie symptomatique (1,2 %); bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (0,5 %); et bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré (0,4 %). Dans la mesure du possible, les patients doivent être pris en charge au moyen de la dose efficace la plus faible afin de réduire au minimum la manifestation de tels effets (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En cas de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et du troisième degré, ou d'un bloc de branche droite associé à un hémibloc gauche, le traitement à la flécaïnide doit être abandonné, à moins qu'un stimulateur cardiaque temporaire ou implanté soit en place pour maintenir un rythme ventriculaire adéquat.

Dysfonction du nœud sinusal

Chez les patients qui présentent une dysfonction du nœud sinusal (p. ex. syndrome sinusal), la flécaïnide doit être employée avec prudence, car elle peut causer une bradycardie sinusale, une pause sinusale ou un arrêt sinusal.

Intoxication digitalique

La flécaïnide n'a pas été évaluée dans le traitement des arythmies consécutives à une intoxication digitalique, et elle augmente la concentration plasmatique de la digoxine. Par conséquent, son utilisation à cette fin n'est pas recommandée.

Déséquilibre électrolytique

Un manque ou un excès de potassium peuvent modifier les effets d'un traitement au moyen d'un antiarythmique. Toute hypokaliémie ou hyperkaliémie préexistante doit être corrigée avant l'administration de la flécaïnide.

Effets sur les seuils du stimulateur cardiaque

On sait que la flécaïnide augmente le seuil de stimulation endocardique et qu'elle peut interrompre le rythme d'échappement ventriculaire. Ces effets sont réversibles une fois le traitement par la flécaïnide interrompu. La flécaïnide doit être employée avec prudence chez les patients possédant un stimulateur cardiaque permanent ou des électrodes de stimulation

cardiaque temporaire, et elle ne doit pas être administrée aux patients possédant un stimulateur cardiaque non programmable ou dont le seuil est inadéquat, à moins qu'un système de stimulation de secours adéquat soit disponible.

Chez les patients possédant un stimulateur cardiaque, le seuil de stimulation doit être déterminé avant et une semaine après l'instauration du traitement par la flécaïnide, puis à intervalle régulier. En général, les modifications du seuil de stimulation se situent à l'intérieur de la plage des stimulateurs cardiaques multiprogrammables et, le cas échéant, l'augmentation du simple au double de la tension ou de la durée de l'impulsion suffit habituellement pour récupérer la capture.

Traitement antiarythmique concomitant

Compte tenu de l'exposition limitée au médicament, l'emploi de la flécaïnide conjointement avec d'autres antiarythmiques n'est pas recommandé.

Le disopyramide et le vérapamil possèdent tous deux des propriétés inotropes négatives, et on ignore quels sont les effets de leur administration conjointe avec la flécaïnide. Par conséquent, ni l'un ni l'autre ne doit être administré conjointement avec la flécaïnide, sauf si, d'après le médecin, les bienfaits potentiels d'une telle association l'emportent clairement sur les risques.

L'administration conjointe de flécaïnide et d'amiodarone peut augmenter les concentrations plasmatiques de flécaïnide du simple au double, ou plus. La dose doit être réduite si un tel traitement s'avère nécessaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans certains cas, la lidocaïne a été administrée conjointement avec la flécaïnide en attendant que l'effet thérapeutique de cette dernière-ci se manifeste. On n'a observé aucune interaction médicamenteuse indésirable manifeste. Cependant, aucune étude n'a été réalisée pour démontrer l'utilité de ce type de traitement.

Grossesse

Les effets tératogènes (p. ex., patte bote, anomalies des sternèbres ou des vertèbres, tissu cardiaque pâle avec cloison ventriculaire contractée) et embryotoxiques (p. ex., résorptions accrues) de la flécaïnide ont été démontrés chez une race de lapin (New Zealand White), mais non chez une autre race (Dutch Belted), après l'administration de doses environ quatre fois (mais non à des doses de trois fois) supérieures à la dose normale chez l'humain, en présumant un poids corporel de 50 kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ou les souris ayant reçu des doses pouvant atteindre 50 et 80 mg/kg/jour, respectivement; cependant, un retard dans

l'ossification des sternèbres et des vertèbres a été constaté chez les rats ayant reçu une dose élevée. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets sur le fœtus chez l'humain. La flécaïnide ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf comme médicament de dernier recours pour le traitement d'une arythmie potentiellement mortelle.

Travail et accouchement

On ignore si l'administration de flécaïnide pendant le travail ou l'accouchement peut causer des effets indésirables immédiats ou retardés chez la mère ou le fœtus, si elle modifie la durée du travail ou de l'accouchement ou si elle augmente le risque d'utilisation des forceps ou d'autres interventions obstétriques.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance hépatique

Comme l'élimination plasmatique de la flécaïnide peut être ralentie de façon marquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, le médicament ne doit pas être employé chez ces patients, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent clairement sur les risques. S'il est employé, une surveillance précoce et fréquente de la concentration plasmatique est nécessaire pour orienter les ajustements posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance de la concentration plasmatique); on doit user de prudence au moment d'augmenter la dose lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint un plateau (après plus de quatre jours).

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées, quoique rarement, chez des patients traités par la flécaïnide (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans des études de pharmacovigilance à l'étranger, de rares cas de dysfonction hépatique, y compris de cholestase et d'insuffisance hépatique, ont été signalés. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, une surveillance régulière des résultats de la fonction hépatique doit être assurée pendant le traitement par la flécaïnide. En cas d'ictère inexpliqué ou de signes de dysfonction hépatique, il est conseillé d'interrompre le traitement par la flécaïnide afin d'éliminer la possibilité que le médicament en soit la cause.

Insuffisance rénale

L'élimination de la flécaïnide de l'organisme dépend de la fonction rénale (p. ex., de 10 à 50 % du médicament se retrouve dans l'urine sous forme inchangée). Dans les cas d'aggravation de l'insuffisance rénale, le taux d'élimination urinaire de la flécaïnide, sous forme inchangée, est

réduit, et la demi-vie plasmatique du médicament est prolongée. Divers schémas posologiques sont recommandés pour les patients souffrant d'insuffisance rénale à différents degrés (voir Pharmacocinétique/métabolisme et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dyscrasie sanguine

On a rapporté des cas extrêmement rares de dyscrasie sanguine (pancytopénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopenie). Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi, il est recommandé d'interrompre le traitement par la flécaïnide chez les patients qui présentent une dyscrasie sanguine afin d'éliminer la possibilité que le médicament en soit la cause.

Risques professionnels

Comme la flécaïnide peut causer des étourdissements, une sensation de tête légère, des évanouissements et des troubles de la vue, on doit recommander aux patients d'éviter d'amorcer des activités nécessitant du jugement ou de la coordination physique (comme conduire un véhicule automobile ou faire fonctionner une machine dangereuse) en présence de tels effets.

Personnes âgées

L'élimination plasmatique de la flécaïnide est relativement plus lente dans ce groupe d'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Femmes qui allaitent

La flécaïnide est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves reliés au médicament chez les nourrissons, on doit décider de cesser l'allaitement ou de cesser le traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de la flécaïnide chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses

La flécaïnide a été administrée à des patients recevant des préparations de digitaline ou des bêtabloquants, sans effets indésirables. Pendant un traitement prévoyant l'administration de doses orales multiples de flécaïnide à des sujets en bonne santé stabilisés au moyen d'un traitement d'entretien à la digoxine, on a constaté une hausse de 13 % à 19 % des concentrations plasmatiques de digoxine six heures après l'administration du médicament.

Dans une étude menée auprès de sujets en bonne santé recevant la flécaïnide et le propranolol conjointement, on a observé une hausse des concentrations plasmatiques de flécaïnide et de propranolol d'environ 20 % et 30 %, respectivement, comparativement aux valeurs témoins. Dans cette étude, la flécaïnide et le propranolol ont tous deux exercé des effets inotropes négatifs; lorsque les médicaments étaient administrés conjointement, les effets étaient additifs. Les effets de l'administration conjointe de la flécaïnide et du propranolol sur l'intervalle PR étaient moindres que l'effet additif de ces deux médicaments. Dans les études cliniques sur la flécaïnide, on n'a observé aucune hausse de l'incidence des effets indésirables chez les patients recevant également des bêtabloquants. Néanmoins, il faut reconnaître qu'il existe un risque d'effets inotropes négatifs additifs associé à l'administration conjointe de bêtabloquants et de flécaïnide.

De nombreux patients qui prenaient un diurétique ont reçu de la flécaïnide, sans qu'on observe d'interaction médicamenteuse manifeste.

Interactions avec les antiarythmiques : voir MISES EN GARDE.

Des données limitées recueillies chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques connus (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) montrent une hausse de 30 % du taux d'élimination de la flécaïnide.

Chez des sujets en bonne santé ayant reçu de la cimétidine (1,0 g par jour) pendant une semaine, on a constaté une hausse des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la flécaïnide d'environ 30 % et 10 %, respectivement.

La flécaïnide n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Les études *in vitro* portant sur plusieurs médicaments pouvant être administrés conjointement ont montré que le taux de fixation de la flécaïnide aux protéines plasmatiques humaines demeure inchangé, ou qu'il n'est que légèrement plus faible.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez les patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde, la flécaïnide a été associée à un taux de mortalité et d'arrêt cardiaque non fatal de 5,8 % (voir MISES EN GARDE).

La flécaïnide a été évaluée chez 225 patients souffrant d'arythmies supraventriculaires. Chez ces patients, les effets indésirables les plus graves ayant été rapportés étaient l'apparition ou l'aggravation d'une arythmie supraventriculaire ou ventriculaire, observée chez 4 % des patients (voir MISES EN GARDE), un trouble de la conduction, survenu chez 2 % des patients, et l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, survenue chez 0,4 % des patients.

Les effets indésirables non cardiaques le plus souvent rapportés, chez les patients souffrant d'une arythmie supraventriculaire, correspondaient à ceux observés chez les patients recevant la flécaïnide pour le traitement d'une arythmie ventriculaire : trouble de la vue (38 %), étourdissements (37 %), céphalées (18 %), nausées (18 %), dyspnée (13 %), fatigue (13 %), douleur thoracique (12 %) et palpitations (11 %). Bien que l'incidence de ces effets indésirables soit supérieure à celle rapportée chez les patients souffrant d'arythmie ventriculaire, il est difficile de comparer les bases de données sur les arythmies supraventriculaires et ventriculaires, car bon nombre des patients souffrant d'arythmie supraventriculaire ont reçu, dans les études cliniques, la dose maximale tolérée.

La flécaïnide a été évaluée auprès de 1 224 patients souffrant d'arythmie ventriculaire potentiellement mortelle ou non. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données distinctes pour ces deux groupes de patients. Il est possible que les taux d'incidence des effets indésirables, observés chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles contre lesquelles le médicament est indiqué, diffèrent de ceux énumérés ci-dessous.

Les effets indésirables les plus graves qui ont été rapportés avec la flécaïnide chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires étaient l'apparition ou l'exacerbation des arythmies ventriculaires, observée chez 6,8 % des patients, et l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, observée chez 3,9 % des patients (ou 5,0 % des 717 patients ayant participé aux études cliniques contrôlées). Chez certains patients, le traitement par la flécaïnide a été associé à des épisodes de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire réfractaire à une réanimation. Des cas de bloc auriculo-ventriculaire de deuxième (0,5 %) ou de troisième (0,4 %)

degré ont également été rapportés. Au total, 1,2 % des patients ont souffert de bradycardie sinusale, de pause sinusale ou d'arrêt sinusal (voir MISES EN GARDE). Il est probable que la fréquence de la plupart de ces effets indésirables graves augmente avec des concentrations plasmatiques minimales plus élevées, en particulier lorsque ces concentrations dépassent 0,7 µg/mL.

Les effets indésirables non cardiaques le plus souvent rapportés chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires ayant participé aux études cliniques étaient les suivants : étourdissements (26,6 %), troubles de la vue (25,9 %; y compris vision brouillée, diplopie, effets sur le champ visuel, photophobie), céphalées (10,4 %), nausées (10,1 %) et dyspnée (8,6 %). Voici les autres effets indésirables ayant été observés chez plus de 3 % des patients dans les études cliniques :

Organisme entier – fatigue (7,4 %), asthénie (4,7 %).

Appareil cardiovasculaire – palpitations (6,0 %), douleur thoracique (6,0 %).

Appareil gastro-intestinal – constipation (4,2 %), douleur abdominale (3,3 %).

Système nerveux – tremblements (5,6 %), nervosité (3,1 %), paresthésie (3,1 %).

Peau – éruptions cutanées (4,1 %).

Les effets indésirables suivants, possiblement reliés au traitement par la flécaïnide et observés chez une proportion allant de 1 % à moins de 3 % des patients, ont également été rapportés dans les études cliniques :

Organisme entier – douleur, sudation accrue, bouffées vasomotrices, sécheresse buccale, arthralgie, fièvre, myalgie.

Appareil cardiovasculaire – œdème, syncope, tachycardie, angine de poitrine, troubles de la conduction.

Appareil gastro-intestinal – vomissements, diarrhée, anorexie.

Système nerveux - hypoesthésie, somnolence, insomnie, ataxie.

Appareil respiratoire – toux.

Peau – prurit.

Troubles sensoriels – acouphène.

Appareil urinaire – troubles de la miction (y compris rétention urinaire, fréquence des mictions, polyurie et dysurie).

Les effets indésirables suivants, possiblement reliés à la flécaïnide, ont été rapportés chez moins de 1 % des patients :

Organisme entier – impuissance, baisse de la libido, gynécomastie, malaise.

Appareil cardiovasculaire – bradycardie, résultats anormaux à l'ECG, hypertension, hypotension, trouble cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, œdème pulmonaire.

Appareil gastro-intestinal – dyspepsie, flatulence, hémorragie gastro-intestinale.

Système nerveux – anxiété, contractions musculaires, convulsions, nystagmus, stupeur, dysphonie, troubles du langage, coma, amnésie, confusion, dépersonnalisation, hallucinations, réaction paranoïaque, euphorie, apathie.

Appareil respiratoire - bronchospasme, laryngisme.

Peau – dermatite, hypertrichose, réaction de photosensibilité, décoloration de la peau.

Troubles sensoriels - surdité, parosmie, perte du goût, altération du goût.

Appareil urinaire - insuffisance rénale, hématurie.

Anomalies biochimiques - hyperglycémie, élévation du taux d'azote non protéique, élévation du taux sérique de phosphatase alcaline, élévation des taux sériques d'ASAT et d'ALAT. Les patients présentant une élévation des taux mesurés dans le cadre des tests de la fonction hépatique étaient asymptomatiques, et aucun lien de causalité n'a été établi avec la flécaïnide.

Des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement ont été observés chez 18,5 % des patients. Les deux effets le plus souvent rapportés étaient les effets indésirables non cardiaques (9,0 %) et l'apparition ou l'aggravation d'arythmies (6,8 %).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun antidote spécifique n'a été découvert pour le traitement d'un surdosage par la flécaïnide. Des études menées chez l'animal laissent croire que les événements suivants peuvent survenir en cas de surdosage par la flécaïnide : prolongation de l'intervalle PR; prolongation de la durée du complexe QRS, de l'intervalle QT et de l'amplitude de l'onde T; réduction du rythme et de la contractilité myocardiques; troubles de la conduction; hypotension; et décès attribuable à une insuffisance respiratoire ou à une asystole. Le traitement d'un surdosage doit être axé sur le soutien, et il peut comprendre les interventions suivantes : élimination de la quantité non absorbée de médicament dans le tractus gastro-intestinal; administration d'agents inotropes ou de stimulants cardiaques comme la dopamine, la dobutamine ou l'isoprotérénol; ventilation assistée; assistance circulatoire comme l'utilisation d'un ballon de contreimpulsion intra-aortique; et

stimulateur cardiaque par voie transveineuse en cas de bloc de conduction. Compte tenu de la longue demi-vie plasmatique de la flécaïnide (plage de 12 à 27 heures) et de la possibilité d'une cinétique d'élimination non linéaire et marquée à des doses très élevées, il est possible que ces traitements de soutien doivent être poursuivis pendant une période prolongée.

L'hémodialyse n'est pas une méthode efficace pour éliminer la flécaïnide de l'organisme.

Comme l'élimination de la flécaïnide est beaucoup plus lente lorsque l'urine est très alcaline (pH de 8 ou plus), une acidification de l'urine visant à accroître l'excrétion du médicament pourrait, en théorie, s'avérer bénéfique dans les cas de surdose en présence d'alcalose importante. Toutefois, rien n'indique qu'une acidification de l'urine, à partir d'un pH urinaire normal, permette d'accroître l'excrétion du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Arythmies supraventriculaires

La dose initiale recommandée, chez les patients souffrant de tachycardies supraventriculaires paroxystiques ou de fibrillation/flutter auriculaire paroxystique, est de 50 mg toutes les 12 heures. La dose d'AURO-FLECAINIDE, peut être augmentée par paliers de 50 mg 2 f.p.j. tous les quatre jours, jusqu'à ce que le traitement soit efficace. La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour.

Arythmies ventriculaires

Chez les patients souffrant de tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement par AURO-FLECAINIDE, doit être amorcé à l'hôpital et en surveillant le rythme cardiaque. La dose initiale recommandée, chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires, est de 100 mg toutes les 12 heures. La dose d'AURO-FLECAINIDE peut être augmentée par paliers de 50 mg 2 f.p.j. tous les quatre jours, jusqu'à ce que le traitement soit efficace. Dans la plupart des cas, une dose de 150 mg toutes les 12 heures (300 mg/jour) est suffisante. La dose maximale est de 400 mg/jour.

Des doses initiales plus élevées et des ajustements posologiques plus fréquents, comparativement à ceux recommandés, ont entraîné une hausse de l'incidence d'événements proarythmiques et d'insuffisance cardiaque congestive, en particulier pendant les premiers jours suivant l'administration/l'ajustement (voir MISES EN GARDE). Par conséquent, une dose d'attaque n'est pas recommandée.

Chez certains patients, on peut observer une maîtrise inadéquate (ou une intolérance) avec l'administration des doses à intervalles de 12 heures. Le cas échéant, les comprimés AURO-FLECAINIDE peuvent être administrés à intervalles de 8 heures.

Une fois l'arythmie maîtrisée adéquatement, la dose peut être abaissée, au besoin, chez certains patients, afin de réduire au minimum les effets indésirables ou les effets sur la conduction. Dans un tel cas, on doit évaluer l'efficacité du traitement avec la dose la plus faible.

Chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou de dysfonctionnement myocardique, la dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg toutes les 12 heures. À des fins d'efficacité, la dose peut être augmentée, avec prudence, par paliers de 50 mg 2 f.p.j. tous les quatre jours; la dose maximale ne doit pas dépasser 200 mg toutes les 12 heures (400 mg/jour), car des doses plus élevées sont associées à une incidence accrue de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 35 mL/min/1,73 m² ou moindre), la dose initiale doit être de 50 mg à 100 mg une fois par jour. Chez ce type de patients, il est nécessaire de mesurer la concentration plasmatique minimale quotidienne pour orienter les ajustements posologiques (voir Surveillance de la concentration plasmatique). En cas de maladie rénale moins grave, la dose initiale doit être de 100 mg toutes les 12 heures; cependant, il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique pendant la période d'ajustement de la dose. Dans ces deux groupes de patients, on doit se montrer très prudent au moment d'augmenter la dose, lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint un plateau, et une surveillance étroite du patient est requise pour déceler les signes d'effets indésirables cardiaques ou d'un autre type de toxicité. Il ne faut pas oublier qu'une période de plus de quatre jours peut être nécessaire avant l'atteinte d'un état d'équilibre à la suite d'un ajustement posologique chez ce type de patient. Par conséquent, l'intervalle entre les hausses de la dose doit être supérieur aux quatre jours recommandés chez les patients présentant une fonction rénale normale.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, l'élimination plasmatique de la flécaïnide est relativement plus lente. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, mais il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique minimale quotidienne de flécaïnide pendant toute période d'ajustement posologique.

Surveillance de la concentration plasmatique

Il a été démontré que l'intervalle thérapeutique des concentrations plasmatiques minimales de flécaïnide est de 0,2 à 1,0 µg/mL. Le risque d'effets indésirables, en particulier de nature cardiaque, peut augmenter en présence de concentrations plasmatiques minimales plus élevées, surtout si elles dépassent 0,7 µg/mL. Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques minimales peut s'avérer utile dans la prise en charge des patients. Comme l'élimination plasmatique de la flécaïnide peut être significativement plus lente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique grave ou d'une maladie hépatique grave, il est essentiel de surveiller les concentrations plasmatiques chez ces patients. Il est également recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ou d'une maladie rénale modérée, ainsi que chez les personnes âgées.

La recommandation suivante repose sur des considérations théoriques plutôt que sur des données expérimentales : au moment de passer d'un antiarythmique à AURO-FLECAINIDE ou d'AURO-FLECAINIDE à un autre antiarythmique, il faut attendre au moins une période correspondant à deux à quatre demi-vies plasmatiques permettant l'élimination du médicament avant d'amorcer le traitement de rechange à la dose habituelle. Lorsque la cessation d'un traitement antiarythmique est susceptible d'entraîner un risque d'arythmies potentiellement mortelles, le médecin doit envisager une hospitalisation.

Lorsqu'AURO-FLECAINIDE et l'amiodarone doivent être administrés conjointement (voir MISES EN GARDE), la dose d'AURO-FLECAINIDE doit être réduite de 50 %, et le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler les réactions indésirables. Lorsqu'un tel traitement conjoint est amorcé, il est fortement recommandé de surveiller la concentration plasmatique minimale de flécaïnide à l'état d'équilibre pour orienter la posologie.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acétate de flécaïnide

Noms chimiques : N-[(RS)-pipéridin-2-ylmthyl]-2,5- bis (2,2,2- trifluoroéthoxy) benzamide acétate.

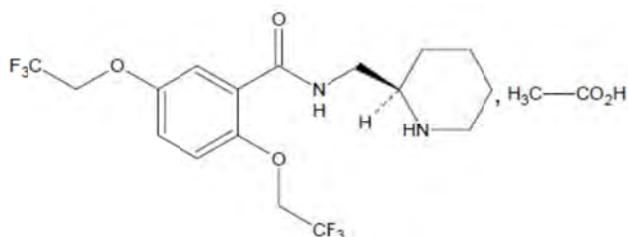
Ou

Benzamide, N-(2-pipéridinylméthyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-, monoacétate.

Ou

Monoacétate de N-(2-pipéridylméthyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzamide.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{17}H_{20}F_6N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$

Masse moléculaire : 474,40 g/mol

Description : poudre cristalline blanche ou blanchâtre, très hygroscopique. Soluble dans l'eau et l'éthanol. Aisément soluble dans l'acide acétique dilué et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C), et protéger de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés	
Teneur	50 mg	100 mg
Description	Comprimés ronds, blancs à blanc cassé et biconvexes portant l'inscription gravée 'CC' d'un côté et '11' de l'autre.	Comprimés ronds, blancs à blanc cassé et biconvexes portant l'inscription gravée '1' et '2' de part et d'autre d'une rainure d'un côté et 'CC' de l'autre.
Composition	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon pré-gélatinisé, huile végétale hydrogénée et stéarate de magnésium.	
Conditionnement	Flacons de PEHD de 20, 100, 500 et 1000 comprimés.	Flacons de PEHD de 20, 100, 500 et 1000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Après son administration tant par voie orale (23 mg/kg) que par voie parentérale (5,4 mg/kg), la flécaïnide a exercé un effet antifibrillatoire chez des souris exposées à des concentrations toxiques de chloroforme. Les arythmies auriculaires et ventriculaires provoquées expérimentalement, chez les chiens, par l'administration d'hydrocarbure/adrérenaline, d'ouabaïne et d'aconitine, ainsi que celles déclenchées par une ligature de l'artère coronaire, ont été corrigées par l'administration de doses i.v. de flécaïnide de 3,4, de 1,0, de 7,2 et de 3,2 mg/kg, respectivement.

Des études menées sur des fibres de Purkinje isolées montrent que la flécaïnide à 1,0 µg/mL réduit la vitesse ascendante du potentiel d'action, n'exerce aucun effet sur la durée du potentiel d'action et prolonge la période réfractaire efficace. Des études similaires réalisées sur des fibres musculaires auriculaires et ventriculaires isolées ont permis d'observer des résultats comparables, mis à part l'augmentation de la durée du potentiel d'action ventriculaire.

Des études menées chez le chien ont montré que l'administration intraveineuse de flécaïnide, à raison de 0,1 à 0,25 mg/kg/min, entraîne une dépression de la conduction dans tous les tissus du cœur; ce phénomène était plus marqué dans le système His-Purkinje et dans le muscle ventriculaire. Le degré de dépression était lié à la concentration plasmatique de flécaïnide (de 0,1 à 10,0 µg/mL). Une hausse du seuil de fibrillation ventriculaire a également été observée. On n'a

constaté aucune modification importante de la pression aortique moyenne.

Dans des préparations isolées d'oreillette de cobaye, il a été déterminé que les concentrations de flécaïnide, de lidocaïne et de quinidine nécessaires pour causer une réduction de 30 % de la force de contraction auriculaire étaient de 5,5, de 31 et de 160 µg/mL, respectivement.

Des signes de dépression de la conduction nerveuse et(ou) d'un blocage ganglionnaire ont été observés chez des chiens anesthésiés, alors qu'une atténuation de la réponse à une occlusion carotidienne, qu'une stimulation du vague droit et qu'une stimulation du nerf cardiaque ont été constatées après l'administration d'une dose intraveineuse de 5 mg/kg de flécaïnide. Ces phénomènes étaient probablement attribuables à l'effet anesthésiant local de la flécaïnide.

Des doses intraveineuses cumulatives importantes (de 188,0 à 342,0 mg) de flécaïnide, administrées à des chiens par perfusion continue, ont entraîné une diminution progressive de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle et, ultimement, une insuffisance respiratoire et le décès.

Aucune activité vasodilatatrice manifeste n'a été observée après l'administration intra-artérielle de flécaïnide à des doses pouvant atteindre 1,2 mg dans les pattes arrière de chiens présentant une circulation sanguine constante. À une dose intraveineuse de 5,0 mg/kg, la flécaïnide n'a exercé aucun effet manifeste sur la circulation sanguine dans les artères carotides, fémorales et rénales ainsi que dans le lit vasculaire mésentérique supérieur.

Un effet anesthésiant local, comparable à celui de la lidocaïne, a été démontré avec la flécaïnide (solutions à 0,25 et à 0,5 %) administrée par voie topique dans la cornée de lapins.

L'administration intramusculaire de la flécaïnide (0,05 mL d'une solution aqueuse de 0,5 % à 3,0 %) a entraîné un blocage nerveux régional d'intensité équivalente mais de plus longue durée, comparativement au blocage observé avec la lidocaïne utilisée dans des préparations de nerf sciatique de souris.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	(Intervalle de confiance à 95 %)
Souris	P.O.	Mâle	190	(151 à 239) mg/kg
Souris	i.p.	Mâle	79	(72 à 86) mg/kg
Souris	i.v.	Mâle	24	(23 à 25) mg/kg
Rat	P.O.	Mâle	498	(452 à 549) mg/kg
Rat	P.O.	Femelle	567	(422 à 763) mg/kg
Rat	i.v.	Mâle	20	(17 à 23) mg/kg
Rat	i.v.	Femelle	23	(21 à 25) mg/kg
Chien	P.O.	Mâle et femelle	DLM* de 50	-
Chien	i.v.	Mâle et femelle	DLM* de 20	-
Chat	P.O.	Mâle et femelle	DLM* de 50	-

Les premiers signes de toxicité aiguë étaient l'hypoactivité, l'ataxie, les tremblements, les convulsions, la prostration, la salivation, les vomissements, l'apnée, la tachypnée et la dyspnée.

* Dose létale minimale

Toxicité subaiguë et chronique

Le tableau 1 présente un sommaire des études qui ont été réalisées. Pour toutes les études, les animaux appartenant à chacun des groupes ont été répartis de façon égale selon le sexe.

Tableau 1						
Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	N ^{bre} d'animaux par groupe de traitement	N ^{bre} de décès par groupe de traitement	Effets toxiques
Rat	i.v.	2 semaines	0	20	0	Une ataxie et une dyspnée reliées à la dose, d'une durée de une à cinq minutes, ont été observées après l'administration du médicament, pour tous les paliers posologiques, et une apnée d'une durée de 15 à 20 secondes a été constatée après l'administration du médicament chez les animaux recevant une dose élevée. Quatre rats du groupe témoin, trois rats recevant une faible dose, un rat recevant une dose modérée et deux rats recevant une dose élevée ont présenté des lésions inflammatoires focales et microscopiques dans les poumons. Ces lésions, qui sont apparues seules ou avec d'autres, correspondaient à des nodules lymphoïdes périvasculaires, à des foyers d'histiocytes dans les alvéoles, à des parois alvéolaires légèrement épaissies et à des foyers d'infection pulmonaire subaiguë ou chronique. Un animal du groupe recevant une faible dose a
			1	20	0	
			5	20	0	
			15	20	5	

Tableau 1						
Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	N ^{bre} d'animaux par groupe de traitement	N ^{bre} de décès par groupe de traitement	Effets toxiques
						souffert d'une inflammation chronique du foie.
Rat	P.O.	3 mois	0 20 80 160	20 20 20 20	0 4 4 9	On a observé une diminution significative du poids corporel dans les groupes recevant les doses modérée et élevée. Une pneumonie accompagnée de granulomes à corps étranger a été observée dans tous les groupes (y compris le groupe témoin), et on a décelé de petits foyers microscopiques (infiltration de lymphocytes et de macrophages) dans le myocarde d'un rat du groupe témoin, d'un rat recevant une faible dose et de trois rats recevant une dose modérée.
Rat	P.O.	3 mois	0 20 40 80	20 20 20 20	0 0 0 0	On a observé un gain de poids significativement moins important dans le groupe recevant la dose élevée. Une augmentation significative du poids relatif du cœur a été constatée chez les mâles des trois groupes de traitements, et chez les femelles du groupe recevant la dose élevée. Les mâles recevant une dose élevée présentaient également un poids significativement accru du foie et des surrénales. On a retrouvé un faible nombre de petits foyers microscopiques d'inflammation chronique accompagnés de fibrose dans le cœur d'un mâle du groupe recevant la dose élevée.
Chien	i.v.	2 semaines	0 5 15	4 4 4	0 0 0	Des variations à l'ECG (tachycardie sinusale et temps de conduction auriculaire et intraventriculaire prolongé de 140) ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée. Deux chiens du groupe témoin, un chien recevant la dose modérée et un chien recevant la dose élevée ont présenté une pyélonéphrite subaiguë ou chronique d'intensité légère et(ou) une néphrite interstitielle chronique d'intensité légère.
Chien	P.O.	3 mois	0 5 10 20	4 4 4 4	0 0 0 1	Des variations à l'ECG (temps de conduction auriculaire et auriculo-ventriculaire prolongé, modifications de la morphologie du complexe QRS et ondes T hautes et pointues) ont été observées dans les groupes recevant les doses modérée et élevée. Une femelle du groupe recevant la dose modérée a présenté un petit foyer (microscopique) de cellules inflammatoires mononuclées en lien avec quelques myofibrilles nécrotiques dans le muscle papillaire.
Chien	P.O.	18 mois	0 5 10 20	8 8 8 8	0 0 0 1	Des variations à l'ECG (prolongation de la durée de l'onde P et de l'intervalle QT) ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée. On a constaté une diminution du poids moyen du groupe ou une incapacité à prendre du poids dans les groupes recevant les doses modérée et élevée pendant les six derniers mois de l'étude. Les animaux des groupes recevant la dose élevée et modérée présentaient une augmentation du poids relatif du cœur. Un chien du groupe recevant la

Tableau 1						
Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	N ^{bre} d'animaux par groupe de traitement	N ^{bre} de décès par groupe de traitement	Effets toxiques
						dose élevée a présenté une augmentation du poids relatif de l'hypophyse attribuable à un kyste hypophysaire. Une inflammation pulmonaire subaiguë focale a été observée dans les groupes recevant les doses élevé et modérée. Certains des résultats histologiques suivants ont été observés chez plusieurs animaux des groupes recevant les doses modérée et élevée : zones de pneumonie chronique, pneumonite, nombre accru de macrophages (certains renfermant de l'hémosidérine) et condensation alvéolaire avec emphysème d'intensité légère.
Babouin	P.O.	6 mois	0 3 10 30	4 4 4 4	0 0 0 1	Dans le groupe recevant la dose élevée, on a observé une hausse de 24 % du poids relatif du cœur, comparativement au groupe témoin. Dans tous les groupes de traitement, une hausse de 7 à 9 % du poids relatif du foie a été constatée, comparativement au groupe témoin. Une hyperplasie lymphoïde folliculaire dans la sous-muqueuse du tractus digestif a été notée dans le groupe témoin et chez les animaux recevant la dose élevée.

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans des études de carcinogénicité menées auprès de rats et de souris ayant reçu la flécaïnide à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour, aucun effet carcinogène n'a été observé.

Les données d'études de mutagénicité (test d'Ames, test de lymphome de souris et test cytogénétique *in vivo*) n'ont révélé aucun effet mutagène.

Études sur la reproduction

Les données d'une étude de reproduction menée chez le rat à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ayant reçu la flécaïnide à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg/jour et chez des souris ayant reçu la flécaïnide à des doses pouvant atteindre 80 mg/kg/jour. La flécaïnide s'est avérée tératogène chez une race de lapin (New Zealand white). On a observé un plus grand nombre de foyers de résorption aux doses de 25, de 30 et de 35 mg/kg/jour. Des effets tératogènes (patte bote, modifications du cœur et anomalies des sternèbres et des vertèbres) ont été observés aux doses de 30 et de 35 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun effet tératogène, chez une autre race de lapin (Dutch Belted), à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anastasiou-Nana M, Anderson JL, Stewart JR, Crevey BJ, Yanowitz FG, Lutz JR, Johnson TA. Occurrence of exercise-induced and spontaneous wide complex tachycardia during therapy with flecainide for complex ventricular arrhythmias: A probable proarrhythmic effect. *AM Heart* 1987; 113: 1071-1077.
2. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: A multicenter, double-blind crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. *Circulat* 1989; 80: 1557-1570.
3. Cockrell JL, Scheinman MM, Titus C, Helmy I, Langberg JJ, Lee MA, Griffin JC. Safety and efficacy of oral flecainide therapy in patients with atrioventricular re-entrant tachycardia. *Ann Intern Med* 1991; 114(3): 189-194.
4. Echt S, CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *NEJM* 1991; 324: 781-788.
5. Flecainide Ventricular Tachycardia Study Group: Treatment of resistant ventricular tachycardia with flecainide acetate. *Am Cardio* 1986; 57: 1299-1304.
6. Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC. Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulat* 1991; 83: 119-125.
7. Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD. Classification by type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. *JACC* 1986; 8: 607-615.
8. Pritchett EI, Datorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ. Supraventricular tachycardia study group, Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: Dose-response studies. *ACC* 1991; 17(2): 297-303.
9. Prichett ELC, Wilkinson WE. Mortality in patients treated with flecainide and encainide for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1991; 67: 976-980.
10. Roden DM, Woosley RL. Drug Therapy: Flecainide. *N NEJM* 1986; 315: 36-41.
11. Roop L, Chapman PD, Naccarelli GV, Schechtman KB, Rinkenberger RL, Troup PJ, Sung SK, Dougherty AH, Ruffy R. Flecainide in the treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 493-498.
12. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Krejci J, Larson T, Erlie D, Berry D, Hodges M. Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate. *Clinical Pharmacol Ther* 1986; 40: 102-107.
13. Somberg JC, Tepper D. Flecainide: A new antiarrhythmic agent. *Am Heart* 1986; 112: 808-813.

14. Vid-Mo H, Ole-Jorgen O, LundJohansen P. Electrophysiologic effects of flecainide acetate in patients with sinus nodal dysfunction. *Am Cardiol* 1982; 50: 1090-1094.
15. Wiseman MN, Nathan AW. Intravenous flecainide versus intravenous disopyramide in the reversion of atrial fibrillation. *JACC* 1989; 13(Supp. A): 165A.
16. Monographie de produit. TambocorTM (acétate de flécaïnide, 3M Standard) en comprimés (50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg) – antiarythmique. 3M Pharmaceuticals, London, Ontario. Date de préparation : le 24 septembre 1993.
17. Monographie de produit- FLECAINIDE (comprimés USP d'acétate de flécaïnide à 50 et 100 mg). AA PHARMA INC., N° de contrôle de la soumission : 138630, Date de préparation : le 31 mai 2010.