

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr NRA-FLECAINIDE

Comprimés d'acétate de flécaïnide

50 mg et 100 mg

Norme du fabricant

AGENT ANTI-ARYTHMIQUE

Nora Pharma Inc.
1565 boul. Lionel-Boulet
Varenes, Québec
J3X 1P7

Date de préparation:
22 août 2022

Numéro de contrôle: 266421

Pr NRA-FLECAINIDE
Comprimés d'acétate de flécaïnide
50 mg et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antiarythmiques

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétate de flécaïnide appartient au groupe stabilisant membranaire des agents antiarythmiques: il a des effets électrophysiologiques caractéristiques de la classe 1C de la classification Vaughn-Williams modifiée. Il possède également des propriétés anesthésiques locales.

Dans les préparations à cellules uniques des tissus cardiaques canins (fibres Purkinje), l'acétate de flécaïnide a diminué le taux d'élévation (V_{max} , phase 0) du potentiel d'action sans affecter considérablement sa durée; la durée de la période réfractaire effective a été prolongée et un petit changement a été observé dans la pente de la dépolarisation de la phase 4. Dans le muscle ventriculaire, une certaine allongement de la durée potentielle de l'action a été observée.

Chez l'homme, l'acétate de flécaïnide produit une diminution liée à la dose de la conduction intracardiaque dans toutes les parties du coeur avec le plus grand effet sur le système His-Purkinje (conduction H-V). Les effets sur le temps de conduction nodale-(AV) et les temps de conduction intra- auriculaire, bien que présents, sont moins prononcés que ceux sur la vitesse de conduction ventriculaire. Des effets significatifs sur les périodes réfractaires n'ont été observés que dans le ventricule. Les temps de récupération des noeuds sinus (corrigés) après stimulation et les longueurs de cycle spontanées sont légèrement augmentés. Ce dernier effet peut devenir significatif chez les patients souffrant de dysfonctionnement des ganglions des sinus (voir LES AVERTISSEMENTS). Chez les patients avec des connexions AV auxiliaires, l'acétate de flécaïnide a été démontré pour enfoncer la conduction antérograde et rétrograde sur le tube de dérivation.

Hémodynamique: Des diminutions de la fraction d'éjection, en accord avec un effet inotrope négatif, ont été observées après une administration unique de 200 à 250 mg d'acétate de flécaïnide; les augmentations et les diminutions de la fraction d'éjection ont été observées pendant la thérapie multidose chez les patients comme doses thérapeutiques habituelles (voir LES AVERTISSEMENTS).

Pendant les études cliniques à long terme, certains patients ont développé une insuffisance cardiaque congestive (CHF) tout en prenant flécaïnide (voir **LES AVERTISSEMENTS ET EFFETS INDESIRABLES**).

Flécaïnide ne modifie généralement pas la fréquence cardiaque, bien que la bradycardie et la tachycardie aient été signalées. Dans les études cliniques, la pression artérielle systolique et diastolique a légèrement augmenté pendant la thérapie. Quelques patients ont besoin de changements dans les médicaments antihypertensifs.

Pharmacocinétique/Métabolisme: Après l'administration orale, flécaïnide est presque complètement absorbé avec la biodisponibilité de 90 à 95%. Les niveaux plasmatiques maximaux sont atteints à environ 3 heures chez la plupart des individus (fourchette, 1 à 6 heures). Les aliments et les antiacides n'affectent pas l'absorption. Flécaïnide ne subit aucune biotransformation présystémique corrélative.

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 20 heures (intervalle, 12 à 27 heures) après plusieurs doses orales chez des patients présentant des complexes ventriculaires prématurés et une fonction rénale normale; Ceci est similaire à celui chez les patients atteints de CHF (moyenne, 19 heures), mais il est modérément plus long que pour les sujets sains (moyenne, 14 heures). Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la demi-vie plasmatique du flécaïnide est souvent prolongée et varie d'environ 14 à 190 heures. L'élimination flécaïnide du plasma est un peu plus lente chez les sujets âgés sains ($t_{1/2}$ = 18 heures) que chez les jeunes sujets sains.

Les niveaux plasmatiques à l'état stationnaire sont atteints dans les 3 à 5 jours; une fois l'état stationnaire atteint, aucune accumulation additionnelle de drogue dans le plasma ne se produit. Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de flécaïnide varient de 0,2 à 1,0 mcg/ml. Les niveaux plasmatiques ne sont pas directement proportionnels à la dose. Dans la fourchette thérapeutique habituelle, les concentrations plasmatiques s'écartent à la hausse par rapport à la proportionnalité directe (écart moyen de 10 à 15% par 100 mg).

L'étendue de la liaison flécaïnide aux protéines plasmatiques est d'environ 40% et est indépendante du niveau de la drogue plasmatique sur la plage de 0,015 à 3,4 mcg/ml.

Chez les sujets sains, environ 30% d'une seule dose orale (fourchette, 10% à 50%) est excrétée dans l'urine comme flécaïnide inchangée. Les deux principaux métabolites sont le méta-o-flécaïnide (actif, mais environ un cinquième comme puissant) et le méta-o-déalkylated lactame de flécaïnide (métabolite non actif). Ces deux métabolites (principalement conjugués) représentent la majeure partie de la portion

restante de la dose dans l'urine. Plusieurs métabolites mineurs (3% de la dose ou moins) sont également présents dans l'urine; seulement 5% d'une dose orale est excrétée dans les fèces. Chez les patients, les taux plasmatiques libres (non conjugués) des deux principaux métabolites sont très faibles (moins de 0,05 mcg/ml).

Avec une insuffisance rénale croissante, l'étendue de l'excrétion inchangée de drogue dans l'urine est réduite. Comme le flécaïnide est également largement métabolisé, il n'existe pas de relation simple entre la clairance de la créatinine et le taux d'élimination flécaïnide du plasma (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE). Lorsque l'urine est très alcaline (pH 8 ou plus), comme cela peut se produire dans des conditions rares (par exemple, l'acidose tubulaire rénale, régime végétarien strict), flécaïnide élimination du plasma est beaucoup plus lente.

L'hémodialyse enlève seulement environ 1% d'une dose orale comme flécaïnide inchangée.

Études comparatives sur la biodisponibilité

A randomised, double blind, équilibré, deux traitements, deux périodes, deux séquences, dose orale unique, crossover étude de bioéquivalence de NRA-FLECAÏNIDE (comprimés de acétate de flécaïnide 100 mg) de Nora Pharma Inc. (test) et FLÉCAÏNIDE (acétate de flécaïnide) Comprimés USP 100 mg d'AA Pharma Inc., Toronto, Canada (référence), a été réalisée en 46 des sujets mâles sains, adultes et asiatiques dans des conditions de jeûne.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens des 46 sujets qui ont terminé l'étude sont énumérés ci-dessous.

**Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité
Flécaïnide (Dose: 1 x 100 mg) des données mesurées dans des conditions de jeûne basées sur
Flécaïnide**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		% Rapport des moyens géométriques	90% Intervalle de confiance
	NRA- FLECAINIDE *	^{Pr} FLÉCAÏNIDE [#]		
AUC _T (ng·h/mL)	2812,5 2919,6 (25,5)	2774,1 2871,5 (24,8)	101,4	96,5-106,5
AUC _I (ng·h/mL)	2985,5 3088,3 (24,6)	2936,1 3028,5 (24,2)	101,7	96,6 - 107,0
C _{max} (ng/mL)	138,8 142,7 (24,4)	135,4 138,6 (21,4)	102,5	98,4-106,8
T _{max} (h) [§]	3,2 (57,9)	3,6 (49,3)		
T _{1/2} (h) [§]	14,8 (17,6)	14,6 (18,8)		

* NRA-FLECAINIDE (Acétate de flécaïnide) Comprimés, 100 mg (par Nora Pharma Inc.).

^{Pr}FLÉCAÏNIDE (Acétate de flécaïnide) Comprimés, 100 mg (par AA Pharma Inc. Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

A randomized, double blind, équilibré, deux traitements, deux périodes, deux séquences, dose orale unique, crossover étude de bioéquivalence de NRA-FLECAINIDE (comprimés acétate de flécaïnide 100 mg) de Nora Pharma Inc. (test) et FLÉCAÏNIDE (acétate de flécaïnide) Comprimés USP 100 mg d'AA Pharma Inc., Toronto, Canada (référence), a été réalisée en 46 des sujets mâles sains, adultes et asiatiques dans des conditions où les patients n'étaient pas à jeun.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens des 44 sujets qui ont terminé l'étude sont énumérés ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité flécaïnide (dose: 1 x 100 mg) à partir de données mesurées- dans des conditions où les patients n'étaient pas à jeun basées sur flécaïnide

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		% Rapport des moyens géométriques	90% Intervalle de confiance
	NRA- FLECAÏNIDE *	PrFLÉCAÏNIDE#		
AUC _T (ng·h/mL)	2663,8 2768,1 (27,3)	2718,1 2796,1 (23,0)	98,0	94,6-101,5
AUC _I (ng.h/mL)	2821,2 2921,6 (26,2)	2842,4 2924,4 (23,1)	99,3	96,3 - 102,3
C _{max} (ng/mL)	137,0 139,9 (20,9)	150,2 154,8 (26,9)	91,2	87,4-95,2
T _{max} (h)§	3,9 (37,8)	3,6 (46,3)		
T _{1/2} (h) §	14,6 (20,9)	14,4 (19,4)		

* NRA-FLECAÏNIDE (Acétate de flécaïnide) Comprimés, 100 mg (par Nora Pharma Inc.).

PrFLÉCAÏNIDE (Acétate de flécaïnide) Comprimés, 100 mg (par AA Pharma Inc. Canada) ont été achetés au Canada.

§ Exprimée en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Aucun médicament antiarythmiques n'a été démontré pour réduire l'incidence de la mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des médicaments antiarythmiques ont le potentiel de causer des arythmies dangereuses; certains ont été montrés associés à une augmentation de l'incidence de la mort subite. À la lumière de ce qui précède, les médecins devraient examiner attentivement les risques et les avantages de la thérapie antiarythmiques pour tous les patients souffrant d'arythmies ventriculaires.

Chez les patients sans maladie cardiaque structurale et avec des symptômes invalidants, le NRA-FLECAINIDE (acétate de flécaïnide) est indiqué pour la prévention de:

- les tachycardies supraventriculaire (PSVT), y compris la tachycardie réentrante-nodale, la tachycardie réentrante-et d'autres tachycardies supraventriculaire de mécanisme non spécifié,
- fibrillation auriculaire de Quinte/flutter (PAF).

Les patients traités avec le NRA-FLECAINIDE pour les arythmies supraventriculaire ayant une fonction ventriculaire gauche altérée (fraction d'éjection < 40) et/ou une cardiopathie ischémique peuvent être à risque accru de réactions indésirables cardiaques. L'utilisation de la NRA-FLECAINIDE dans la fibrillation auriculaire chronique n'a pas été étudiée adéquatement et n'est pas recommandée. (voir LES MISES EN GARDE ENCADREES).

NRA-FLECAINIDE est également indiqué pour le traitement de:

- les arythmies ventriculaires documentées, telles que la tachycardie ventriculaire soutenue (VT soutenu), que dans le jugement du médecin, sont potentiellement mortelles.
- En raison des effets proarythmique de la NRA-FLECAINIDE, son utilisation devrait être réservée aux patients en qui, de l'avis du médecin, les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques. L'utilisation de NRA-FLECAINIDE n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires moins sévères, même si les patients sont symptomatiques (voir LES AVERTISSEMENTS). L'utilisation du NRA-FLECAINIDE pour le traitement de la tachycardie ventriculaire soutenue doit être amorcée à l'hôpital.

Le NRA-FLECAINIDE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde récent. (voir LES MISES EN GARDE ENCADREES).

CONTRE-INDICATIONS

Le NRA-FLECAINIDE (acétate de flécaïnide) est contre-indiqué chez les patients atteints de:

Bloc AV de deuxième ou de troisième degré, à moins qu'un stimulateur cardiaque ne soit présent pour maintenir le rythme; bloc de dérivation bifasciculaire ou trifasciculaire à moins qu'un stimulateur cardiaque ne soit présent pour maintenir le rythme; Choc cardiogénique, ou hypersensibilité connue au médicament.

AVERTISSEMENTS

Mortalité: Les résultats de l'essai de suppression de l'arythmie cardiaque (CAST) dans les cas d'infarctus du myocarde présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ont montré une augmentation significative de la mortalité et un taux d'arrêt cardiaque non fatal chez les patients traités par éncainide ou flécaïnide par rapport à un groupe traité par placebo. Ce taux était de 19/323 (5,8%) pour flécaïnide et 7/318 (2,2%) pour son placebo assorti. La durée moyenne du traitement par flécaïnide était de 10 mois. Le CAST a été continué en utilisant un protocole révisé avec les moricizine et les armes à placebo seulement. Le procès a été interrompu prématurément en raison d'une tendance à l'augmentation de la mortalité chez le groupe traité moricizine.

L'applicabilité de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres agents antiarythmiques est incertaine, mais à l'heure actuelle, il est prudent de considérer ces résultats lors de l'utilisation d'un agent antiarythmiques.

Effets anti-arythmique ventriculaires chez les patients atteints de fibrillation auriculaire/flutter: Un examen de la littérature mondiale a révélé des rapports de 568 patients traités avec l'acétate de flécaïnide orale pour la fibrillation auriculaire de la Quinte (PAF). La tachycardie ventriculaire a été observée chez 0,4% (2/568) de ces patients. De 19 patients dans la littérature présentant une fibrillation auriculaire chronique, 10,5% (2/19) ont subi une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire. **NRA-FLECAINIDE EST PAS RECOMMANDÉ POUR UNE UTILISATION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE FIBRILLATION AURICULAIRE CHRONIQUE.** Les rapports de cas d'effets proarythmiques ventriculaires chez les patients traités par l'acétate de flécaïnide pour la fibrillation auriculaire/flutter ont inclus des contractions ventriculaires prématurées (PVC), une tachycardie ventriculaire (VT), une fibrillation ventriculaire (VF), et la mort.

Comme pour d'autres agents de classe I, les patients traités avec l'acétate de flécaïnide pour le flutter auriculaire ont été signalés avec une conduction de 1:1 en raison du ralentissement de

la vitesse auriculaire. Une augmentation paradoxale du taux ventriculaire peut également se produire chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire qui reçoivent des flécaïnide. La thérapie chronotropes négative concomitante comme la digoxine ou les bêta-bloquants peut réduire le risque de cette complication.

Effets proarythmique: L'acétate de flécaïnide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut causer des arythmies supraventriculaire ou ventriculaires nouvelles ou détériorées. Les effets proarythmique ventriculaires varient d'une augmentation de la fréquence de PVC au développement d'une tachycardie ventriculaire plus sévère (par exemple, la tachycardie qui est plus soutenue ou plus résistante à la conversion au rythme des sinus), avec potentiellement fatal conséquences.

Dans les études de 225 patients souffrant d'arythmie supraventriculaire (108 avec la tachycardie supraventriculaire de la Quinte et 117 avec la fibrillation auriculaire de la Quinte), il y avait neuf (4%) événements proarythmique, huit d'entre eux chez les patients atteints de l'auriculaire de la Quinte fibrillation. Sur les neuf, sept (y compris celui d'un patient PSVT) étaient des exacerbations des arythmies supraventriculaire (durée plus longue, vitesse plus rapide, plus difficile à renverser). Deux ont été des arythmies ventriculaires, y compris un cas fatal de VT/VF et un large VT complexe (le patient a montré VT inductible, cependant, après le retrait de flécaïnide), à la fois chez les patients atteints de la fibrillation auriculaire et la maladie coronarienne connue.

Dans les études des patients souffrant d'arythmies ventriculaires, les effets proarythmique de l'acétate de flécaïnide ont été signalés chez 6,8% des patients. Les trois quarts des événements proarythmique étaient nouveaux ou empirés tachyarythmies ventriculaire, le reste étant une fréquence accrue de PVC ou de nouvelles arythmies supraventriculaire.

Chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires complexes, il est souvent difficile de distinguer une variation spontanée du trouble du rythme sous-jacent du patient de l'aggravation induite par la drogue, de sorte que les taux d'occurrences suivants doivent être considérés comme des approximations. Leur fréquence semble être liée à la dose et à la maladie cardiaque sous-jacente. Parmi les patients traités pour le VT soutenu (qui a souvent aussi eu une insuffisance cardiaque, une faible fraction d'éjection, une histoire de l'infarctus du myocarde et/ou un épisode d'arrêt cardiaque), l'incidence des événements proarythmique était de 13% lorsque la posologie a été amorcée à 200 mg/jour avec un titrage lent vers le haut, et n'a pas dépassé 300 mg/jour chez la plupart des patients. Dans les études précoces chez les patients ayant un VT soutenu utilisant une dose initiale plus élevée (400 mg/jour), l'incidence des événements proarythmique était de 26%; en outre, dans environ 10% des

patients traités, proarythmique événements ont entraîné la mort, malgré une attention médicale rapide. Avec des doses initiales inférieures, l'incidence des événements proarythmique entraînant la mort a diminué à 0,5% de ces patients. Par conséquent, il est extrêmement important de suivre le calendrier posologique recommandé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE).

La fréquence relativement élevée des événements proarythmique chez les patients souffrant de VT soutenue et de maladies cardiaques graves sous-jacentes, et la nécessité d'un titrage et d'un suivi minutieux, exige que la thérapie des patients avec VT soutenue soit commencée à l'hôpital. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE).

Insuffisance cardiaque: Parce que la flécaïnide a un effet inotrope négatif, elle peut causer ou aggraver l'insuffisance cardiaque congestive (CHF), en particulier chez les patients atteints de cardiomyopathie, l'insuffisance cardiaque grave préexistante (NYHA classe fonctionnelle III ou IV) ou les faibles fractions d'éjection (moins de 40%) . Chez les patients souffrant d'arythmies supraventriculaire, la CHF a été développée dans 0,4% (1/225) des patients. Une nouvelle ou une aggravation de CHF chez les patients ventriculaires, qui pourraient être attribués au traitement par l'acétate de flécaïnide, s'est produite chez environ 5% des patients étudiés dans divers essais. CHF rarement développé (1%) chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents de CHF. NRA-FLÉCAÏNIDE devrait être utilisé prudemment chez les patients qui sont connus pour avoir une histoire de la dysfonction de CHF ou myocardique. La dose initiale ne devrait pas être supérieure à 100 mg d'enchère chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE) et ils devraient être soigneusement surveillés. Une attention particulière doit être accordée à l'entretien de la fonction cardiaque, y compris l'optimisation du Digitalis, diurétique ou autre thérapie. Dans les cas où la CHF a eu lieu ou s'est aggravée pendant la thérapie flécaïnide, le début a varié de quelques heures à plusieurs mois après le début de la thérapie. Les patients qui développent la preuve de la fonction myocardique réduite tandis que sur flécaïnide devraient avoir leur dose réduite ou abandonnée. Il est recommandé de surveiller les niveaux de flécaïnide plasmatique. Il faut faire des essais pour maintenir les niveaux plasmatiques inférieurs à 0,7 à 1,0 mcg/ml.

Effets sur la conduction cardiaque: Chez la plupart des patients, la flécaïnide ralentit suffisamment la conduction cardiaque pour produire une augmentation liée à la dose de la durée des intervalles PR, QRS et QT sur l'électrocardiogramme.

L'intervalle de PR augmente en moyenne d'environ 25% (0,04% de secondes) et jusqu'à 118% chez certains patients. Environ un tiers des patients peuvent développer un nouveau bloc cardiaque AV de premier degré (intervalle PR 0,20 secondes). Le complexe QRS augmente en moyenne environ 25% (0,02 secondes) et jusqu'à 150% chez certains patients. Beaucoup de

patients développent des complexes QRS avec une durée de 0,12 secondes ou plus. Dans une étude, 4% des patients ont développé un nouveau bloc de dérivation tandis que sur l'acétate de flécaïnide. Le degré d'allongement des intervalles PR et QRS ne prédit ni l'efficacité ni le développement des effets indésirables cardiaques. Dans les essais cliniques, il était inhabituel pour les intervalles de PR d'augmenter à 0,30 secondes ou plus, ou pour QRS intervalles d'augmenter à 0,18 secondes ou plus. Ainsi, la prudence doit être utilisée lorsque de tels intervalles se produisent et que des réductions de dose peuvent être envisagées. L'intervalle QT s'élargit d'environ 8%, mais la majeure partie de cet élargissement (environ 60% à 90%) est due à l'élargissement de la durée QRS. L'intervalle de JT (QT moins QRS) ne s'est élargi que de 4% en moyenne. Le prolongement important de JT se produit chez moins de 2% des patients. Il y a eu quelques rares cas d'arythmie de type torsade de pointes associée au prolongement et à la bradycardie du QT induit par l'acétate de flécaïnide.

Des changements de conduction cliniquement significatifs ont été observés avec ces incidences: dysfonctionnement de ganglion de sinus comme la pause de sinus, l'arrêt de sinus et la bradycardie symptomatique (1,2%); bloc AV de deuxième degré (0,5%); et le troisième degré de bloc AV (0,4%). Il faudrait tenter de gérer le patient sur la dose la plus faible possible afin de minimiser ces effets (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE). Si le bloc AV de deuxième ou troisième degré ou le bloc de dérivation droit associé à un Hémibloc gauche se produit, la thérapie flécaïnide doit être interrompue à moins qu'un stimulateur ventriculaire temporaire ou implanté ne soit en place pour assurer une fréquence ventriculaire adéquate.

Dysfonctionnement du noeud sinus: Chez les patients souffrant de dysfonctionnement des sinus (par exemple, le syndrome des sinus malades), NRA-FLECAINIDE doit être utilisé avec une extrême prudence, car il peut causer une bradycardie des sinus, une pause sinus ou une arrestation des sinus.

Intoxication digitale: L'acétate de flécaïnide n'a pas été évalué dans le traitement des arythmies secondaires à l'intoxication digitalisée, et il augmente le niveau plasmatique de la digoxine. Par conséquent, il n'est pas recommandé pour une telle utilisation.

Perturbations électrolytiques: La présence d'excès de potassium ou de déficit peut altérer les effets des médicaments antiarythmiques. Toute hypokaliémie ou hyperkaliémie préexistante doit être corrigée avant l'administration de NRA-FLECAINIDE.

Effets sur les seuils du stimulateur cardiaque: L'acétate de flécaïnide est connu pour augmenter les seuils de stimulation endocardique et peut supprimer les rythmes d'échappement ventriculaires. Ces effets sont réversibles si flécaïnide est discontinué. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des stimulateurs permanents ou des électrodes de stimulation temporaire et ne doit

pas être administré à des patients ayant des seuils pauvres existants ou des stimulateurs non programmables, sauf si un sauvetage de stimulation approprié est disponible.

Le seuil de stimulation chez les patients atteints de stimulateurs cardiaques devrait être déterminé avant l'instauration d'une thérapie avec le NRA-FLECAINIDE, à nouveau après une semaine d'administration et à intervalles réguliers par la suite. En général, les changements de seuil se situent dans la gamme des stimulateurs multiprogrammables et, lorsque ceux-ci se produisent, un doublement de la tension ou de la largeur d'impulsion est généralement suffisant pour récupérer la capture.

Thérapie antiarythmiques concomitante: En raison d'une exposition limitée, l'utilisation concomitante de NRA-FLECAINIDE et d'autres agents antiarythmiques n'est pas recommandée.

Les deux disopyramide et Verapamil ont des propriétés inotrope négatives et les effets de leur donner de l'acétate de flécaïnide sont inconnus. Par conséquent, ni disopyramide ni Verapamil ne devraient être administrés concurremment avec le NRA-FLECAINIDE à moins que, dans le jugement du médecin, l'avantage possible de cette thérapie combinée ne dépasse clairement les risques.

Lorsque le NRA-FLECAINIDE et l'amiodarone doivent être coadministrés, les niveaux de flécaïnide plasmatique peuvent augmenter de deux fois ou plus. Si la thérapie combinée est nécessaire, la dose de NRA-FLECAINIDE devrait être réduite. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ADULTE).

La lidocaïne a été utilisée occasionnellement avec l'acétate de flécaïnide en attendant l'effet thérapeutique de l'acétate de flécaïnide. Aucune interaction médicamenteuse indésirable n'était apparente. Cependant, aucune étude n'a été réalisée pour démontrer l'utilité de ce régime.

Utilisation pendant la grossesse: Flécaïnide a été montré pour avoir des effets tératogènes (par exemple, les pattes du Club, sternèbres et les anomalies des vertèbres, coeurs pâles avec le septum ventriculaire contracté) et un effet embryotoxiques (par exemple, les résorptions accrues) dans une race de lapin (Nouvelle-Zélande blanc), mais pas dans une autre race de lapin (hollandais ceinturée) lorsqu'il est administré en doses environ quatre fois (mais pas trois fois) la dose habituelle de l'homme, en supposant un poids des patients de 50 kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats ou des souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 50 et 80 mg/kg/jour, respectivement; Cependant, on a observé une sternal tardive et une ossification vertébrale à la dose élevée chez les rats. Il n'y a aucune information sur l'effet sur le fœtus humain. NRA-FLECAINIDE ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse à moins que comme un médicament de dernier recours dans les arythmies menaçant la vie.

Travail et accouchement: On ne sait pas si l'utilisation de l'acétate de flécaïnide pendant le travail ou la livraison a des effets indésirables immédiats ou différés sur la mère ou le fœtus, affecte la durée du travail ou la livraison, ou augmente la possibilité de la livraison de forceps ou d'autres obstétriques intervention.

PRÉCAUTIONS

Déficience hépatique: Comme l'élimination flécaïnide du plasma peut être nettement plus lente chez les patients souffrant d'une déficience hépatique importante, le NRA-FLECAINIDE ne devrait pas être utilisé chez ces patients à moins que les avantages potentiels ne l'emportent nettement sur les risques. Si utilisé, une surveillance précoce et fréquente du niveau plasmatique est nécessaire pour guider la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, surveillance du niveau plasmatique); les augmentations de dosage devraient être faites très prudemment lorsque les niveaux plasmatiques ont plafonné (après plus de quatre jours).

Les anomalies de la fonction hépatique se sont rarement produites chez les patients traités par l'acétate de flécaïnide (voir réactions indésirables). Dans les études de surveillance post-commercialisation à l'étranger, il y a eu des cas rares de dysfonctionnement hépatique, notamment des rapports de cholestase et d'insuffisance hépatique. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie, la surveillance périodique des tests de fonction hépatique doit être effectuée pendant la thérapie flécaïnide. Chez les patients qui développent une jaunisse inexplicée ou des signes de dysfonctionnement hépatique, il est conseillé de cesser de flécaïnide afin d'éliminer le médicament comme l'agent causal possible.

Déficience rénale: L'élimination des flécaïnide du corps dépend de la fonction rénale (par exemple, 10 à 50% apparaît dans l'urine comme médicament inchangé). Avec une insuffisance rénale croissante, l'étendue de l'excrétion inchangée de médicament dans l'urine est réduite et la demi-vie plasmatique de la flécaïnide est prolongée. Différents schémas posologiques sont recommandés pour les patients souffrant de divers degrés d'insuffisance rénale (voir **pharmacocinétique/métabolisme et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dyscrasies de sang: Il y a eu des rapports extrêmement rares de dyscrasies de sang (pancytopénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopenie). Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie, il est souhaitable d'interrompre le NRA-FLECAINIDE chez les patients qui développent des dyscrasies de sang afin d'éliminer le NRA-FLECAINIDE comme agent causal possible.

Risques professionnels: Puisque l'acétate de flécaïnide peut causer des étourdissements, la légèreté, la faiblesse et la perturbation visuelle, les patients devraient être avertis de s'engager dans des activités nécessitant le jugement et la coordination physique (comme conduire une automobile ou fonctionnant dangereux machines) lorsque ces effets se produisent.

Patients âgés: L'élimination flécaïnide du plasma est un peu plus lente dans ce groupe d'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Mères allaitantes: Flécaïnide est excrété dans le lait humain. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons, il faut décider s'il faut cesser d'allaiter ou interrompre le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Utilisation chez les enfants: On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de l'acétate de flécaïnide chez les enfants de moins de 18 ans.

Interactions médicamenteuses: L'acétate de flécaïnide a été administré aux patients recevant la préparation de Digitalis ou les agents bloquant bêta-adrénergiques sans effets nocifs. Au cours de doses orales multiples d'acétate de flécaïnide à des sujets sains stabilisés sur une dose d'entretien de digoxine, une augmentation de 13% à 19% des taux de digoxine plasmatique s'est produite à 6 heures après la dose.

Dans une étude portant sur des sujets sains recevant l'acétate de flécaïnide et le propranolol en même temps, les niveaux de flécaïnide plasmatique ont augmenté d'environ 20% et les niveaux de propranolol ont augmenté d'environ 30% par rapport aux valeurs témoins. Dans cette étude, on a constaté que l'acétate de flécaïnide et le propranolol avaient des effets inotrope négatifs; Lorsque les médicaments ont été administrés ensemble, les effets ont été additifs. Les effets de l'administration concomitante de l'acétate de flécaïnide et du propranolol sur l'intervalle de PR étaient moins qu'additifs. Dans les essais cliniques de l'acétate de flécaïnide, les patients qui recevaient des bêta-bloquants n'ont pas connu une augmentation de l'incidence des effets secondaires.

Néanmoins, il convient de reconnaître la possibilité d'effets inotrope négatifs additifs des bêta-bloquants et des flécaïnide.

L'acétate de flécaïnide a été utilisé chez un grand nombre de patients recevant des diurétiques sans interaction apparente.

Interactions avec antiarythmiques: voir LES AVERTISSEMENTS.

Les données limitées chez les patients recevant des inducteurs d'enzymes connus (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) indiquent une augmentation de 30% du taux d'élimination des flécaïnide.

Chez les sujets sains recevant cimétidine (1,0 g par jour) pendant une semaine, les niveaux de flécaïnide plasmatique ont augmenté d'environ 30% et la demi-vie a augmenté d'environ 10%.

Flécaïnide n'est pas largement lié aux protéines plasmatiques. Des études in vitro portant sur plusieurs médicaments qui peuvent être administrés de façon concomitante ont montré que l'étendue de la liaison flécaïnide aux protéines plasmatiques humaines est soit inchangée, soit légèrement inférieure.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, l'acétate de flécaïnide s'est avéré associé à un taux

de mortalité de 5,8% et à un arrêt cardiaque non fatal. (voir LES AVERTISSEMENTS).

L'acétate de flécaïnide a été évalué chez 225 patients atteints d'arythmie supraventriculaire. La réaction indésirable la plus grave signalée pour l'acétate de flécaïnide chez les patients souffrant d'arythmie supraventriculaire est la nouvelle ou l'aggravation des arythmies supraventriculaire ou ventriculaires qui ont été signalées chez 4% des patients (voir LES AVERTISSEMENTS), la perturbation de la conduction qui s'est produit chez 2% des patients, et l'insuffisance cardiaque congestive nouvelle ou aggravée s'est produite chez 0,4% des patients.

Les réactions indésirables non cardiaques les plus couramment signalées chez les patients supraventriculaire demeurent compatibles avec celles connues chez les patients traités avec l'acétate de flécaïnide pour les arythmies ventriculaires: troubles de la vision 38%, étourdissements 37%, céphalées 18%, nausées 18%, dyspnée 13%, fatigue 13%, douleur thoracique 12%, palpitations 11%. Bien que ces incidences soient plus élevées que celles signalées chez les patients ventriculaires, il est difficile de comparer les bases de données supraventriculaire et ventriculaires parce que bon nombre des patients supraventriculaire ont été dosés à la tolérance dans les essais cliniques.

L'acétate de flécaïnide a été évalué chez 1224 patients qui comprennent des arythmies ventriculaires menaçant la vie et non mortelle. Les chiffres distincts pour ces deux groupes de patients ne sont pas disponibles pour le moment. La possibilité existe que les incidences des réactions indésirables chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires menaçant la vie pour lesquelles ce médicament est indiqué, pourraient être différentes de celles énumérées ci-dessous.

Les effets indésirables les plus graves signalés pour les flécaïnide chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires étaient les arythmies ventriculaires nouvelles ou exacerbées qui se sont produites chez 6,8% des patients, et une insuffisance cardiaque congestive nouvelle ou aggravée qui s'est produite dans 3,9% des patients (ou 5,0% des 717 patients dans des études cliniques contrôlées). Chez certains patients, le traitement flécaïnide a été associé à des épisodes de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire réanimée. Il y a aussi eu des cas de deuxième-(0,5%) ou de troisième degré (0,4%) Bloc AV. Un total de 1,2% des patients ont développé la bradycardie des sinus, la pause des sinus ou l'arrêt des sinus (voir LES AVERTISSEMENTS). La fréquence de la plupart de ces réactions indésirables graves augmente probablement avec des niveaux plasmatiques plus élevés, surtout lorsque ces niveaux de creux dépassent 0,7 mcg/ml.

Les réactions indésirables non cardiaques les plus couramment signalées par les patients souffrant d'arythmies ventriculaires participant à des essais cliniques ont été les étourdissements 26,6%, la perturbation visuelle 25,9% (y compris la vision floue, diplopie, les effets de champ visuel,)

(photophobie), céphalées 10,4%, nausées 10,1%, et dyspnée 8,6%. Autres réactions indésirables survenant chez plus de 3% des patients dans les essais cliniques: corps en tant que fatigue totale 7,4%, asthénie 4,7%; Cardiovasculaire-palpitations 6,0%, douleurs thoraciques 6,0%, gastro-intestinal-constipation 4,2%, douleurs abdominales 3,3%; Système nerveux-tremblement 5,6%, nervosité 3,1%, paresthésie 3,1%, peau-éruption 4,1%.

Les effets indésirables additionnels suivants, éventuellement liés à la thérapie par l'acétate de flécaïnide et se produisant dans 1 à moins de 3% des patients ont été signalés dans des essais cliniques: corps comme une douleur entière, transpiration accrue, rinçage, sécheresse buccale, arthralgie, fièvre, myalgie; Cardiovasculaire-oedème, syncope, tachycardie, angine de poitrine, perturbation de la conduction; Vomissements gastro-intestinaux, diarrhée, anorexie. Système nerveux-hypoesthésie, somnolence, insomnie, ataxie; Toux respiratoire; Peau-prurit; Sens spéciaux-acouphènes; Système urinaire-désordre miction (inclut la rétention urinaire, fréquence, polyurie, dysurie).

Les expériences indésirables suivantes, éventuellement liées à l'acétate de flécaïnide, ont été signalées chez moins de 1% des patients: corps en tant qu'impuissance totale, diminution de la libido, gynécomastie, malaise; Bradycardie cardiovasculaire, anomalie EC, hypertension, hypotension, cardiopathie, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, œdème pulmonaire; Gastro-intestinal-dyspepsie, flatulence, hémorragie gastro-intestinale; Système nerveux-anxiété, secousses, convulsions, nystagmus, stupeur, dysphonie, trouble de la parole, coma, amnésie, confusion, dépersonnalisation, hallucinations, réaction paranoïaque, euphorie, apathie; Respiratoire-bronchospasme, laryngisme.

Peau - dermatite, hypertrichose, réaction de photosensibilité, décoloration cutanée; Sens spéciaux-surdité, parosmie, perte de goût, perversion de goût; *Système urinaire*-insuffisance rénale, *hématurie*; Anomalies de laboratoire-hyperglycémie, augmentation de l'azote non protéique, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, augmentation de la SGPT sérique et de la SGOT. Les patients avec des élévations des tests de fonction hépatique ont été asymptomatiques et aucune relation de cause à effet avec l'acétate de flécaïnide n'a été établie.

Des réactions indésirables entraînant l'interruption de la thérapie se sont produites chez 18,5% des patients. Les deux plus fréquentes étaient les réactions indésirables non cardiaques 9,0% et les arythmies nouvelles ou aggravées 6,8%.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun antidote spécifique n'a été identifié pour le traitement de la surdosage de l'acétate de flécaïnide. Les études sur les animaux suggèrent que les événements suivants pourraient survenir avec un surdosage de l'acétate de flécaïnide: allongement de l'intervalle PR; augmentation de la durée QRS, intervalle QT et amplitude de l'onde T; une réduction du taux et de la contractilité du myocarde; perturbations de conduction; hypotension; et la mort d'une insuffisance respiratoire ou asystolie. Le traitement de la surdosage doit être favorable et peut comprendre les éléments suivants: enlèvement de médicaments non absorbés du tractus gastro-intestinal, administration d'agents inotrope ou de stimulants cardiaques tels que la dopamine, la dobutamine ou l'isoprotérénol; respiration assistée mécaniquement; aides circulatoires comme le pompage de ballons intra-aortique; et la stimulation transveineuse en cas de bloc de conduction.

En raison de la longue demi-vie plasmatique de la flécaïnide (allant de 12 à 27 heures chez les patients) et de la possibilité d'une cinétique d'élimination nettement non linéaire à des doses très élevées, ces traitements de soutien peuvent devoir être poursuivis pendant de longues périodes de temps.

L'hémodialyse n'est pas un moyen efficace de retirer le flécaïnide du corps.

Puisque l'élimination des flécaïnide est beaucoup plus lente lorsque l'urine est très alcaline (pH 8 ou plus), l'acidification de l'urine pour promouvoir l'excrétion de drogue peut, théoriquement, être bénéfique dans les cas de surdose avec de l'urine très alcaline. Il n'y a aucune preuve que l'acidification du pH urinaire normal augmente l'excrétion.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Si vous pensez avoir pris trop de NRA-FLECAINIDE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le Centre régional de contrôle des poisons, même s'il n'y a pas de symptômes.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Arythmies supraventriculaire: La dose de départ recommandée pour les patients atteints de tachycardie supraventriculaire ou de patients atteints de fibrillation auriculaire/flutter est de 50 mg toutes les 12 heures. Le NRA-FLECAINIDE (acétate de flécaïnide) peut être augmenté par incréments de 50 mg d'enchère tous les 4 jours jusqu'à ce que l'efficacité soit atteinte. La dose maximale recommandée est de 300 mg/jour.

Arythmies ventriculaires: Pour les patients souffrant d'une tachycardie ventriculaire soutenue, le NRA-FLECAINIDE (acétate de flécaïnide) doit être mis en marche à l'hôpital avec une surveillance rythmique. La dose de départ recommandée pour les patients souffrant d'arythmie ventriculaire est de 100 mg toutes les 12 heures. Le NRA-FLECAINIDE peut être augmenté par incréments de 50 mg d'enchère tous les 4 jours jusqu'à ce que l'efficacité soit atteinte. La plupart des patients n'ont pas besoin de plus de 150 mg toutes les 12 heures (300 mg/jour). La dose maximale est de 400 mg/jour.

L'utilisation de doses initiales plus élevées et d'ajustements posologiques plus rapides que ceux recommandés a entraîné une augmentation de l'incidence des événements proarythmique et de la CHF, en particulier durant les premiers jours de dosage (voir LES AVERTISSEMENTS). Par conséquent, une dose de chargement n'est pas recommandée.

Un patient occasionnel qui n'est pas suffisamment contrôlé par (ou intolérant à) une dose donnée à intervalles de 12 heures peut recevoir des comprimés de NRA-FLECAINIDE à intervalles de 8 heures.

Une fois que le contrôle adéquat de l'arythmie a été atteint, il peut être possible chez certains patients de réduire la dose au besoin pour minimiser les effets secondaires ou les effets sur la conduction. Chez ces patients, l'efficacité à la dose la plus faible devrait être évaluée.

Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (CHF) ou de dysfonction myocardique, la dose initiale ne devrait pas être supérieure à 100 mg toutes les 12 heures. Si nécessaire pour atteindre l'efficacité, la posologie peut être augmentée prudemment par incréments de 50 mg d'enchère tous les 4 jours, et la posologie maximale ne doit pas dépasser 200 mg toutes les 12 heures (400 mg/jour), parce que les doses plus élevées sont associées à une plus grande augmentation de l'aggravation de la congestion insuffisance cardiaque (voir LES AVERTISSEMENTS).

Ajustement posologique dans la déficience rénale: Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 35 ml/min/1,73 mètre carré ou moins), la posologie initiale devrait être de 1/2 la dose journalière totale recommandée pour l'indication de traitement, donnée comme dose quotidienne unique. Lorsqu'il est utilisé chez ces patients, la surveillance du niveau de flécaïnide plasmatique est nécessaire pour orienter les ajustements posologiques (voir **surveillance du niveau plasmatique**). Chez les patients souffrant de maladies rénales moins sévères, la posologie initiale n'a pas besoin d'être ajustée; Cependant, la surveillance du niveau plasmatique est recommandée chez ces patients lors de l'ajustement posologique. Dans les deux groupes de patients, les augmentations de dosage devraient être faites très prudemment quand les niveaux plasmatiques ont plafonné, observant le patient étroitement pour des signes d'effets cardiaques défavorables ou d'autre toxicité. Il devrait être né à l'esprit que chez ces patients il est susceptible de prendre plus de 4 jours avant qu'un nouveau niveau de plasma d'état stationnaire soit atteint après un changement de dosage. Par conséquent, l'intervalle entre les augmentations de dose devrait être plus long que les 4 jours recommandés pour les patients ayant une fonction rénale normale.

Patients âgés: Chez les patients âgés flécaïnide l'élimination du plasma est un peu plus lente. La posologie initiale n'a pas besoin d'être ajustée; Cependant, la surveillance du niveau de flécaïnide plasmatique est recommandée pendant l'ajustement posologique.

Surveillance du niveau plasmatique: On a trouvé que les concentrations plasmatiques de flécaïnide variaient entre 0,2 et 1,0 mcg/ml. La probabilité d'expériences indésirables, particulièrement cardiaques, peut augmenter avec des niveaux plasmatiques plus élevés, surtout lorsque ceux-ci dépassent 0,7 mcg/ml. la surveillance périodique des niveaux plasmatiques de creux peut être utile dans la gestion des patients. Comme l'élimination des flécaïnide du plasma peut être nettement plus lente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère ou de maladie hépatique grave, la surveillance du niveau plasmatique est requise chez ces patients. La surveillance du niveau plasmatique est recommandée chez les patients souffrant

d'insuffisance cardiaque congestive, de maladies rénales modérées et de personnes âgées.

Sur la base de considérations théoriques plutôt que de données expérimentales, la suggestion suivante est faite: lors du transfert de patients d'un autre médicament antiarythmiques à NRA- FLÉCAÏNIDE, ou de NRA-FLECAINIDE à un autre antiarythmiques, permettre au moins deux à quatre les demi-vies plasmatiques s'écoulent pour que le médicament soit discontinué avant de commencer l'alternative au dosage habituel. Chez les patients où le retrait d'un agent antiarythmiques précédent est susceptible de produire des arythmies menaçant la vie, le médecin devrait envisager d'hospitaliser le patient.

Lorsque le NRA-FLECAINIDE et l'amiodarone doivent être coadministrés (voir mises en garde), la dose de NRA-FLECAINIDE devrait être réduite de 50% et le patient doit être surveillé de près pour les réactions indésirables. La surveillance à l'état stationnaire du niveau de flécaïnide plasmatique est fortement recommandée pour guider la posologie avec une telle thérapie combinée.

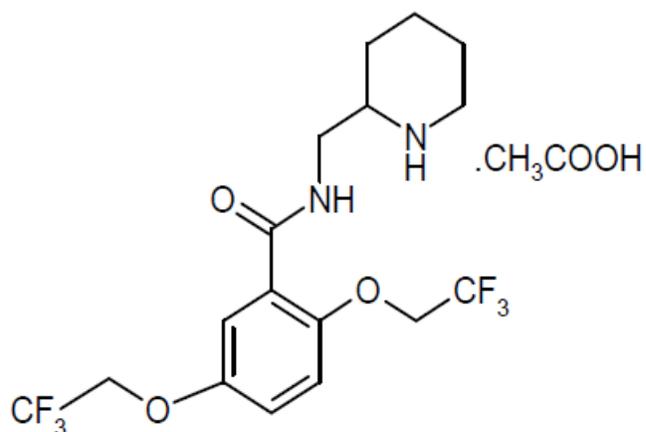
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre: Acétate de flécaïnide

Nom chimique: 1) Benzamide, N-(2-piperidinylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-, monoacetate;
2) N-(2-Piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide monoacetate.

Formule structurale:



Formule moléculaire: C₁₇H₂₀F₆N₂O₃ · C₂H₄O₂

Poids moléculaire: 474,39 g/mol

Description: L'acétate de flécaïnide est une substance cristalline blanche avec un pKa de 9,3.

Il est soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, librement soluble dans l'acide acétique dilué et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

COMPOSITION

Les comprimés de NRA-FLECAINIDE (acétate de flécaïnide) contiennent 50 mg ou 100 mg d'acétate de flécaïnide par comprimé. Les comprimés de NRA-FLECAINIDE contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Stabilité

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

DISPONIBILITÉ

Les NRA-FLECAINIDE sont disponibles comme suit:

Comprimés de 50 mg: Blanc à écru, rond, comprimés biconvexes débossé avec "HP" d'un côté et "183" sur l'autre côté de comprimé.

Comprimés de 100 mg: Blanc à écru, rond, biconvexe comprimés débossé avec rupture de ligne séparant "HP" d'un côté et "184" sur l'autre côté de comprimé.

NRA-FLECAINIDE 50 mg et 100 mg sont disponibles en flacons de 100 comprimés

PHARMACOLOGIE

Flécaïnide a démontré une action antifibrillante à la fois par voie orale (23 mg/kg) et par parentérale (5,4 mg/kg) chez des souris exposées à des concentrations toxiques de chloroforme. Les arythmies auriculaires et ventriculaires induites expérimentalement chez les chiens par l'administration d'épinéphrine, d'ouabaine et d'aconitine, ainsi que celles induites par la ligature coronaire, ont été supprimées par flécaïnide à des doses IV de 3,4, 1,0, 7,2 et 3,2 mg/kg respectivement.

Des études dans des fibres Purkinje isolées montrent que la flécaïnide à 1,0 mcg/ml a diminué la vitesse d'attaque, n'a eu aucun effet sur la durée potentielle d'action et a prolongé la période réfractaire effective. Des études similaires dans des fibres musculaires auriculaires et ventriculaires isolées ont montré des résultats similaires, sauf que la durée du potentiel d'action ventriculaire a été augmentée.

Des études chez les chiens montrent que les flécaïnide intraveineux, 0,1 à 0,25 mg/kg/min, la conduction déprimée dans tous les tissus du cœur; Cela a été le plus prononcé dans le système His-Purkinje et dans le muscle ventriculaire. Le degré de dépression était lié à la concentration plasmatique de flécaïnide (0,1 à 10,0 mcg/ml). Le seuil de fibrillation ventriculaire a été

augmenté. La pression artérielle moyenne aortique n'a pas été grandement changée.

Lorsqu'ils ont été testés dans des oreillettes isolées de cobaye, les concentrations de flécaïnide, de lidocaïne et de quinidine qui ont produit une diminution de 30% de la force de contraction auriculaire ont été déterminées respectivement par 5,5, 31 et 160 mcg/ml.

On a observé des signes de conduction de nerfs dépressifs et/ou de blocage de ganglions chez des chiens anesthésiés où l'atténuation des réponses à l'occlusion carotide, la stimulation à droite et la stimulation nerveuse cardiaque ont été démontrées après 5 mg/kg d'intraveineuse flécaïnide. Ces actions étaient probablement dues à l'effet anesthésique local de flécaïnide.

De grandes doses intraveineuses cumulatives (188,0 à 342,0 mg) de flécaïnide administrées aux chiens par perfusion constante ont diminué graduellement la fréquence cardiaque et la pression artérielle et ont finalement causé une insuffisance respiratoire et la mort.

Aucune activité vasodilatatrice apparente n'a été observée pour les flécaïnide administrés intra-artériellement à des doses allant jusqu'à 1,2 mg dans le membre postérieur perfusé du chien à un débit sanguin constant. À 5,0 mg/kg par voie intraveineuse, le flécaïnide n'a pas eu d'effet apparent sur le débit sanguin régional dans les lits vasculaires mésentérique, fémoral, rénal et supérieur.

Une action anesthésique locale semblable à la lidocaïne a été démontrée pour les flécaïnide (0,25 et 0,5% de solutions) administrées par voie topique à la cornée du lapin. Administré par voie intramusculaire, flécaïnide (0,05 ml de 0,5 à 3,0% de solutions aqueuses) a montré un bloc nerveux régional d'intensité égale, mais de plus longue durée que la lidocaïne dans les préparations nerveuses sciatiques de la souris.

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë:

<u>ESPÈCES</u>	<u>ROUTE</u>	<u>SEXE</u>	<u>LD₅₀(MG/KG)</u>	<u>(95% INTERVALLE DE CONFIANCE)</u>
Souris	PO	mâle	190	(151-239)mg/kg
Souris	IP	mâle	79	(72-86) mg/kg
Souris	IV	mâle	24	(23-25) mg/kg
Rat	PO	mâle	498	(452-549)mg/kg
Rat	PO	femelle	567	(422-763)mg/kg
Rat	IV	mâle	20	(17-23) mg/kg
Rat	IV	femelle	23	(21-25) mg/kg
Chien	PO	mâle et femelle	MLD 50	--
Chien	IV	mâle et femelle	MLD _a 20	--
Chat	PO	mâle et femelle	MLD _a 50	--

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

a = dose létale minimale

Toxicité subaiguë et chronique: Les études réalisées sont résumées dans le tableau 1. Pour toutes les études, les animaux de chaque groupe étaient également divisés par le sexe.

TABLE 1						
Espèces	Voie de dosage	Durée du dosage	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de doses	Nombre de décès par groupe de doses	Effets toxiques
Rat	IV	2 semaines	0 1 5 15	20 20 20 20	0 0 0 5	L'ataxie et la dyspnée liées à la dose ont été observées pendant une à cinq minutes après le dosage à tous les niveaux de traitement et l'apnée a été observée pendant 15 à 20 secondes après le dosage chez les animaux à forte dose, quatre témoins, trois faibles-, un milieu-et deux rats à forte dose avaient une focale lésions inflammatoires microscopiques dans le poumon consistant en accumulations lymphoïdes périvasculaires, foyers de histiocytes dans les alvéoles, parois alvéolaires légèrement épaissies et foyers de subaigus à une pneumonie chronique, individuellement ou en combinaison. Un animal à faible dose avait une inflammation chronique dans le foie.
Rat	PO	3 mois	0 20 80 160	20 20 20 20	0 4 4 9	Une diminution significative du poids corporel a été observée chez les groupes à doses moyennes et élevées. La pneumonie granulomateuse du corps étranger s'est produite dans tous les groupes (y compris les témoins) et les petits foyers microscopiques (l'infiltration des lymphocytes et des macrophages) ont été trouvés dans le myocarde d'un contrôle, d'une faible dose et de trois rats de dose moyenne.
Rat	PO	3 mois	0 20 40 80	20 20 20 20	0 0 0 0	Une diminution significative du gain de poids corporel s'est produite dans le groupe à doses élevées. Une augmentation significative du poids relatif du cœur s'est produite chez les mâles des trois groupes de traitement et chez les femelles à forte dose. Les mâles à forte dose ont également augmenté significativement les poids relatifs du foie et des surrénales. Quelques petits foyers microscopiques d'inflammation chronique avec fibrose ont été trouvés au cœur d'un mâle à dose élevée.
chien	IV	2 semaines	0 5 15	4 4 4	0 0 0	On a noté des changements d'ECG (tachycardie des sinus et 140 prolongée des temps de conduction auriculaire et intraventriculaire) dans le groupe à doses élevées. Une légère subaiguë à une Pyélonéphrite chronique et/ou une légère néphropathie interstitielle chronique était présente dans le rein de deux témoins, une dose moyenne et une dose élevée de chien.
chien	PO	3 mois	0	4	0	Les changements d'ECG (auriculaire prolongé et

TABLE 1						
Espèces	Voie de dosage	Durée du dosage	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de doses	Nombre de décès par groupe de doses	Effets toxiques
			5 10 20	4 4 4	0 0 1	le temps de conduction-, les altérations de la morphologie QRS et le «pic» de la vague T ont été notés dans les groupes à doses moyennes et élevées. Une femelle à dose moyenne avait une petite concentration (microscopique) de cellules inflammatoires mononucléaires en association avec quelques nécroses myofibrilles dans le muscle papillaire cardiaque.
chien	PO	18 mois	0 5 10 20	8 8 8 8	0 0 0 1	<p>Les changements d'ECG (prolongement de la durée de l'onde P et de l'intervalle QT) ont été notés dans le groupe à doses élevées.</p> <p>Au cours des six derniers mois de l'étude, une perte de poids corporel moyenne ou un manque de poids ont été observés dans les groupes à doses moyennes et élevées. Les groupes de doses élevées et moyennes ont augmenté les masses cardiaques relatives. Un chien dans le groupe à forte dose avait une augmentation relative du poids hypophysaire causée par un kyste pituitaire.</p> <p>L'inflammation pulmonaire subaiguë focale était présente dans les groupes à doses élevées et moyennes. Plusieurs animaux du milieu et des groupes à doses élevées présentaient certains des résultats histologiques suivants: les zones de pneumonie chronique, la pneumopathie, le nombre accru de macrophages (dont certains contenaient des hémossidérine) et la condensation des parois alvéolaires avec un léger emphysème .</p>
Babouin	PO	6 mois	0 3 10 30	4 4 4 4	0 0 0 1	Dans le groupe à doses élevées, il y a eu une augmentation de 24% du poids relatif du coeur par rapport aux témoins. Tous les groupes de traitement ont eu une augmentation de 7-9% du poids relatif du foie comparativement aux témoins. Des follicules lymphoïdes hyperplastiques dans la muqueuse du tractus digestif ont été notés chez les animaux témoins et à dose élevée.

Cancérogénicité et mutagenèse: Des études de cancérogénicité avec des flécaïnide chez des rats et des souris à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet cancérogène.

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

Études sur la reproduction: Une étude de reproduction des rats à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour n'a révélé aucun effet néfaste sur la fertilité masculine ou féminine.

Aucun effet tératogène n'a été décelé chez les rats lorsqu'on leur a administré des flécaïnide à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour et aucun effet tératogène n'a été décelé chez les souris lorsqu'on leur a administré des flécaïnide à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour. Flécaïnide a été montré pour être tératogène dans une race de lapin (Nouvelle-Zélande blanc). Des sites de résorption accrus ont été notés à des doses de 25, 30 et 35 mg/kg/jour. Les effets tératogènes (pattes matraquées, changements cardiaques, anomalies sternèbres et vertébrales) ont été notés à des doses de 30 et 35 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène n'a été observé chez une autre espèce de lapin (ceinture hollandaise) à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anastasiou-Nana M, Anderson JL, Stewart JR, Crevey BJ, Yanowitz FG, Lutz JR, Johnson TA. Présence de tachycardie complexe induite par l'exercice et spontanée au cours d'une thérapie avec flécaïnide pour des arythmies ventriculaires complexes: un effet proarythmique probable. *AM Heart* 1987; 113: 1071-1077.
2. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo Al, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC, Prévention des récurrences symptomatiques de la fibrillation auriculaire de la Quinte chez les patients qui tolèrent d'abord la thérapie antiarythmiques: une étude multicentrique à double insu sur le flécaïnide et le placebo avec surveillance transtéléphonique. *Circulat*, 1989; 80: 1557-1570.
3. Cockrell JL, Scheinman MM, Titus C, Helmy I, Langberg JJ, Lee MA, Griffin JC, Innocuité et efficacité de la thérapie flécaïnide orale chez les patients atteints de tachycardie- réentrante. *Ann Intern Med*, 1991; 114(3): 189-194.
4. Echt, S. et les Enquêteurs de CAST. Mortalité et morbidité chez les patients recevant encainide, flécaïnide ou placebo. L'essai de suppression de l'arythmie cardiaque. *NEJM*, 1991; 324: 781-788.
5. Groupe d'étude de tachycardie ventriculaire flécaïnide: traitement de la tachycardia ventriculaire résistante avec l'acétate de flécaïnide. *AM Cardio* 1986; 57: 1299-1304.
6. Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett ELC. L'acétate de flécaïnide empêche la récurrence de la tachycardie supraventriculaire symptomatique. *Circulat*, 1991; 83: 119-125.
7. Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD. Classification par type d'arythmie ventriculaire Prédit la fréquence des événements cardiaques indésirables de flécaïnide. *JACC*, 1986; 8: 607-615.
8. Pritchett El, Datorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ, Groupe d'étude de tachycardie supraventriculaire, traitement de l'acétate de flécaïnide de la tachycardie supraventriculaire et de la fibrillation auriculaire de la quinte: études dose-réponse. *ACC*, 1991; 17(2): 297-303.
9. Prichett ELC; Wilkinson WE. Mortalité chez les patients traités par flécaïnide et encainide pour les arythmies supraventriculaire. *AM J Cardio*, 1991; 67: 976-980.
10. Roden DM, Woosley RL. Pharmacothérapie: flécaïnide. *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. Flécaïnide dans le traitement de la tachycardie ventriculaire non durable. *Ann Intern Med*, 1986; 105: 493-498.

12. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Krejci J, Larson T, Erlie D, Berry D, Hodges M. Pharmacodynamique et effets secondaires de l'acétate de flécaïnide. *Clinical Pharmacol Ther*, 1986; 40: 102-107.
13. Somberg JC, Tepper D. Flecaïnide: Un nouvel agent antiarythmiques. *Am Heart* 1986; 112: 808-813.
14. Vid-Mo H, Ole-Jorgen O, LundJohansen P: Effets électrophysiologiques de l'acétate de flécaïnide chez les patients souffrant de dysfonctions nodales du sinus. *Am Cardio*, 1982; 50: 1090-1094.
15. Wiseman MN, Nathan AW. Flécaïnide intraveineux versus disopyramide intraveineux dans la réversion de la fibrillation auriculaire. *JACC* 1989; 13 (Supp. A): 165A
16. Monographie de produit. TambocorTM (acétate de flécaïnide) comprimés (50 mg, 100 mg)-agent antiarythmiques. Valeant Canada LP, Montreal. Date de préparation: 26 février 2013; Numéro de contrôle 162336.
17. ^{Pr}FLÉCAÏNIDE (Comprimés d'acétate de flécaïnide USP 50mg et 100 mg Numéro de contrôle 209512). Apotex Inc., Ontario. Date de préparation: 7 novembre 2017.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.