

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tambocor 100 mg comprimés

Tambocor 150 mg/15 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés : acétate de flécaïnide, 100 mg par comprimés.

Solution injectable : acétate de flécaïnide, 150 mg par ampoule.

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 1,6 mmol (ou 37,6 mg) de sodium par ampoule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, sécables. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tambocor est indiqué chez les adultes.

Comprimés :

Prévention des récurrences des tachycardies supra-ventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Prévention des récurrences de fibrillation auriculaire paroxystique idiopathique ou persistante.

Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.

Solution injectable :

Contrôle rapide des arythmies suivantes :

- Tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;
- Episodes de fibrillation auriculaire paroxystique récente ou persistante ;
- Episodes récurrents de troubles du rythme ventriculaire documentés symptomatiques et invalidants en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Un suivi par ECG est recommandé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés :

Posologie

Le Tambocor est administré en deux prises par jour.

En cas de tachycardies supra-ventriculaires documentées et de fibrillation auriculaire :

La posologie initiale usuelle est de 100 mg par jour.

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie moyenne est de 200 mg par jour. Dans la pratique, elle peut varier entre 100 et 300 mg/jour.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Population pédiatrique :

Le Tambocor n'est pas recommandée chez des enfants en dessous de 12 ans par manque d'études dans ce groupe d'âge.

En cas de tachycardies ventriculaires documentées :

La posologie usuelle est de 200 mg par jour.

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Chez les patients fragilisés :

Patients âgés : la vitesse de la flécaïnide depuis le plasma peut être ralentie chez les personnes âgées, ce qui doit être pris en compte pour l'ajustement de la posologie.

Antécédents ou symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque,

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 35 ml/min/1,73 m²) :

La dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg par 24 heures : elle varie de 50 à 100 mg/24 heures en fonction de l'état du patient. La posologie peut être augmentée ou diminuée par paliers de 50 mg par jour en tenant compte qu'un délai de 4 à 5 jours minimum est nécessaire au rétablissement d'un nouvel état d'équilibre du taux plasmatique après chaque modification. Une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire.

Taux plasmatiques : Il est recommandé de procéder à de fréquentes évaluations du taux plasmatique dans le but d'adapter, si besoin est en toute connaissance de cause, le dosage requis. Les taux plasmatiques doivent être situés entre 200-1000 ng/ml, mais l'incidence des effets secondaires augmente à partir de 700 ng/ml.

Le Tambocor ne sera pas administré aux patients présentant une insuffisance hépatique significative à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques éventuels. Dans ce cas, les mêmes réflexions et conseils indiqués plus haut sont de mise.

Mode d'administration

Un traitement au Tambocor sera toujours initié et contrôlé par un cardiologue.

Solution injectable :

Posologie

La solution injectable sera toujours administrée à l'hôpital.

- a) Voie intraveineuse : en cas d'urgence, l'acétate de flécaïnide (Tambocor) peut être administré à raison de 2 mg/kg en au moins 10 minutes, ou en doses fractionnées. Eventuellement, la dose peut être diluée avec 5 % de glucose et administrée sous forme d'une petite perfusion. Il est recommandé de toujours pratiquer l'injection sous contrôle continu de l'ECG. L'injection doit être arrêtée lorsque l'arythmie est sous contrôle. On recommande d'administrer le Tambocor plus lentement aux patients souffrant d'une tachycardie ventriculaire soutenue. Les mêmes précautions sont d'application chez des patients avec une anamnèse d'insuffisance cardiaque qui peuvent décompenser pendant l'administration. Chez ces patients, la dose initiale doit être administrée sur une période de 30 minutes. Dose maximale : 150 mg.
- b) Perfusion : lorsqu'une administration parentérale de longue durée est nécessaire, il est recommandé d'instaurer le traitement par une injection comme indiqué plus haut et de continuer avec une perfusion intraveineuse de la manière suivante:

Première heure : 1,5 mg/kg de poids corporel/heure

Deuxième heure et suivantes : 0,1-0,25 mg/kg de poids corporel/heure.

On recommande de ne pas prolonger la durée de la perfusion au-delà de 24 h. Des déterminations des taux plasmatiques sont également recommandées pour les patients qui reçoivent la dose la plus élevée. La dose cumulée maximale administrée pendant les premières 24 heures ne peut pas dépasser les 600 mg.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de moins de 35 ml/min/1,73 m²), chaque posologie recommandée ci-dessus doit être diminuée de moitié.

La transition vers la posologie orale doit s'effectuer dès que possible en arrêtant la perfusion et en administrant la première dose orale requise. Le traitement d'entretien est alors maintenu par voie orale conformément aux instructions de posologie par voie orale correspondantes.

Population pédiatrique :

Le Tambocor n'est pas recommandé chez des enfants en dessous de 12 ans par manque d'études dans ce groupe d'âge.

Patients âgés :

L'élimination peut être diminuée. Il est nécessaire d'en tenir compte en faisant des adaptations de la dose.

En cas d'insuffisance rénale : (clairance de la créatinine $\leq$ 35 ml/min/1,73 m²)

La dose doit être diminuée jusqu'à 0,75 mg/kg pendant la première heure et ensuite jusqu'à 0,1 mg/kg par heure.

Le passage à l'administration orale doit se faire le plus rapidement possible par l'arrêt de la perfusion et tout en continuant avec une dose d'entretien orale spécifiée dans les instructions pour l'administration per os.

Mode d'administration

Le Tambocor en solution injectable doit être administré par injection en bolus ou par perfusion intraveineuse.

Un traitement au Tambocor sera toujours initié et contrôlé par un cardiologue.

4.3 Contre-indications

Le Tambocor ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital ;
- patients présentant une hypertrophie significative du ventricule gauche (> 1,4 cm), une maladie coronarienne, de l'insuffisance cardiaque ou toute autre maladie cardiaque significative;
- shock cardiogénique ;
- bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et du 3ème degré, bloc distal, dysfonctionnement du nœud sinusal, en l'absence d'appareillage;
- en cas d'association au sultopride (cf. Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ;
- fibrillation auriculaire de longue durée où la restauration du rythme sinusal n'est pas tentée ;
- maladie valvulaire significative ;
- syndrome de Brugada connu.

Le Tambocor est généralement déconseillé :

- en association aux anti-arythmiques de classe I et aux bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ;
- en cas de grossesse ou d'allaitement (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Index thérapeutique étroit

Comme la flécaïnide est un médicament avec un index thérapeutique étroit, la prudence s'impose et un monitoring très suivi est de mise si on veut changer un patient vers un autre médicament avec la même substance active.

Un traitement au Tambocor sera toujours initié et contrôlé par un cardiologue.

La flecaïnide a démontré d'augmenter le risque de mortalité chez les patients avec un infarctus post-myocardial avec une arythmie supraventriculaire asymptomatique.

La flécaïnide a été testée dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans les troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et

de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques sous flécaïnide a été supérieure à celle observée dans le groupe sous contrôle placebo.

Comme pour les autres anti-arythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de la flécaïnide en termes de survie ou de mort subite.

Précautions particulières d'emploi

Effets pro-arythmiques

La flécaïnide, comme d'autres agents anti-arythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie précédemment diagnostiquée ou aggraver la sévérité des symptômes (voir rubrique 4.8). Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament.

L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

La défibrillation de certains patients s'est avérée difficile. Dans la plupart des cas ces patients avaient une maladie cardiaque préexistante avec élargissement du cœur, une anamnèse d'un infarctus du myocarde, une maladie cardiaque artério-sclérotique ou une insuffisance cardiaque.

Antécédents d'insuffisance cardiaque

En raison de son action inotrope négative, le Tambocor sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.

Modifications électrocardiographiques

Le Tambocor doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes.

La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement.

La flécaïnide élargit le complexe QRS par 12-20 % avec une prolongation de l'intervalle QT comme conséquence directe. L'effet sur l'intervalle JT n'est pas significatif.

Un élargissement du complexe QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie du Tambocor ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Un syndrome de Brugada préexistant peut se révéler sous une thérapie à la flécaïnide. En cas de changements de l'ECG indiquant peut-être un syndrome de Brugada, il faut considérer l'arrêt du traitement.

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets pro-arythmiques des anti-arythmiques de classe I et doivent être corrigées avant

l'administration de la flécaïnide. Une hypokaliémie peut se présenter chez des patients qui reçoivent des diurétiques, des corticoïdes ou une thérapie laxative chronique.

Utilisation dans l'indication flutter auriculaire

Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer un ralentisseur nodal à la flécaïnide.

Bradycardie et hypotension

Une bradycardie sévère et une hypotension prononcée doivent être corrigées avant d'utiliser la flécaïnide.

Insuffisance rénale, sujet âgé, insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance rénale et/ou chez les patients âgés, la vitesse d'élimination de la flécaïnide peut être ralentie, ce qui doit être pris en compte pour l'ajustement de la posologie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables.

L'existence de ce risque justifie une adaptation de posologie dans l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

La flécaïnide doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une fonction rénale diminuée (clairance de la créatinine ≤ 35 ml/min/1,73 m²) et il est recommandé de surveiller l'effet thérapeutique du médicament car l'augmentation des taux plasmatiques peut aussi être due à une insuffisance rénale provoquée par la baisse de clairance de la flécaïnide.

Comme l'élimination de la flécaïnide peut être fortement ralentie chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique significative, la flécaïnide ne peut être utilisée chez ces patients sauf si l'effet bénéfique l'emporte sur les risques. Il est recommandé de contrôler les taux plasmatiques.

La flécaïnide n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, en raison du manque de données concernant son utilisation dans cette tranche d'âge.

Les perturbations électrolytiques (par ex. hypokaliémie et hyperkaliémie) doivent être corrigées avant utilisation de la flécaïnide (voir rubrique 4.5 concernant certains médicaments provoquant des perturbations électrolytiques).

La bradycardie grave ou l'hypotension sévère doivent être corrigées avant utilisation de la flécaïnide.

La défibrillation de certains patients s'est avérée difficile. Dans la plupart des cas, ces patients avaient une maladie cardiaque préexistante avec hypertrophie du cœur, antécédent d'infarctus du myocarde, maladie cardiaque artério-sclérotique ou insuffisance cardiaque.

Pacemakers et autres stimulateurs endocardiques

La flécaïnide élève le seuil de la stimulation endocardique c.-à-d. elle diminue la sensibilité pour du pacing. Cet effet est réversible et est plus marqué pour le seuil de stimulation aigu que pour le seuil chronique. Le Tambocor sera donc administré avec précaution à tous les patients portant un pacemaker permanent ou des électrodes temporaires et ne sera pas administré aux patients ayant eu des problèmes de stimulation dans le passé. En général, un doublement soit de la durée de l'impulsion, soit de l'intensité du courant sera suffisant pour

retrouver le contrôle de la régulation. Cependant, il pourrait s'avérer difficile d'obtenir des seuils ventriculaires inférieurs à 1 Volt lors de l'implantation d'un pacemaker, en présence de flécaïnide.

Interaction avec des produits laitiers

Des produits laitiers (lait, nourriture pour enfant et peut-être du yoghourt) peuvent réduire l'absorption de la flécaïnide chez des enfants. Le Tambocor n'est pas approuvé pour utilisation chez des enfants en dessous de 12 ans. Néanmoins une toxicité à la flécaïnide a déjà été rapportée chez des enfants traités par la flécaïnide, qui avaient diminué leur quantité de lait et chez des enfants qui avaient changé de produits à base de lait vers des produits à base de dextrose.

Présence de sodium dans le Tambocor comprimés et solution injectable

Comprimés : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Solution injectable : Ce médicament contient 37,6 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 1,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Pour connaître les autres mises en garde et précautions, consulter la rubrique 4.5.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association contre-indiquée

+ Sultopride :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Associations déconseillées

+ Anti-arythmiques de classe I :

La flécaïnide ne doit pas être associée avec les autres anti-arythmiques de la classe I, en raison du risque accru d'effets cardiaques indésirables.

+ Bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) : Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Interactions modifiant la vitesse du métabolisme et/ou les taux plasmatiques :

Le menace de vie ou même des effets indésirables mortels dus à des interactions provoquant des taux plasmatiques augmentés peuvent survenir (voir rubrique 4.9).

La prudence s'impose avant de co-administrer le Tambocor avec des inhibiteurs puissants de CYP2D6 :

+ Antidépresseurs :

Paroxétine, fluoxétine, sertraline : un risque accru d'arythmie avec des tricycliques.

+ Antifongiques :

Terbinafine peut augmenter les concentrations plasmatiques de flécaïnide résultant de son inhibition de l'activité CYP2D6.

+ Antipaludiques :

Quinine peut augmenter les concentrations plasmatiques de flécaïnide.

+ Antihistaminiques :

Puisque des interactions possibles peuvent faire monter la concentration de la flécaïnide (éviter l'utilisation concomitante).

+ La prudence s'impose en cas de coadministration de bupropion (produit antitabagique métabolisé par CYP2D6) avec la flécaïnide. Le bupropion devra être pris à la dose la plus faible et une diminution de la posologie de la flécaïnide devra être envisagée.

+ Antiépileptiques :

Des données limitées obtenues chez des patients qui prennent des inducteurs d'enzymes (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) indiquent que la vitesse d'élimination de la flécaïnide augmente de 30 % dans ces cas. La cimétidine inhibe le métabolisme de la flécaïnide. L'AUC de la flécaïnide augmentait d'environ 30 % et le temps de demi-vie d'environ 10 % chez des sujets sains qui recevaient 1 g par jour de cimétidine.

La posologie exacte sera déterminée suivant les taux plasmatiques.

+ Antiviraux :

La co-administration d'inhibiteurs spécifiques des récepteurs de la sérotonine spécifiques, de ritonavir avec la flécaïnide fait augmenter les taux plasmatiques de la flécaïnide.

+ Antihistaminiques H2 (pour le traitement des ulcères gastriques) :

La cimétidine, antagoniste des récepteurs H2, inhibe le métabolisme de la flécaïnide. Chez les sujets sains recevant de la cimétidine (1 g par jour) pendant une semaine, l'ASC de la flécaïnide a augmenté d'environ 30 % et la demi-vie s'est prolongée d'environ 10 %.

En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, on recommande de diminuer la posologie de Tambocor lorsque ces patients sont traités en même temps avec de la cimétidine.

+ Anti-cholinestérasiques :

Donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine et galantamine) :

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), ce qui nécessite une surveillance clinique régulière.

+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou la conduction intra-ventriculaire (bêta-bloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

+ Glycosides cardiaques :

La flécaïnide peut faire élever le taux plasmatique de la digoxine de 15 %. Il est recommandé de mesurer le taux plasmatique de la digoxine dans le sang des patients traités par de la digoxine avant la première dose de Tambocor; les déterminations ultérieures de la digoxine doivent être faites au moins 6 heures après la dernière prise de digoxine.

+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes :

L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais n'est pas sans risque, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite. Lorsque l'amiodarone est ajoutée à un traitement de Tambocor, les taux plasmatiques de la flécaïnide

peuvent augmenter de deux fois ou plus chez certains patients. Par conséquent, on recommande de vérifier régulièrement les effets secondaires et les taux plasmatiques de la flécaïnide ; il est également recommandé de diminuer de 50 % la posologie de Tambocor.

+ Médicaments pouvant induire des torsades de pointe :

- anti-arythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide,...) ;
- certains neuroleptiques (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, ...) ;
- autres (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, terfenadine pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, ...) :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

+ Hypokaliémie/Hyperkaliémie :

Une hypokaliémie ou une hyperkaliémie ou d'autres perturbations dans la concentration des électrolytes doivent être corrigées avant l'administration de la flécaïnide pour éviter des torsades de pointe. Une hypokaliémie peut se présenter chez des patients qui reçoivent des diurétiques, des corticoïdes ou une thérapie laxative chronique.

+ Médicaments pouvant induire des arythmies :

Clozapine (antipsychotique).

Associations autorisées

La flécaïnide peut être combiné avec l'héparine et les anticoagulants oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas suffisamment de preuves quant à l'innocuité de la flécaïnide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3), mais la signification de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Des données ont montré que la flécaïnide traverse le placenta vers le fœtus chez les patientes qui prennent la flécaïnide pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation du Tambocor est déconseillée pendant la grossesse et il ne sera utilisé que lorsque les effets bénéfiques l'emportent sur les risques.

Allaitement

La flécaïnide est excrétée dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques obtenues chez un nourrisson sont 5 à 10 fois inférieures aux concentrations thérapeutiques du médicament (voir rubrique 5.2). Bien que le risque d'effets nocifs sur le nourrisson soit très faible, le Tambocor ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages l'emportent sur les risques.

Fertilité

On ne dispose pas d'informations concernant les effets de la flécaïnide sur la fertilité humaine. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les animaux (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, sans une posologie parfaitement adaptée, peut être affectée par des réactions indésirables du type vertiges, convulsion et troubles de la vision, le cas échéant.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe de système organique et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : diminution modérée du nombre de globules rouges et blancs et des plaquettes.

Affections du système immunitaire

Très rare : accroissement des anticorps antinucléaires, avec ou sans effet inflammatoire systémique.

Affections psychiatriques

Rare : hallucinations, dépression, confusion, anxiété, amnésie, insomnie.

Affections du système nerveux

Très fréquent : vertige, le plus souvent transitoire.

Rare : paresthésie, ataxie, hypoesthésie, hyperhidrose, syncope, sensation d'instabilité, tremblements, flushing, somnolence, céphalées, neuropathie périphérique, crise d'épilepsie, dyskinésie.

Affections oculaires

Très fréquent : diminution de la vue comme diplopie et troubles de la vue.

Très rare : dépôts cornéens

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : tinnitus, vertige.

Affections cardiaques (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Fréquent : effets proarythmiques. Comme tous les autres anti-arythmiques de classe I, l'acétate de flécaïnide peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme. Ces effets pro-arythmiques peuvent aller de l'augmentation de la fréquence des extrasystoles ventriculaires jusqu'à l'apparition de formes plus sévères de tachycardie ventriculaire. La fréquence de ces effets semble être en relation avec la posologie et la maladie cardiaque sous-jacente. Chez certains patients, des difficultés ont été rencontrées lors de la défibrillation. La plupart des cas rapportés avaient des antécédents d'hypertrophie du myocarde, d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque.

Peu fréquent : Chez les patients souffrant d'un flutter auriculaire, l'utilisation de l'acétate de flécaïnide peut provoquer un ralentissement initial du rythme auriculaire et faire apparaître une conduction AV 1:1, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence ventriculaire. Le phénomène se présente le plus souvent après l'utilisation de la forme injectable pour la reconversion en phase aiguë. Cet effet est habituellement de courte durée et s'arrête rapidement après l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée :

- élargissement de l'intervalle PR et du complexe QRS en fonction de la dose (voir 4.4) ;
- seuil de stimulation augmentée en cas de l'utilisation d'un pacemaker (voir 4.4) ;
- bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et du troisième degré. La survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement. Un ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de la conduction préexistants ;
- l'acétate de flécaïnide a un effet inotrope négatif, ce qui peut causer des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche ;
- arrêt cardiaque, arrêt sinusal ;
- bradycardie chez des patients avec une maladie du nœud sinusal ;
- douleur dans la poitrine ;
- hypotension ;
- infarctus du myocarde ;
- fibrillation ventriculaire ;
- un syndrome de Brugada pré-existant peut être révélé sous traitement par la flécaïnide.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : dyspnoea.

Rare : pneumonite.

Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, appétit diminué, diarrhée, dyspepsie, flatulence.

Affections hépatobiliaires

Rare : Quelques cas de jaunisse ont été rapportés. Quelques cas d'augmentation des taux sériques des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT) qui pourraient être mis en relation avec le traitement à l'acétate de flécaïnide ont été rapportés. Ces changements ont toujours été réversibles.

Fréquence indéterminée : dysfonction hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite allergique, rash, alopecie.

Rare : urticaire sévère.

Très rare : réaction de photosensibilité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : arthralgie et myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, fatigue, pyrexie, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage avec le Tambocor est potentiellement un cas d'urgence médical menaçant la vie du patient et impose une surveillance en milieu hospitalier. Des concentrations plasmatiques dépassant les taux thérapeutiques peuvent également être le résultat d'interactions (voir 4.5). Il est marqué en particulier par des modifications électrocardiographiques, en particulier un élargissement du complexe QRS, supérieur à 25 %, et par la survenue d'un choc cardiogénique. Le traitement est essentiellement symptomatique.

Un surdosage peut s'accompagner de symptômes neurosensoriels, neuropsychiques et cardiaques.

Le traitement doit être symptomatique et peut inclure l'élimination du médicament non absorbé du tube digestif. Le bicarbonate de soude à 8,4 % par voie intraveineuse réduit l'activité de la flécaïnide.

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Aucune méthode n'existe pour accélérer l'élimination de la flécaïnide, bien qu'une diurèse acide forcée puisse donner un certain résultat. La dialyse ou l'hémo perfusion n'a pas d'effet et les injections d'anticholinergiques ne sont pas recommandées. On peut conseiller l'administration d'un produit inotrope comme la dopamine, dobutamine, isoproterenol, le calcium intraveineux, un support circulatoire (pompe à ballon intra-aortique). Une assistance mécanique respiratoire est indiquée lorsque la fonction ventriculaire se détériore. L'implantation temporaire d'un pacemaker intraveineux est indiquée lors de troubles de conduction graves. Puisque la demi-vie de la flécaïnide est

égale à environ 20 heures, ces traitements de support peuvent devoir être continués pendant une période assez longue.

Une émulsion lipidique intraveineuse et une oxygénation extracorporelle peuvent s'envisager au cas par cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-arythmique, classe IC
Code ATC : C01BC04

Les propriétés anti-arythmiques de la flécaïnide sont similaires à celles des anti-arythmiques de la classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous classe IC.

La flécaïnide possède un effet inotrope négatif.

Chez l'homme, la flécaïnide :

- allonge les temps de conduction intra-auriculaire, nodal et intra-ventriculaire ;
- augmente légèrement les périodes réfractaires effectives auriculaires et ventriculaires ;
- augmente la période réfractaire effective du nœud auriculo-ventriculaire ;
- augmente la période réfractaire des voies accessoires antérogrades et plus particulièrement rétrogrades ;
- n'entraîne pas de modifications significatives de la fréquence cardiaque sauf chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal.

L'augmentation de la durée du complexe QRS peut être considérée comme étant un marqueur de l'effet anti-arythmique. L'augmentation de la durée du complexe QRS détermine presque entièrement la prolongation de l'intervalle QTc: par conséquent, l'intervalle JT ne sera que peu modifié. Néanmoins des cas ont été signalés où l'intervalle JT augmentait jusqu'à 4 %. Cette augmentation est cependant moins importante que pour les anti-arythmiques de la classe Ia. Il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de flécaïnide et l'élargissement du complexe QRS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La flécaïnide des comprimés Tambocor est absorbée rapidement et d'une manière pratiquement complète dans les tissus.

Distribution

Le volume de distribution moyen est égal à 8,3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (environ 40 %).

Biotransformation et élimination

Il n'y a pratiquement pas de métabolisme de premier passage. L'administration prolongée n'a pas mis en évidence une induction ni une inhibition enzymatique. La flécaïnide a un temps de demi-vie d'élimination d'environ 20 heures (12 à 27 heures) chez les patients.

Le produit est métabolisé dans le foie et excrété principalement dans les urines sous forme de flécaïnide non-modifiée et de métabolites. En moyenne 30 % d'une dose orale sont excrétés comme flécaïnide inchangée; le reste se compose principalement de deux métabolites : un dérivé méta-o-déalkylé et un lactame, plus deux ou trois métabolites en quantités moins importantes. Aucun de ces métabolites n'a de propriétés anti-arythmiques significatives. La flécaïnide est métabolisée par le CYP2D6 et par conséquent, il faut tenir compte d'interactions possibles lorsque le Tambocor est coadministré avec des inhibiteurs du CYP2D6.

Une suppression significative des arythmies est généralement observée avec des concentrations plasmatiques de 200 - 1000 ng/ml. Le risque d'effets secondaires augmente à des taux plasmatiques supérieurs à 700 ng/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les lapins blancs de Nouvelle-Zélande, de fortes doses de flécaïnide ont provoqué des anomalies foétales et une toxicité embryonnaire mais ces effets n'ont pas été constatés chez les lapins Dutch-Belted, les souris et les rats. La grossesse était prolongée chez des rats avec une dose de 50 mg/kg. Il n'y avait pas d'effet sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés : amidon de maïs, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, huiles végétales hydrogénées, stéarate de magnésium.

Solution injectable: acétate de sodium, acide acétique glacial, eau pour injections.

6.2 Incompatibilités

La solution injectable de Tambocor doit être de préférence diluée ou injectée dans des solutions stériles de 5 % de glucose. Afin d'éviter la formation d'un précipité, on veillera à diluer le produit dans minimum 500 ml lors de l'utilisation de solutions contenant des ions de chlorure comme le chlorure de sodium ou le lactate de Ringer.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tambocor comprimés : A conserver à température ambiante (15-25°C).

Tambocor solution injectable : A conserver à température ambiante (15-25°C) à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tambocor 100 mg comprimés : emballage sous plaquette.

Emballage de 40, 60 et 100 comprimés.

Tambocor 150 mg/15 ml solution injectable : emballage de 5 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteeuweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Tambocor 100 mg comprimés : BE126061

Tambocor 150 mg/15 ml solution injectable : BE126077

LU:

Tambocor 100 mg comprimés : 2008110055

- 0113262 (1*40 cpr.ss blist.)
- 0878394 (1*60 cpr.ss blist.)
- 0113276 (1*100 cpr.ss blist.)

Tambocor 150 mg/15 ml solution injectable : 2008119054

- 0113293 (1*5 ampoules 15 mL)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 février 1984

Date de dernier renouvellement : 20 juin 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2023

Date d'approbation : 04/2023