

Flecainide – C01BC04

Antiaritmico, stabilizzante di membrana, indicato per le aritmie ventricolari e sopraventricolari. Brevettato nel 1974.

Segnalazioni di casi

- Wagner et al (1990): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.
- Villanova et al (1998): 1 nato sano esposto per tutta la gravidanza.
- Porat et al (2003): 1 nato sano esposto in 13°-14° settimana.

Studi di coorte senza controlli

- 3M Pharmaceuticals (1990), ditta produttrice: 20 nati esposti per tutta la gravidanza: 19 sani, 1 con DIV transitorio. 15 esposizioni nel 1° trimestre: 5 aborti spontanei, 9 nati sani, 1 nato con difetto cardiaco non specificato. 27 esposizioni nel 2°-3° trimestre: 23 nati sani, 2 morti intrauterine, 1 nato con piede varo, 1 nato con deficit neurologico.

Effetti fetoneonatali: numerose segnalazioni di esposti dopo la 21° settimana senza effetti negativi per madre e feto (Wren e Hunter 1988; Allan et al 1990; Kofinas et al 1991; Smoleniec et al 1991; Perry et al 1991; Mills 1992; Connaughton e Jenkins 1994; van Engelen et al 1994; Kohl et al 1995; Baroffio et al 1996; Ahmed et al 1996; Amano et al 1997; Hamel et al 1997; Won et al 1998; Simpson e Sharland 1998; Edwards et al 1999; Fesslova et al 2000; Midgley e Harding 2000; Vautier-Rit et al 2000; Ebenroth et al 2001; D'Souza et al 2002; Krapp et al 2002; Oudijk et al 2003, Romeo et al 2004). Iperbilirubinemia elevata in esposto al termine di gravidanza (Vanderhal et al 1995), alterazioni del ritmo cardiaco (Van Gelder-Hasker et al 1995), morte fetale intrauterina (Allan et al 1990).

Scheda tecnica: "Poiché non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati in donne gravide e non essendone stata quindi dimostrata l'innocuità, *il prodotto* dovrebbe essere somministrato in gravidanza soltanto se a giudizio del medico i benefici potenziali giustificano il possibile rischio per il feto. Nei vari test sperimentali la flecainide ...non ha influenzato in alcun modo la fertilità o la funzionalità riproduttiva degli animali trattati. ... Nel ratto e nella scimmia non è stato osservato un effetto teratogeno a dosi fino a 50 e 80 mg/Kg/die rispettivamente. Nel ratto è stato notato un ritardo della ossificazione sternale e vertebrale a dosaggi più elevati..... In una specie di coniglio (Nuova Zelanda) la flecainide alla dose di 30 e 35 mg/Kg/die ha dimostrato un effetto teratogeno (zampe a bastone, anomalie dello sterno e delle vertebre, anomalie del setto ventricolare del cuore) e embriotossico (aumento del riassorbimento). Tuttavia non è stato osservato nessun effetto simile quando la flecainide è stata somministrata fino alle dosi di 30 mg/Kg/die in un'altra specie di coniglio (Olandese)".

Conclusioni: I limitati studi disponibili in letteratura sull'uso della flecainide nel primo trimestre della gravidanza non evidenziano un aumento del rischio riproduttivo di base e non è neppure ipotizzabile, considerati gli studi disponibili per alcune sostanze appartenenti alla classe terapeutica, la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione e la sostanziale assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

Bibliografia

- Ahmed K, Issawi I, Peddireddy R. Use of flecainide for refractory atrial tachycardia of pregnancy. Am J Crift Care 1996;5:306-308.
- Allan LD, Chita SK, Sharland GK et al. Flecainide in the treatment of fetal tachycardias. Br Heart J 1990;64:90-91.
- Amano K, Harada Y, Shoda T, et al. Successful treatment of supraventricular tachycardia with flecainide acetate: a case report. Fetal Diagn Ther 1997;12:328-331.
- Baroffio R, Tisi G, Borsellino G, Minnici G. Reciprocal supraventricular paroxysmal tachycardia in pregnancy. Apropos of a case. Minerva Ginecol 1996;48:327-30.
- Connaughton M, Jenkins BS. Successful use of flecainide to treat new onset maternal ventricular tachycardia in pregnancy. Br Heart J 1994;72:297.
- D'Souza D, MacKenzie WE, Martin WL. Transplacental flecainide therapy in the treatment of fetal supraventricular tachycardia. J Obstet Gynaecol 2002;22:320-322.
- Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. Pediatr Cardiol 2001;22:483-487.
- Edwards A, Peek MJ, Curren J. Transplacental flecainide therapy for fetal supraventricular tachycardia in a twin pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999;39:110-112.
- Fesslova V, Villa L, Nicolini U. Fetal hydrops due to a tachyarrhythmia progressing to organic pulmonary stenosis. Cardiol Young 2000;10:158-161.

- Hamel P, Febraro W, Barjot P, et al. Fetal supraventricular tachycardia with anasarca complicating benign extrasystole: treatment with flecainide. *Apropos of a case. Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:407-410.
- Hamel P, Febraro W, Barjot P, et al. Flecaine: drug of choice for supraventricular tachycardias with anasarca. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:37-39.
- Kofinas AD, Simon NV, Sagel H et al. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:630-631.
- Kohl T, Tercanli S, Kececioglu D, Holzgreve W. Direct fetal administration of adenosine for the termination of incessant supraventricular tachycardia. *Obstet Gynecol* 1995;85:873-874.
- Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:158-164.
- Midgley DY, Harding K. The Mirror Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:201-202.
- Mills M. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1863.
- Oudijk MA, Stoutenbeek P, Sreeram N, et al. Persistent junctional reciprocating tachycardia in the fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:191-196.
- Perry JC, Ayres NA, Carpenter RJ. Fetal supraventricular tachycardia treated with flecainide acetate. *J Pediatr* 1991;118:303-305.
- Pharmaceuticals 3M. Confidential Internal Correspondence (1990) in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins Philadelphia, 2002.
- Porat S, Anteby EY, Hamani Y, Yagel S. Fetal supraventricular tachycardia diagnosed and treated at 13 weeks of gestation: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:302-305.
- Romeo E, D'Alto M, Russo MG, et al. Fetal supraventricular tachycardia diagnosed and treated at twenty-four weeks of gestation and after birth: a case report. *Ital Heart J* 2004;5:777-780.
- Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576-581
- Smoleniec JS, Martin R, James DK. Intermittent fetal tachycardia and fetal hydrops. *Arch Dis Child* 1991;66:1160-1161.
- Van Engelen AD, Weijtens O, Benner JI, et al. Management outcome and follow up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1371-1375.
- Van Gelder-Hasker MR, de Jong CL, de Vries JI, van Geijn HP. The effect of flecainide acetate on fetal heart rate variability: a case report. *Obstet Gynecol* 1995;86:667-669.
- Vanderhal AL, Cocjin J, Santulli TV, et al. Conjugated hyperbilirubinemia in a newborn infant after maternal (transplacental) treatment with flecainide acetate for fetal tachycardia and fetal hydrops. *J Pediatr* 1995;126:988-990.
- Vautier-Rit S, Dufour P, Vaksman G, et al. Fetal arrhythmias: diagnosis, prognosis, treatment ; apropos of 33 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:729-737.
- Villanova C, Muriago M, Nava F. Arrhythmogenic right ventricular displasia: pregnancy under flecainide treatment. *G Ital Cardiol* 1998;28:691-693.
- Wagner X, Jouglard J, Moulin M, et al. Coadministration of flecainide acetate and sotalol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion in human milk. *Am Heart J* 1990;119:700-702.
- Won HS, Lee IS, Yoo HK, et al. Two cases of atrial flutter with fetal hydrops: successful fetal drug therapy. *J Korean Med Sci* 1998;13:676-679.
- Wren C, Hunter S. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. *Br Med J* 1988;296:249.

Rivisto per web il 30-03-05

Conclusioni

Romeo et al 2004