

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flecainide Retard Sandoz 100 mg gélules à libération prolongée
Flecainide Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée
Flecainide Retard Sandoz 200 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100, 150 ou 200 mg d'acétate de flécaïnade.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération prolongée

Flecainide Retard Sandoz 100 mg gélules à libération prolongée sont des gélules de gélatine numéro 3 ; avec leur corps gris et leur tête blanche, elles sont opaques et renferment des micro-comprimés ronds et blancs ou blanchâtres.

Flecainide Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée sont des gélules de gélatine numéro 2 ; avec leur corps et leur tête gris, elles sont opaques et renferment des micro-comprimés ronds et blancs ou blanchâtres.

Flecainide Retard Sandoz 200 mg gélules à libération prolongée sont des gélules de gélatine numéro 1 ; avec leur corps gris et leur tête rose, elles sont opaques et renferment des micro-comprimés ronds et blancs ou blanchâtres.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de

1. Tachycardies de réentrée nodale auriculo-ventriculaire ; arythmies associées au Syndrome de Wolff-Parkinson-White et affections similaires avec voies accessoires.
2. Tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique.
3. Contractions ventriculaires prématurées et/ou tachycardie ventriculaire non soutenue qui provoquent des symptômes débilitants qui n'ont pas bien répondu à d'autres formes de traitement, ou lorsque d'autres traitements ne peuvent pas être tolérés.
4. Arythmies auriculaires paroxystiques (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire et tachycardie auriculaire) chez les patients présentant des symptômes invalidants après conversion à condition qu'il y ait un besoin absolu d'un traitement à la suite de symptômes cliniques graves et lorsqu'un autre traitement ne s'est pas avéré efficace. Une maladie cardiaque structurale et/ou une réduction de la fonction ventriculaire gauche sont à exclure étant donné le risque accru d'effets pro-arythmiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le début du traitement par acétate de flécaïnade et les changements de dose doivent se faire sous supervision médicale et surveillance de l'ECG et des taux plasmatiques. Certains patients devront être hospitalisés lors de telles procédures, surtout ceux souffrant d'arythmies ventriculaires comportant un

risque légal. Ces décisions sont du ressort d'un spécialiste. Chez les patients souffrant d'une cardiopathie organique sous-jacente et en particulier chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, le traitement par l'acétate de flécaïnide sera seulement initié si d'autres anti-arythmiques n'appartenant pas à la classe IC (notamment l'amiodarone), s'avèrent inefficaces ou ne sont pas tolérés et à condition qu'un traitement non pharmacologique (opération, ablation, défibrillateur implanté) ne soit pas indiqué. Une surveillance médicale étroite de l'ECG et des concentrations plasmatiques au cours du traitement est indispensable.

L'acétate de flécaïnide se prend une fois par jour.

Adultes et adolescents (13-17 ans) :

Arythmies supraventriculaires :

La dose initiale recommandée est de 100 mg par jour. Une augmentation de la dose doit être envisagée après une période de 4 à 5 jours. La dose optimale est de 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg par jour.

Arythmies ventriculaires :

La dose initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose maximale par jour s'élève à 400 mg et est normalement destinée aux personnes de grande constitution ou chez qui un contrôle rapide de l'arythmie s'impose. Après 3-5 jours il est conseillé d'adapter progressivement la dose jusqu'au plus faible niveau maîtrisant l'arythmie. En cas de traitement prolongé, la posologie sera éventuellement diminuée.

Personnes âgées :

La dose initiale maximale par jour est de 100 mg, étant donné que la vitesse d'élimination de l'acétate de flécaïnide peut être réduite chez les patients âgés. Il convient d'en tenir compte lors des modifications posologiques. La dose pour les personnes âgées ne doit pas dépasser 300 mg par jour.

Population pédiatrique :

Étant donné le manque de données relatives à la sécurité et l'efficacité, l'utilisation de l'acétate de flécaïnide est déconseillée chez les enfants en-dessous de 12 ans.

Concentrations plasmatiques :

Sur la base de la répression de la contraction ventriculaire prématurée (PVC), des concentrations plasmatiques de 200 à 1 000 ng/ml semblent devoir être nécessaires pour atteindre l'effet thérapeutique maximal. Des concentrations plasmatiques supérieures à 700-1 000 ng/ml sont associées à un risque accru d'effets indésirables.

Insuffisance rénale :

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale significative (taux de créatinine inférieur ou égal à 20 ml/min/m²) la dose initiale maximale doit être de 100 mg par jour (ou 50 mg deux fois par jour). La dose peut être augmentée ou diminuée par paliers de 50 mg. Une période minimale de 4 à 5 jours est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre de la concentration plasmatique. En cas d'utilisation chez de tels patients, il est fortement recommandé d'effectuer des contrôles fréquents des taux plasmatiques. Après 4-5 jours la dose sera ensuite adaptée, en fonction de l'effet et de la tolérance. Certains patients souffrant d'une décompensation rénale sévère peuvent présenter une clairance très lente de l'acétate de flécaïnide et par conséquent une demi-vie prolongée (60-70 heures).

L'acétate de flécaïnide doit être administrée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 35ml/min/1,73 m²) et une surveillance thérapeutique des médicaments est recommandée.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients souffrant d'une réduction de la fonction hépatique, le patient sera surveillé étroitement et la dose ne doit pas dépasser 100 mg par jour.

Les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque permanent in situ seront traités avec prudence et la dose ne doit pas dépasser 200 mg par jour.

Les patients suivant un traitement concomitant à base de cimétidine ou d'amiodarone doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Chez certains patients, la dose pourrait devoir être réduite et ne pas dépasser 200 mg par jour. Les patients doivent être surveillés pendant la phase initiale du traitement et pendant le traitement d'entretien.

Un contrôle des concentrations plasmatiques et de l'ECG est recommandé à des intervalles réguliers (contrôle ECG une fois par mois et ECG à long terme tous les 3 mois) au cours du traitement. Un ECG sera pratiqué tous les 2-4 jours pendant la période initiale du traitement et lors des augmentations posologiques.

En cas d'administration de l'acétate de flécaïnide à des patients présentant des indications pour une réduction de dose, un contrôle fréquent de l'ECG sera réalisé (en plus des contrôles plasmatiques réguliers de l'acétate de flécaïnide). Des adaptations posologiques doivent être faites à des intervalles de 6-8 jours. Chez ces patients, un ECG sera effectué dans la 2^{ème} et 3^{ème} semaine afin de contrôler la dose individuelle.

Mode d'administration :

Par voie orale.

Flecainide Retard Sandoz doit être pris avec du liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la flécaïnide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'acétate de flécaïnide est contre-indiquée en cas de décompensation cardiaque et chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde, accompagné d'ectopie ventriculaire asymptomatique ou de tachycardie ventriculaire non soutenue.
- Les patients présentant une fibrillation auriculaire préexistante et chez qui aucune tentative n'a été entreprise pour modifier le rythme sinusal.
- Les patients souffrant d'une réduction ou altération de la fonction ventriculaire, de choc cardiogène, de bradycardie sévère (moins de 50 battements de coeur par minute), d'hypotension sévère.
- L'utilisation en association avec des anti-arythmiques de classe I (bloqueurs des canaux sodiques).
- Chez les patients souffrant d'une maladie des valvules importante au niveau hémodynamique.
- Sauf en présence d'appareillage de stimulation, l'acétate de flécaïnide ne sera pas administrée aux patients présentant un dysfonctionnement du noeud sinusal, des anomalies de la conduction auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré ou plus grave, un bloc de branche complet ou un bloc distal.
- Les patients présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ou légèrement symptomatiques ne peuvent pas prendre d'acétate de flécaïnide.
- Syndrome de Brugada connu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un traitement par l'acétate de flécaïnide orale doit se dérouler sous la supervision directe d'un hôpital ou d'un spécialiste pour les patients présentant :

- une tachycardie réciproque nodale ; des arythmies associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White et des affections similaires associées à des voies de conduction accessoires.
- une fibrillation auriculaire paroxystique chez des patients présentant des symptômes invalidants.

Le début du traitement par l'acétate de flécaïnide et les changements de dose doivent se faire sous supervision médicale et surveillance de l'ECG et des taux plasmatiques. Certains patients devront être hospitalisés lors de telles procédures, surtout ceux souffrant d'arythmies ventriculaires comportant un risque léthal.

Comme les autres antiarythmiques, l'acétate de flécaïnide peut induire des effets proarythmiques ; cela signifie qu'elle peut provoquer un type plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie existante ou augmenter la sévérité des symptômes (voir rubrique 4.8).

L'acétate de flécaïnide doit être évitée chez les patients présentant une maladie cardiaque structurelle ou une fonction ventriculaire gauche anormale (voir rubrique 4.8).

Les perturbations électrolytiques (p. ex. l'hypokaliémie et l'hyperkaliémie) doivent être corrigées avant d'utiliser de l'acétate de flécaïnide (voir rubrique 4.5 pour certains médicaments induisant des troubles électrolytiques). L'hypokaliémie ou l'hyperkaliémie peuvent influencer les effets des anti-arythmiques de classe I. Une hypokaliémie peut se présenter chez des patients qui reçoivent des diurétiques, des corticostéroïdes ou des laxatifs.

Une bradycardie sévère ou une hypotension prononcée doivent être corrigées avant d'utiliser l'acétate de flécaïnide.

Etant donné que la vitesse d'élimination de l'acétate de flécaïnide peut être sensiblement ralentie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'acétate de flécaïnide ne sera pas utilisé chez ces patients à moins que les avantages potentiels ne l'emportent clairement sur les risques. Un contrôle des concentrations plasmatiques est vivement conseillé sous ces circonstances.

L'acétate de flécaïnide élève le seuil de la stimulation endocardiaque, c.à.d. elle affaiblit la sensibilité de la stimulation endocardiaque. Cet effet est réversible et est plus marqué pour le seuil de stimulation aigu que pour le seuil chronique. L'acétate de flécaïnide sera donc administré avec précaution à tous les patients portant un stimulateur cardiaque permanent ou des électrodes temporaires et ne sera pas administrée aux patients présentant des seuils de stimulation faibles ou ayant des pacemakers non programmables à moins qu'un appareillage de stimulation adéquat ne soit disponible.

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 stimulateur cardiaque en présence de l'acétate de flécaïnide.

La faible action inotrope négative de l'acétate de flécaïnide peut être importante chez les patients prédisposés à la décompensation cardiaque. Des difficultés de défibrillation chez certains patients ont été signalées. D'habitude, ces patients présentaient une cardiopathie préexistante avec hypertrophie cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde, une artériosclérose et une décompensation cardiaque.

L'acétate de flécaïnide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une fibrillation auriculaire aiguë après une chirurgie cardiaque.

Il a été montré que l'acétate de flécaïnide augmente le risque de mortalité après un infarctus du myocarde chez les patients atteints d'arythmie ventriculaire asymptomatique.

En cas d'échec du traitement, une augmentation du rythme ventriculaire lors d'une fibrillation auriculaire a été rapportée.

L'acétate de flécaïnide augmente la durée de l'intervalle QT et élargit le complexe QRS de 12 à 20 %. L'effet sur le segment JT est insignifiant.

L'utilisation de l'acétate de flécaïnide n'a pas été approuvée chez les enfants de moins de 12 ans ; une toxicité de l'acétate de flécaïnide a toutefois été rapportée lors du traitement par l'acétate de flécaïnide chez les enfants ayant réduit leur consommation de lait, et chez les nourrissons étant passés du lait infantile aux repas à base de dextrose.

Les produits laitiers (lait, lait infantile et éventuellement les yaourts) peuvent réduire l'absorption de l'acétate de flécaïnide chez les enfants et les nourrissons.

Un syndrome de Brugada peut être révélé par le traitement par l'acétate de flécaïnide. Si des changements à l'ECG surviennent pendant le traitement par l'acétate de flécaïnide et peuvent indiquer un syndrome de Brugada, il faut envisager d'arrêter le traitement.

Pour les mises en garde et les précautions supplémentaires, veuillez-vous reporter à la rubrique 4.5.

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

Antiarythmiques de classe I : l'acétate de flécaïnide ne doit pas être associée avec les autres anti-arythmiques de la classe I (p. ex. *quinidine*).

Antiarythmiques de classe II : il convient de tenir compte de la possibilité d'effets inotropes additifs négatifs d'antiarythmiques de classe II, p. ex. de bêta-bloquants et d'autres dépresseurs cardiaques en association avec l'acétate de flécaïnide.

Antiarythmiques de classe III : lorsque l'acétate de flécaïnide est administré en association avec l'*amiodarone*, la dose habituelle de l'acétate de flécaïnide doit être réduite de 50% et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter la survenue éventuelle d'effets indésirables. Un contrôle des concentrations plasmatiques est vivement conseillé sous ces circonstances.

Antiarythmiques de classe IV : l'utilisation de l'acétate de flécaïnide avec des inhibiteurs calciques, p. ex. le *vérapamil*, doit être envisagée avec prudence.

Il peut se produire des effets indésirables potentiellement létaux, voire létaux, dus à des interactions entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). L'acétate de flécaïnide est métabolisé dans une large mesure par le CYP2D6, et l'utilisation concomitante de médicaments qui inhibent (p. ex. antidépresseurs, neuroleptiques, propranolol, ritonavir, certains antihistaminiques) ou qui induisent (p. ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) cette isoenzyme peut respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'acétate de flécaïnide (voir ci-après).

Une augmentation des taux plasmatiques peut aussi résulter d'une altération de la fonction rénale due à une diminution de la clairance de l'acétate de flécaïnide (voir rubrique 4.4).

Une hypokaliémie mais aussi une hyperkaliémie ou d'autres troubles électrolytiques doivent être corrigés avant d'administrer de l'acétate de flécaïnide. Une hypokaliémie peut résulter de l'utilisation concomitante de *diurétiques*, de *corticostéroïdes* ou de *laxatifs* et il peut augmenter le risque de cardiotoxicité.

Antihistaminiques : risque accru d'arythmies ventriculaires avec la *mizolastine*, l'*astémizole* et la *terfénadine* (éviter l'usage concomitant).

Antiviraux : augmentation de la concentration plasmatique par le *ritonavir*, le *lopinavir* et l'*indinavir* (risque accru d'arythmies ventriculaires, l'usage concomitant doit être évité).

Antidépresseurs : la *paroxétine*, la *fluoxétine* et d'autres antidépresseurs augmentent la concentration plasmatique de l'acétate de flécaïnide ; risque accru d'arythmies avec les *tricycliques*.

Antiépileptiques : des données limitées obtenues chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques connus (*phénytoïne*, *phénobarbital*, *carbamazépine*) ne montrent qu'une augmentation de 30% de la vitesse d'élimination de l'acétate de flécaïnide.

Antipsychotiques : *clozapine*, *halopéridol* et *rispéridone* – augmentation du risque d'arythmies.

Antipaludiques : la *quinine* et l'*halofantrine* augmentent la concentration plasmatique de l'acétate de flécaïnide.

Antifongiques : la *terbinafine* peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'acétate de flécaïnide, résultant de son inhibition de l'activité du CYP2D6.

Diurétiques : effet de classe dû à l'hypokaliémie, induisant une toxicité cardiaque.

Antihistaminiques H₂ (utilisés pour le traitement des ulcères gastriques) : la *cimétidine*, un antagoniste H₂, inhibe le métabolisme de l'acétate de flécaïnide. Chez des sujets sains recevant de la cimétidine (1 g par jour) pendant 1 semaine, l'AUC de l'acétate de flécaïnide a augmenté d'environ 30% et sa demi-vie d'environ 10%.

Aides anti-tabac : l'administration concomitante de *bupropion* (métabolisé par le CYP2D6) et de l'acétate de flécaïnide doit être approchée avec prudence et doit être initiée à la partie inférieure de la plage posologique du médicament concomitant. Si le *bupropion* est ajouté au schéma thérapeutique d'un patient qui reçoit déjà de l'acétate de flécaïnide, il faut envisager la nécessité de réduire la dose du médicament original.

Glucosides cardiaques : l'acétate de flécaïnide peut induire une augmentation d'environ 15% du taux plasmatique de la *digoxine*, ce qui est peu susceptible de revêtir une signification clinique pour les patients dont les taux plasmatiques figurent dans la zone thérapeutique.

Il est recommandé de mesurer le taux plasmatique de la *digoxine* chez les patients digitalisés au moins six heures après toute prise de *digoxine*, avant ou après l'administration de l'acétate de flécaïnide.

Anticoagulants : le traitement par l'acétate de flécaïnide est compatible avec l'utilisation d'anticoagulants oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité du médicament n'a pas été établie chez la femme enceinte. Chez des lapins blancs néo-zélandais, lors des études effectuées chez l'animal, des doses élevées de l'acétate de flécaïnide ont provoqué des anomalies fœtales, mais ces effets n'ont pas été observés chez les lapins Dutch Belted ou les rats (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces observations chez l'homme n'a pas été établie.

Des données ont montré que l'acétate de flécaïnide traverse le placenta pour atteindre le fœtus chez les patientes qui prennent de l'acétate de flécaïnide pendant leur grossesse. L'acétate de flécaïnide ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques. En cas d'utilisation de l'acétate de flécaïnide en cours de grossesse, les taux plasmatiques de la mère doivent être contrôlés tout au long de la grossesse.

Allaitement

L'acétate de flécaïnide est excrété dans le lait maternel humain. Les concentrations plasmatiques obtenues chez un nourrisson allaité sont 5 à 10 fois plus faibles que les concentrations thérapeutiques du médicament (voir rubrique 5.2). Bien que le risque d'effets indésirables pour le nourrisson allaité

soit très faible, l'acétate de flécaïnide ne doit être utilisée pendant l'allaitement que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

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

L'acétate de flécaïnide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'aptitude à conduire des véhicules, à utiliser des machines et à travailler sans équipement de sécurité peut être affectée par des effets indésirables tels que vertiges et troubles visuels (le cas échéant).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme les autres anti-arythmiques, l'acétate de flécaïnide peut induire des arythmies. L'arythmie existante peut s'aggraver ou une nouvelle arythmie peut apparaître. Le risque d'effets proarythmiques est le plus élevé chez les patients souffrant d'une cardiopathie structurale et/ou d'une réduction importante de la fonction ventriculaire gauche.

Les effets indésirables cardiovasculaires les plus fréquents sont : bloc AV du second ou troisième degré, bradycardie, décompensation cardiaque, douleurs thoraciques, infarctus du myocarde, hypotension, bloc sino-auriculaire, tachycardie (AT et VT) et palpitations.

Les effets indésirables qui se présentent le plus souvent sont : vertiges et troubles visuels qui apparaissent chez environ 15% des patients traités. Ces effets indésirables sont d'habitude de nature temporaire et disparaissent à la poursuite du traitement ou lorsqu'on diminue la dose. Les effets indésirables suivants sont basés sur les expériences des études cliniques et ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			réduction du nombre de globules rouges, réduction du nombre de globules blancs et réduction du nombre de plaquettes			
Affections du système immunitaire					augmentation des anticorps antinucléaires avec et sans inflammation	

					systemique	
Affections psychiatriques				hallucination, dépression, état confusionnel, anxiété, amnésie, insomnie		
Affections du système nerveux	vertiges, étourdissement et sensation de tête légère, généralement temporaires			paresthésie, ataxie, hypoesthésie, hyperhidrose, syncope, tremor, rougeurs, somnolence, céphalées, neuropathie périphérique, convulsions, dyskinésie		
Affections oculaires	troubles visuels comme la diplopie et une vision trouble				dépôts cornéens	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				acouphènes, vertiges		
Affections cardiaques		proarythmie (plus susceptible de se produire chez les patients présentant une maladie cardiaque structurelle)	les patients présentant un flutter auriculaire peuvent développer une conduction AV 1:1 avec augmentation de la fréquence cardiaque.			il peut se produire des augmentations liées à la dose de l'intervalle PR et du QRS (voir rubrique 4.4). Altération du seuil de stimulation cardiaque (voir rubrique 4.4). Bloc auriculo-ventriculaire du second degré et bloc auriculoventriculaire du troisième degré, arrêt cardiaque, bradycardie, insuffisance cardiaque/ insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, arrêt sinusal et tachycardie (TA ou TV) ou fibrillation ventriculaire. Révélation d'un syndrome de Brugada préexistant.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée		pneumonite		fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle
Affections gastro-			nausées,			

intestinales			vomissements, constipation, douleur abdominale, diminution de l'appétit, diarrhée, dyspepsie, flatulence			
Affections hépatobiliaires				augmentation des enzymes hépatiques avec et sans jaunisse		dysfonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			dermatite allergique, y compris éruption cutanée, alopécie	urticaire grave	réactions de photosensibilité	
Affections musculo- squelettiques et systémiques						arthralgie et myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		asthénie, fatigue, pyrexie, œdème, sensation de malaise				

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Un surdosage par l'acétate de flécaïnide constitue une urgence médicale pouvant engager le pronostic vital. Une sensibilité accrue au médicament et des taux plasmatiques dépassant les taux thérapeutiques peuvent aussi découler d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Un surdosage peut entraîner une hypotension, des convulsions, une bradycardie, des retards de conduction (bloc sinoartériel ou AV) et une asystolie. Les intervalles QRS et QT sont allongés et des arythmies ventriculaires peuvent survenir. L'acétate de flécaïnide peut ralentir ou inverser la fibrillation auriculaire en cas de flutter auriculaire à conduction rapide.

Il n'existe aucun moyen connu d'éliminer rapidement l'acétate de flécaïnide du système. Ni la dialyse ni l'hémo-perfusion ne sont efficaces. La diurèse forcée avec acidification de l'urine favorise théoriquement l'excrétion du médicament. L'émulsion grasseuse intraveineuse pourrait réduire la concentration libre effective de l'acétate de flécaïnide.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Le bicarbonate de sodium à 8,4 % administré par voie intraveineuse réduit l'activité de l'acétate de flécaïnide en quelques minutes.

Le traitement doit être un traitement de soutien et peut comporter l'élimination du tractus gastro-intestinal du médicament non absorbé. D'autres mesures peuvent comporter l'administration d'agents

inotropes ou de stimulants cardiaques tels que la dopamine, la dobutamine ou l'isoprotérénol ainsi qu'une ventilation mécanique et une assistance circulatoire (p. ex. pompe à ballon).

On doit envisager l'insertion temporaire d'un stimulateur cardiaque transveineux en cas de bloc de conduction. L'utilisation d'une membrane extra-corporelle (ECMO) pourrait être envisagée au cas par cas. En supposant une demi-vie plasmatique d'environ 20 heures, ces traitements de soutien peuvent devoir être poursuivis pendant une période prolongée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiarythmiques, classe IC, flécaïnide

Code ATC : C01 BC 04

L'acétate de flécaïnide appartient aux anti-arythmiques de classe IC utilisés pour le traitement d'arythmies supraventriculaires et ventriculaires menaçant le pronostic vital et symptomatiquement sévères.

Au niveau électrophysiologique, l'acétate de flécaïnide est une espèce anesthésique locale (de la classe IC) du composé anti-arythmique. Elle est un anesthésique local de type amide, qui est structurellement associée à la procaïnamide et l'encaïnide pour autant que ces agents soient également des dérivés des benzamides.

La caractérisation de l'acétate de flécaïnide en tant que composé de la classe IC se base sur trois caractéristiques : une dépression prononcée des canaux sodiques rapides dans le cœur; un début lent et une cinétique d'inhibition compensatoire des canaux sodiques (reflète l'association aux et la dissociation des canaux sodiques); et l'effet différentiel du médicament sur la durée du potentiel d'action dans le muscle ventriculaire par rapport aux fibres de Purkinje, qui n'a pas d'effet sur le premier et est significativement plus court pour le dernier. Cette diversité de propriétés provoque une dépression marquée de la vitesse de conduction dans les fibres en fonction des fibres optiques rapides pour la dépolarisation, mais montre une croissance limitée de la période réfractaire effective lors de tests dans des tissus cardiaques isolés. Ces propriétés électrophysiologiques de l'acétate de flécaïnide peuvent prolonger l'intervalle PR et la durée du complexe QRS dans l'ECG. A des concentrations très élevées, l'acétate de flécaïnide exerce une action légèrement dépressive sur les canaux lents du myocarde, accompagnée d'un effet inotrope négatif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité des gélules à libération prolongée d'acétate de flécaïnide administrées par voie orale dépasse 75 % de la dose administrée. Le flécaïnide subit à peine le métabolisme de premier passage. Environ 2 à 3 heures après l'administration d'une gélule à libération prolongée, les concentrations plasmatiques de flécaïnide commencent à augmenter pour finalement atteindre une valeur maximale entre la 21^{ème} et la 25^{ème} heure. Par la suite, les concentrations plasmatiques atteignent un plateau après la 30^{ème} heure. L'augmentation de la concentration plasmatique est proportionnelle à l'augmentation de la dose unique entre 50 mg et 300 mg. Cette relation dose-concentration se maintient même à l'état d'équilibre aux doses de 100 à 300 mg. L'absorption du flécaïnide contenu dans les gélules de flécaïnide à libération prolongée n'est pas altérée par l'ingestion concomitante d'aliments. L'état d'équilibre est atteint après cinq jours de traitement et se caractérise par des fluctuations et des pics de concentration minimales. Ces derniers n'atteignent que 50 % des pics de concentration plasmatique qui se produisent après l'administration de la forme comprimé. La fourchette de concentrations plasmatiques thérapeutiques est généralement comprise entre 200 et 1 000 ng par ml.

Distribution

Le flécaïnide se distribue rapidement dans la plupart des structures tissulaires. Le volume moyen de distribution est de 8,31 l/kg. L'acétate de flécaïnide se lie d'environ 40 % aux protéines plasmatiques. Le flécaïnide traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acétate de flécaïnide est considérablement métabolisé (sujet au polymorphisme génétique), les 2 métabolites principaux étant le flécaïnide m-O-déalkylée et le lactame m-O-déalkylé de flécaïnide, tous les deux ayant peut-être une certaine activité.

Élimination

L'acétate de flécaïnide est principalement excrété dans les urines, environ 30% sous forme non modifiée et le reste sous forme de métabolites. Environ 5% sont excrétés dans les fèces. L'excrétion de l'acétate de flécaïnide est diminuée en cas de décompensation rénale, de décompensation cardiaque et d'urines alcalines. L'hémodialyse n'élimine qu'à peu près 1% de l'acétate de flécaïnide inchangée.

Le temps de demi-vie d'élimination de l'acétate de flécaïnide est d'environ 20 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les seules données précliniques pertinentes pour le prescripteur, en plus des informations mentionnées dans les autres rubriques du RCP, sont les effets suivants au niveau de la reproduction. Chez une race de lapins, l'acétate de flécaïnide a provoqué une tératogenèse et une toxicité embryonnaire. Les données étaient insuffisantes pour déterminer une marge de sécurité pour cet effet. Chez les autres races de lapins, rats et souris, ces effets n'ont cependant pas été constatés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pour toutes les gélules :

povidone (K25), cellulose microcristalline (PH 101), crospovidone (Type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2), macrogol 400, talc,

Seulement pour les gélules à 100 mg : gélatine, dioxyde de titane et oxyde ferrique noir.

Seulement pour les gélules à 150 mg : gélatine, dioxyde de titane et oxyde ferrique noir.

Seulement pour les gélules à 200 mg : gélatine, dioxyde de titane, oxyde ferrique noir et oxyde ferrique rouge.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium PVC/PVDC avec 28, 30, 60 et 100 gélules par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flecainide Retard Sandoz 100 mg gélules à libération prolongée:	BE443432
Flecainide Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée:	BE443441
Flecainide Retard Sandoz 200 mg gélules à libération prolongée:	BE443457

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

Date de première autorisation : 7 octobre 2013

Date de renouvellement de l'autorisation : 22 mars 2019

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025