

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg, 150 mg, 200 mg d'acétate de flécaïnide.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules à libération prolongée.

Flecainide Retard EG 100 mg gélules à libération prolongée se présente sous forme de gélules N° 3 opaques en gélatine, présentant un corps gris et une coiffe blanche, contenant des micro-comprimés ronds blancs ou presque blancs.

Flecainide Retard EG 150 mg gélules à libération prolongée se présente sous forme de gélules N° 2 opaques en gélatine, présentant un corps gris et une coiffe grise, contenant des micro-comprimés ronds blancs ou presque blancs.

Flecainide Retard EG 200 mg gélules à libération prolongée se présente sous forme de gélules N° 1 opaques en gélatine, présentant un corps gris et une coiffe rose, contenant des micro-comprimés ronds blancs ou presque blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des affections suivantes:

1. Tachycardie atrio-ventriculaire nodale réciproque; arythmies associées au Syndrome de Wolff-Parkinson-White et affections similaires s'accompagnant de voies accessoires.
2. Tachycardie ventriculaire soutenue symptomatique
3. Contraction ventriculaire prématurée et/ou tachycardie ventriculaire non soutenue n'ayant pas répondu à d'autres formes de thérapie ou lorsque d'autres traitements n'ont pas été tolérés.
4. Arythmies auriculaires paroxystiques (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire et tachycardie auriculaire) chez les patients présentant des symptômes invalidants après conversion, pour autant qu'un traitement soit absolument nécessaire en raison de la sévérité des symptômes, lorsqu'un autre traitement s'est avéré inefficace. Exclure la présence d'une cardiopathie structurelle et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche en raison du risque accru d'effets pro-arythmiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'instauration du traitement par acétate de flécaïnide et les modifications de dose doivent s'effectuer sous surveillance médicale et s'accompagner d'un contrôle de l'ECG et des taux plasmatiques. Il pourrait s'avérer nécessaire d'hospitaliser certains patients durant ces procédures, en particulier les patients présentant des arythmies ventriculaires potentiellement fatales. Cette décision d'hospitaliser ou non le patient doit se prendre sous la supervision d'un spécialiste. Chez les patients ayant une cardiopathie organique sous-jacente, en particulier chez ceux ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, le traitement par d'acétate de flécaïnide ne doit être instauré que si d'autres antiarythmiques n'appartenant pas à la classe IC (en particulier l'amiodarone) se

sont avérés inefficaces ou s'ils ne sont pas tolérés, et lorsqu'un traitement non pharmacologique (chirurgie, ablation, défibrillateur implanté) n'est pas indiqué. Une surveillance médicale étroite de l'ECG et des taux plasmatiques est nécessaire pendant le traitement.

L'acétate de flécaïnide est pris une fois par jour.

Adultes et adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

Arythmies supraventriculaires: La posologie 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 peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg par jour.

Arythmies ventriculaires: La posologie initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose quotidienne maximale est de 400 mg et est normalement réservée aux patients de forte constitution ou lorsqu'il est nécessaire d'obtenir un contrôle rapide des arythmies. Après 3 à 5 jours, il est recommandé d'ajuster progressivement la posologie jusqu'à l'obtention du niveau le plus faible nécessaire au maintien du contrôle des arythmies. Il est éventuellement possible de diminuer la posologie en cas de traitement à long terme.

Patients âgés:

Chez les patients âgés, la posologie initiale maximale est de 100 mg par jour car la vitesse d'élimination plasmatique d'acétate de flécaïnide peut être réduite chez les patients âgés. Il faut en tenir compte lorsqu'on ajuste la dose. Chez les patients âgés, la dose ne doit pas dépasser 300 mg par jour.

Population pédiatrique:

L'acétate de flécaïnide ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 12 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Taux plasmatiques:

Pour la suppression des ESV, il semble que des taux plasmatiques de 200 à 1000 ng/ml peuvent s'avérer nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique maximal. Des taux plasmatiques dépassant 700 à 1000 ng/ml sont associés à un risque accru d'effets indésirables.

Altération de la fonction rénale:

Chez les patients ayant une insuffisance rénale significative (taux de créatinine inférieur ou égal à 20 ml/min/m²), la posologie initiale maximale ne doit pas dépasser 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 une concentration plasmatique à l'état d'équilibre. En cas d'utilisation chez ces patients, il est fortement recommandé d'effectuer des contrôles fréquents des taux plasmatiques. Après 4 à 5 jours, la dose peut être ajustée en fonction de l'effet et de la tolérance. Certains patients atteints d'insuffisance rénale sévère peuvent présenter une clairance très lente d'acétate de flécaïnide et donc une demi-vie prolongée (60 à 70 heures).

L'acétate de flécaïnide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≤ 35 ml/min/1,73m²) et une surveillance thérapeutique est recommandée.

Altération de la fonction hépatique:

Surveiller étroitement les patients ayant une altération de la fonction hépatique. La dose ne doit pas dépasser 100 mg par jour chez ces patients.

Traiter avec prudence les patients porteurs d'un pacemaker permanent *in situ*. La dose ne doit pas dépasser 200 mg par jour chez ces patients.

Chez les patients recevant un traitement concomitant par cimétidine ou amiodarone, une surveillance étroite est nécessaire. Chez certains patients, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose, qui ne doit pas dépasser 200 mg par jour. Surveiller ces patients pendant l'instauration du traitement et pendant le traitement d'entretien.

Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux plasmatiques et l'ECG (ECG de contrôle une fois par mois et ECG de longue durée tous les 3 mois) pendant la thérapie. Réaliser un ECG tous les 2 à 4 jours pendant l'instauration de la thérapie et lorsqu'on augmente la dose.

Lorsqu'on utilise l'acétate de flécaïnide chez des patients nécessitant des restrictions de posologie, réaliser des contrôles ECG fréquents (en plus des contrôles réguliers des taux plasmatiques d'acétate de flécaïnide). Les ajustements de la dose doivent s'effectuer en respectant des intervalles de 6 à 8 jours. Chez ces patients, réaliser un ECG aux semaines 2 et 3 pour contrôler la posologie individuelle.

Mode d'administration

Voie orale. Flecaïnide Retard EG gélules à libération prolongée doit être pris avec un liquide.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'acétate de flécaïnide est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque et chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des ectopies ventriculaires asymptomatiques ou une tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatique.
- Patients ayant une fibrillation auriculaire de longue date et n'ayant subi aucune tentative de remise en rythme sinusal
- Patients présentant une diminution ou une altération de la fonction ventriculaire, un choc cardiogénique, une bradycardie sévère (moins de 50 battements par minute), une hypotension sévère
- Utilisation en association avec des antiarythmiques de classe I (bloqueurs des canaux sodiques)
- Chez les patients ayant une cardiopathie valvulaire significative du point de vue hémodynamique
- Sauf si l'on dispose d'un appareillage de réanimation, ne pas administrer l'acétate de flécaïnide aux patients ayant une dysfonction du nœud sinusal, des anomalies de la conduction auriculaire, un bloc auriculoventriculaire de second degré ou plus, un bloc de branche ou un bloc distal.
- Ne pas administrer l'acétate de flécaïnide aux patients ayant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ou légèrement symptomatiques
- Syndrome de Brugada connu

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par d'acétate de flécaïnide par voie orale doit s'effectuer en milieu hospitalier ou sous la supervision d'un spécialiste chez les patients ayant:

- une tachycardie AV nodale réciproque, des arythmies associées au Syndrome de Wolff-Parkinson-White et des affections similaires s'accompagnant de voies accessoires
- une fibrillation auriculaire paroxystique chez les patients ayant des symptômes invalidants

L'instauration du traitement par acétate de flécaïnide et les modifications de dose doivent s'effectuer sous surveillance médicale et s'accompagner d'un contrôle de l'ECG et des taux plasmatiques. Il pourrait s'avérer nécessaire d'hospitaliser certains patients durant ces procédures, en particulier les patients présentant des arythmies ventriculaires potentiellement fatales.

Comme d'autres antiarythmiques, l'acétate de flécaïnide peut induire des effets pro-arythmiques, c.-à-d. qu'il peut causer d'une forme plus sévère d'arythmies, augmenter la fréquence d'arythmies préexistantes ou aggraver la sévérité des symptômes (voir rubrique 4.8).

Eviter l'acétate de flécaïnide chez les patients ayant une cardiopathie structurelle ou des anomalies de la fonction ventriculaire gauche (voir rubrique 4.8).

Corriger les troubles électrolytiques (p. ex. hypokaliémie et hyperkaliémie) avant d'utiliser l'acétate de flécaïnide (voir rubrique 4.5 pour des informations concernant certains médicaments causant des troubles électrolytiques). La présence d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie peut influencer les effets des antiarythmiques de classe 1. Une hypokaliémie peut survenir chez les patients qui utilisent des diurétiques, des corticostéroïdes ou des laxatifs.

Corriger une bradycardie sévère ou une hypotension marquée avant d'utiliser l'acétate de flécaïnide.

Etant donné que la vitesse d'élimination plasmatique du flécaïnide peut considérablement ralentir chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique significative, ne pas utiliser l'acétate de flécaïnide chez ces patients sauf si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques.

L'acétate de flécaïnide est connu pour augmenter les seuils de stimulation endocardiaque, c'est à dire pour diminuer la sensibilité de stimulation endocardiaque. Cet effet est réversible et plus marqué sur le seuil de stimulation aiguë que sur le seuil de stimulation chronique. L'acétate de flécaïnide doit donc s'utiliser avec prudence chez tous les patients porteurs d'un pacemaker permanent ou d'électrodes de stimulation temporaire. Ne pas l'administrer aux patients ayant des seuils de stimulation déjà bas ni aux patients porteurs de pacemakers non programmables, sauf si l'on dispose d'un équipement de réanimation adéquat.

En général, un doublement de la durée de l'impulsion ou du voltage suffit pour retrouver le contrôle du rythme cardiaque (capture), mais il peut s'avérer difficile d'obtenir des seuils ventriculaires inférieurs à 1 volt lors de l'implantation initiale d'un pacemaker en présence d'acétate de flécaïnide.

L'effet inotrope négatif mineur d'acétate de flécaïnide peut être significatif chez les patients prédisposés à l'insuffisance cardiaque. Il s'est avéré difficile d'induire une défibrillation chez certains patients. La plupart des cas rapportés concernaient des patients ayant une cardiopathie préexistante s'accompagnant d'une hypertrophie cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde, de cardiopathie artérioscléreuse et d'insuffisance cardiaque.

L'acétate de flécaïnide doit s'utiliser avec prudence chez les patients développant une fibrillation auriculaire aiguë après une chirurgie cardiaque.

On a constaté que l'acétate de flécaïnide augmente le risque de mortalité chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et ayant des arythmies ventriculaires asymptomatiques.

Une accélération de la fréquence ventriculaire au cours d'une fibrillation auriculaire a été rapportée en cas d'échec thérapeutique.

L'acétate de flécaïnide allonge l'intervalle QT et élargit le complexe QRS de 12 à 20%. L'effet sur l'intervalle JT n'est pas significatif.

L'utilisation d'acétate de flecaïnide n'a pas été approuvée chez les enfants de moins de 12 ans; la toxicité du médicament a été rapportée lors du traitement par d'acétate de flecaïnide 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 du flécaïnide chez les enfants et les nourrissons.

Le traitement par d'acétate de flécaïnide peut révéler la présence d'un syndrome de Brugada. Pendant le traitement par d'acétate de flécaïnide, la survenue de modifications de l'ECG susceptibles d'indiquer la présence d'un syndrome de Brugada doit conduire à envisager l'interruption du traitement.

Pour d'autres mises en garde et précautions d'emploi, veuillez consulter la rubrique 4.5.

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

Antiarythmiques de classe I: Ne pas administrer simultanément l'acétate de flécaïnide avec d'autres antiarythmiques de classe I (p. ex. *quinidine*).

Antiarythmiques de classe II: Tenir compte du risque d'effets inotropes négatifs additifs en cas d'administration concomitante d'acétate de flécaïnide avec des antiarythmiques de classe II, c'est à dire des bêtabloquants et d'autres médicaments cardiodépresseurs.

Antiarythmiques de classe III: Si l'on administre d'acétate de flécaïnide en présence d'*amiodarone*, il faut réduire de moitié la posologie habituelle du flécaïnide et surveiller étroitement le patient en vue de détecter les éventuels effets indésirables. Il est fortement recommandé de surveiller les taux plasmatiques dans ces circonstances.

Antiarythmiques de classe IV: Envisager avec prudence l'utilisation d'acétate de flécaïnide avec des antagonistes du calcium (p. ex. *vérapamil*).

Des effets indésirables dangereux ou même fatals peuvent survenir en raison d'interactions causant une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). L'acétate de flécaïnide est largement métabolisé par CYP2D6 et l'utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs (p.ex. antidépresseurs, neuroleptiques, propranolol, ritonavir, certains antihistaminiques) ou inducteurs (p.ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) de cette isoenzyme peut induire respectivement une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'acétate de flécaïnide (voir ci-après).

Une augmentation des taux plasmatiques peut également résulter d'une insuffisance rénale, en raison d'une diminution de la clairance d'acétate de flécaïnide (voir rubrique 4.4).

Correction de l'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou tout autre trouble électrolytique est nécessaire avant de débiter l'administration d'acétate de flécaïnide. L'hypokaliémie peut résulter de l'utilisation concomitante de *diurétiques, de corticostéroïdes ou de laxatifs* et cela peut augmenter le risque de cardiotoxicité.

Antihistaminiques: Risque accru d'arythmies ventriculaires avec la *mizolastine, l'astémizole* et la *terfénadine* (éviter leur utilisation concomitante).

Antiviraux: Les concentrations plasmatiques augmentent en cas d'administration concomitante de *ritonavir, lopinavir* et *indinavir* (risque accru d'arythmies ventriculaires) (éviter leur utilisation concomitante).

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

Antiépileptiques: Des données limitées issues de patients recevant des inducteurs enzymatiques connus (*phénytoïne*, *phénobarbital*, *carbamazépine*) n'indiquent qu'une augmentation de 30% de la vitesse d'élimination d'acétate de flécaïnide.

Antipsychotiques: *Clozapine*, *halopéridol* et *rispéridone* – risque accru d'arythmies.

Antimalariques: La *quinine* et l'*halofantrine* augmentent les concentrations plasmatiques d'acétate de flécaïnide.

Antifongiques: La *terbinafine* peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acétate de flécaïnide suite à l'inhibition de l'activité du CYP2D6.

Diurétiques: Effet de classe suite à une hypokaliémie donnant lieu à une cardiotoxicité.

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

Aide au sevrage tabagique: Envisager avec précaution l'administration concomitante de *bupropione* (métabolisée par le CYP2D6) avec l'acétate de flécaïnide et instaurer le traitement à la limite inférieure de l'intervalle de dose du médicament concomitant. Si l'on ajoute de la *bupropione* au schéma thérapeutique d'un patient déjà traité par d'acétate de flécaïnide, tenir compte de la nécessité de diminuer la dose du premier médicament.

Glycosides cardiaques: L'acétate de flécaïnide peut augmenter d'environ 15% les taux plasmatiques de *digoxine*, mais il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement significative chez les patients ayant des taux plasmatiques compris dans l'intervalle thérapeutique. Chez les patients sous digitaliques, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques de *digoxine* au moins 6 heures après l'administration de toute dose de *digoxine*, avant ou après l'administration d'acétate de flécaïnide.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant la sécurité d'utilisation du médicament chez la femme enceinte. Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, l'administration de doses élevées d'acétate de flécaïnide a induit certaines anomalies fœtales mais ces effets n'ont pas été observés chez le lapin Dutch Belted ni chez le rat (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces observations n'a pas été établie chez l'être humain.

Des données ont révélé que l'acétate de flécaïnide traverse la barrière placentaire et atteint le fœtus chez les patientes prenant d'acétate de flécaïnide pendant la grossesse. L'acétate de flécaïnide ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques. En cas d'utilisation d'acétate de flécaïnide pendant la grossesse, surveiller les taux plasmatiques d'acétate de flécaïnide chez la mère pendant toute la durée de la grossesse.

Allaitement

D'acétate de flécaïnide est excrété dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques atteintes chez un nourrisson allaité sont 5 à 10 fois plus faibles que les concentrations thérapeutiques du médicament (voir rubrique 5.2). Même si le risque d'effets indésirables est très faible chez le nourrisson allaité, l'acétate de flécaïnide ne doit être utilisé 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 sécurisé peut être altérée par des effets indésirables éventuels tels que des étourdissements et des troubles visuels (si présent).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Comme d'autres antiarythmiques, l'acétate de flécaïnide est susceptible d'induire des arythmies. Les arythmies existantes peuvent s'aggraver ou de nouvelles arythmies peuvent survenir. Le risque d'effets pro-arythmiques est le plus probable chez les patients ayant une cardiopathie structurale et/ou une insuffisance ventriculaire gauche significative.

Les effets indésirables cardiovasculaires les plus fréquents sont un bloc AV de second et troisième degré, une bradycardie, une insuffisance cardiaque, une douleur thoracique, un infarctus du myocarde, une hypotension, un arrêt sinusal, une tachycardie (TA et TV) et des palpitations.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des vertiges et des troubles visuels survenant chez environ 15% des patients traités. Ces effets indésirables sont généralement transitoires et disparaissent au cours de la poursuite du traitement ou après une diminution de la posologie. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et après la mise sur le marché du médicament.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de globules blancs et diminution du nombre			

			de plaquettes sanguines			
Affections du système immunitaire					augmentation des taux d'anticorps antinucléaires, avec ou sans inflammation systémique	
Affections psychiatriques				Hallucinations, dépression, état confusionnel, anxiété, amnésie, insomnie		
Affections du système nerveux	vertiges, étourdissements et sensation ébrieuse, qui sont généralement transitoires.			paresthésies, ataxie, hypoesthésie, hyperhidrose, syncope, tremblements, rougeur, somnolence, maux de tête, neuropathie périphérique, crises, dyskinésie		
Affections oculaires	troubles visuels tels qu'une diplopie et une vision trouble				dépôts cornéens	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				acouphènes, vertiges		
Affections cardiaques		effet pro-arythmique	les patients			des allongements

		e (plus probable chez les patients ayant une cardiopathie structurel)	ayant un flutter auriculaire peuvent développer une conduction AV 1:1 s'accompagnant d'une accélération de la fréquence cardiaque.			liés à la dose des intervalles PR et QRS peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Altération du seuil de stimulation (voir rubrique 4.4). Bloc auriculoventriculaire de second degré et bloc auriculoventriculaire de 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		pneumonie		fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales			nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale,			

			anorexie, diarrhée, dyspepsie, flatulence			
Affections hépatobiliaires				augmenta tion des taux d'enzyme s hépatique s, avec ou sans ictère		dysfonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous- cutané			dermatite allergique , y compris éruption cutanée, alopécie	urticaire sévère	réaction de photosens ibilité	
Affections musculo- squelettiques et des tissus conjonctifs						arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administratio n		asthénie, fatigue, pyrexie, œdème, sensation d'inconfo rt				

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 - www.afmps.be - Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-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 d'acétate de flécaïnide est une urgence médicale potentiellement fatale. L'augmentation de la sensibilité au médicament et l'atteinte de taux plasmatiques dépassant les taux thérapeutiques peuvent également résulter d'une interaction médicamenteuse (voir rubrique 4.5).

Les surdosages peuvent entraîner une hypotension, des convulsions, une bradycardie, une diminution marquée de la vitesse de conduction (bloc sino-auriculaire ou AV) et une asystole. Les intervalles QRS et QT sont allongés et une arythmie ventriculaire peut survenir. L'acétate de

flécaïnide peut ralentir la fibrillation auriculaire ou se transformer en flutter auriculaire avec une conduction rapide.

Il n'existe aucun moyen connu d'éliminer rapidement l'acétate de flécaïnide du système. La dialyse et l'hémo perfusion ne sont pas efficaces. Dans certains cas, le médicament non absorbé peut être retiré de l'intestin. Les émulsions lipidiques intraveineuses devraient réduire la concentration libre d'acétate de flécaïnide.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Dans de nombreux cas, le carbonate de sodium intraveineux à 8,4 % a réduit l'activité de l'acétate de flécaïnide au niveau des récepteurs en quelques minutes

Le traitement doit être de soutien et peut inclure l'élimination du médicament non absorbé du tractus GI. Des mesures supplémentaires peuvent inclure 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. ballon de contre-pulsion). En cas de bloc de conduction, envisager la mise en place temporaire d'un pacemaker transveineux. L'oxygénation extracorporelle de la membrane (ECMO) peut être envisagée au cas par cas. En admettant que la demi-vie plasmatique est d'environ 20 heures, il peut s'avérer nécessaire de poursuivre ces traitements de soutien pendant une durée prolongée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiarythmiques, classe IC, Flécaïnide
Code ATC: C01BC04

L'acétate de flécaïnide est un antiarythmique de classe IC utilisé pour le traitement des arythmies supraventriculaires et des arythmies ventriculaires symptomatiques sévères et potentiellement fatales.

Du point de vue électrophysiologique, l'acétate de flécaïnide est un antiarythmique de type anesthésique local (classe IC). C'est un anesthésique local de type amide dont la structure est apparentée à celle du procaïnamide et de l'encaïnide, dans la mesure où ces substances sont également des dérivés benzamides.

La caractérisation d'acétate de flécaïnide en tant que molécule de la classe IC se base sur une triade de propriétés: dépression marquée des canaux rapides à sodium dans le cœur; cinétiques lentes d'apparition et de disparition de l'inhibition des canaux à sodium (ce qui reflète une liaison et une dissociation lente à partir des canaux à sodium); effet différentiel du médicament sur la durée du potentiel d'action dans le muscle ventriculaire et dans les fibres de Purkinje, n'induisant aucun effet sur le premier et induisant un raccourcissement marqué sur les secondes. Cette association de propriétés donne lieu à une dépression marquée de la vitesse de conduction dans les fibres dépendant des fibres des canaux rapides responsables de la dépolarisation, mais avec une augmentation modeste de la période réfractaire effective en cas de test sur des tissus cardiaques isolés. Ces propriétés électrophysiologiques de l'acétate d'acétate de flécaïnide peuvent donner lieu à un allongement de l'intervalle PR et à une augmentation de la durée du complexe QRS à l'ECG. A des concentrations très élevées, le flécaïnide exerce un faible effet dépresseur sur les canaux lents dans le myocarde, ce qui s'accompagne d'un effet inotrope négatif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité des gélules d'acétate de flécaïnide à libération prolongée administrées par voie orale dépasse 75 % de la dose administrée. La flécaïnide subit à peine un 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^e et la 25^e heure. Par la suite, les taux plasmatiques montrent un plateau après la 30^e 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 est maintenue même à l'état d'équilibre à des doses de 100 à 300 mg. L'absorption de la flécaïnide à partir des gélules à libération prolongée de flécaïnide n'est pas altérée par l'ingestion concomitante avec de la nourriture. L'état d'équilibre est atteint après cinq jours de traitement et est caractérisé par des fluctuations et des pics de concentration minimes. Ceux-ci n'atteignent que 50 % des pics de concentration plasmatique qui se produisent après l'administration de la forme comprimé. La plage de concentration plasmatique thérapeutique est généralement acceptée comme étant de 200 à 1 000 ng par ml.

Distribution

La 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 est lié à environ 40 % aux protéines plasmatiques. La flécaïnide traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation

L'acétate de flécaïnide est largement métabolisé (métabolisme sujet à un polymorphisme génétique). Les 2 principaux métabolites sont le flécaïnide m-O-déalkylé et le lactame de flécaïnide m-O-déalkylé. Tous deux sont susceptibles d'avoir une certaine activité.

Elimination

L'acétate de flécaïnide est principalement excrété dans les urines, à raison d'environ 30% sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites. Environ 5% sont excrétés dans les selles. L'excrétion d'acétate de flécaïnide diminue en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque et d'urine alcaline. L'hémodialyse n'élimine qu'environ 1% d'acétate de flécaïnide sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination d'acétate de flécaïnide est d'environ 20 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études in vitro et in vivo n'ont révélé aucun effet génotoxique ou cancérigène. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les animaux.

Chez les lapines blanches de Nouvelle-Zélande enceintes, l'administration orale d'acétate de flécaïnide à fortes doses a entraîné des effets embryotoxiques et tératogènes. Toutefois, aucun effet embryotoxique et tératogène n'a été observé après l'administration orale chez les lapines néerlandaises en gestation. Aucun effet n'a été observé chez les souris (par voie orale et intraveineuse) et les rats (par voie orale).

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-méthacrylate de méthyle (1:2)

macrogol 400,

talc,

également:

Pour les gélule de 100 mg:

gélatine,
dioxyde de titane et
oxyde de fer noir.

Pour les gélule de 150 mg:

gélatine,
dioxyde de titane et
oxyde de fer noir.

Pour le gélule de 200 mg:

gélatine,
dioxyde de titane,
oxyde de fer noir et
oxyde de fer 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 PVC/PVDC-Aluminium. Boîtes de 28, 30, 50, 60 et 100 gélules.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B – 1020 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flecainide Retard EG 100 mg gélules à libération prolongée: BE 439564

Flecainide Retard EG 150 mg gélules à libération prolongée: BE 439573

Flecainide Retard EG 200 mg gélules à libération prolongée: BE 439582

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

Date de première autorisation: 28/06/2013.

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

Date d'approbation du texte: 08/2024.