

ALMARYTM 100 mg compresse
Flecainide acetato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antiaritmico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Almarytm è indicato, in pazienti senza patologia cardiaca di tipo organico, nelle tachicardie sopraventricolari parossistiche incluse la tachicardia da rientro nodale atrioventricolare, la tachicardia da rientro atrioventricolare, altre tachicardie sopraventricolari di meccanismo non specificato associate a sintomi disabilitanti e la fibrillazione/flutter atriale parossistica associata a sintomi disabilitanti.
- Almarytm è anche indicato per il trattamento di aritmie ipercinetiche ventricolari documentate e pericolose per la vita, quali la tachicardia ventricolare sostenuta.

Nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta il trattamento con Almarytm deve essere iniziato in ospedale e seguito dal medico specialista che periodicamente valuterà con metodiche specifiche l'efficacia del trattamento a lungo termine.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità alla flecainide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo "Composizione".
- Scompenso cardiaco e pazienti con storia di infarto miocardico affetti da ectopie ventricolari asintomatiche o da tachicardia ventricolare asintomatica non sostenuta.
- Shock cardiogeno.
- Pazienti con fibrillazione atriale di lunga data in cui non vi è stato alcun tentativo di conversione a ritmo sinusale, e pazienti con malattia valvolare cardiaca emodinamicamente significativa.
- Accertata sindrome di Brugada.
- A meno che non sia disponibile uno stimolatore cardiaco per una cardiostimolazione di emergenza, Almarytm non deve essere somministrato ai pazienti con disfunzione del nodo del seno, disturbi della conduzione atriale, blocco atrio-ventricolare di secondo grado o superiore, blocco di branca o blocco distale.
- In caso di preesistente infarto del miocardio l'uso di Almarytm è controindicato tranne che nel trattamento delle aritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita del paziente.
- Si tenga presente, infine, che in considerazione dell'effetto proaritmico della flecainide, Almarytm non va somministrato nelle aritmie non comprese tra le indicazioni e, in particolare, è controindicato nelle aritmie ventricolari asintomatiche ed in quelle sintomatiche meno gravi.

PRECAUZIONI PER L'USO

Fibrillazione atriale cronica.

L'IMPIEGO DELLA FLECAINIDE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE CRONICA VA EVITATO, IN QUANTO NON SUFFICIENTEMENTE DOCUMENTATO.

Effetti proaritmici (vedi anche "Avvertenze speciali").

Il trattamento con Almarytm per via orale deve avvenire in ospedale o sotto la supervisione di uno specialista per i pazienti con:

- Tachicardia AV nodale reciprocante; aritmie associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White e nelle condizioni simili con vie di conduzione accessorie.
- Fibrillazione atriale parossistica nei pazienti con sintomi disabilitanti.

Insufficienza cardiaca.

Almarytm dovrebbe essere evitato nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o anormale funzione ventricolare sinistra (vedi paragrafo "Effetti indesiderati").

Almarytm ha un effetto inotropo negativo che può causare od aggravare un'insufficienza cardiaca congestizia, specialmente in pazienti affetti da cardiomiopatia, preesistente insufficienza cardiaca grave (classe NYHA funzionale III o IV) o ridotta frazione d'eiezione (meno del 30%). Nei pazienti con aritmie sopraventricolari durante il trattamento con la flecainide si osserva la comparsa o il peggioramento di insufficienza cardiaca nello 0,4% dei casi. L'insorgenza o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, attribuibile alla terapia con flecainide, nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta si è manifestata nel 6,3% dei casi circa .

Attenzione particolare va rivolta al mantenimento della funzionalità cardiaca, comprendente l'ottimizzazione della terapia digitalica, diuretica od altre. Nei casi in cui l'insufficienza si era sviluppata od aggravata durante il trattamento con flecainide, il tempo d'insorgenza variò da poche ore a diversi mesi dopo l'inizio della terapia. Alcuni pazienti in cui si sia sviluppata una riduzione della funzionalità miocardica durante il trattamento con Almarytm possono continuare la terapia con aggiustamenti delle dosi di digitale o diuretici; altri possono richiedere la riduzione della posologia o l'interruzione della terapia con Almarytm.

Se possibile si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di flecainide, che dovrebbero essere mantenuti al di sotto di 0,7-1,0 µg/ml.

Malattia del nodo del seno (sindrome bradicardia-tachicardia).

Almarytm deve essere usato con estrema precauzione nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno poiché può indurre bradicardia sinusale, pausa od arresto sinusali.

Almarytm deve essere usato con cautela nei pazienti con insorgenza acuta di fibrillazione atriale dopo chirurgia cardiaca.

Alterazioni elettrolitiche.

Eventuali disturbi elettrolitici (ad esempio ipo- e iperpotassiemia) devono essere corretti prima di usare Almarytm (vedi paragrafo "Interazioni").

La grave bradicardia o la marcata ipotensione devono essere corrette prima di usare Almarytm.

Sindrome di Brugada

Una sindrome di Brugada può essere smascherata grazie alla terapia con Almarytm. Se durante il trattamento con Almarytm si sviluppano alterazioni dell'ECG che

possono indicare la sindrome di Brugada, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Poiché la flecainide è un farmaco con un basso indice terapeutico si richiede cautela ed un monitoraggio attento quando il paziente passa da una formulazione ad un'altra.

Il trattamento di pazienti con altre indicazioni deve sempre essere iniziato in ospedale.

Effetti sulle soglie di stimolazione.

E' noto che la flecainide può elevare le soglie di stimolazione endocardica, cioè può diminuire la sensibilità di stimolazione endocardica e sopprimere i ritmi di scappamento ventricolare. Questi effetti sono più marcati sulla soglia di stimolazione acuta rispetto a quella cronica e sono reversibili con la sospensione del farmaco.

Almarytm deve quindi essere usato con cautela in tutti i pazienti con *pacemaker* permanente o con elettrodi di stimolazione temporanea, e non deve essere somministrato a pazienti con *pacemaker* a bassa soglia o *pacemaker* non programmabili, a meno che non si abbia a disposizione uno stimolatore cardiaco per una cardiostimolazione di emergenza.

Nei pazienti portatori di *pacemaker* la soglia di stimolazione dovrebbe essere determinata prima di iniziare la terapia con Almarytm, di nuovo dopo una settimana di somministrazione e in seguito ad intervalli regolari di tempo. Generalmente le variazioni delle soglie rientrano nella gamma dei *pacemaker* pluriprogrammabili e, quando intervengano, il raddoppio o del voltaggio o dell'intensità dello stimolo è normalmente sufficiente per riottenere la cattura.

Per alcuni pazienti è risultata difficile la defibrillazione. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti soffrivano di un disturbo cardiaco preesistente con un ingrossamento cardiaco, anamnesi di infarto del miocardio, cardiopatia arteriosclerotica e insufficienza cardiaca.

Compromissione epatica.

Poiché l'eliminazione della flecainide dal plasma può essere nettamente più lenta nei pazienti con compromissione epatica significativa, Almarytm non deve essere usato in tali pazienti a meno che i potenziali benefici superino i rischi. Eventuali incrementi del dosaggio andranno effettuati con molta cautela, tenendo presente che, in tali pazienti, il raggiungimento del plateau richiede più di 4 giorni.

È raccomandato un monitoraggio dei livelli plasmatici.

Compromissione renale

Almarytm deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 35 ml/min/1.73 m²) e il monitoraggio terapeutico è raccomandato.

Pazienti anziani

Il tasso di eliminazione di Almarytm dal plasma può essere ridotto negli anziani. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si effettua l'aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Almarytm non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età, in quanto vi sono evidenze insufficienti del suo uso in questa fascia di età.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Antiaritmici di classe I: Almarytm non deve essere somministrato in concomitanza con altri antiaritmici di classe I.

Antiaritmici di classe II: deve essere considerata la possibilità di effetti inotropi negativi aggiuntivi di antiaritmici di classe II, cioè beta-bloccanti con Almarytm. In uno studio su soggetti sani trattati simultaneamente con flecainide e propranololo, i livelli ematici dell'una risultarono aumentati di circa il 20% e quelli dell'altro di circa il 30% rispetto ai valori di controllo. In questo studio formale d'interazione è stato dimostrato che gli effetti inotropi negativi caratteristici di flecainide e propranololo sono risultati additivi. Gli effetti invece sull'intervallo PR sono risultati meno che additivi.

Antiaritmici di classe III: se Almarytm viene somministrato in presenza di amiodarone, la dose normale di Almarytm deve essere ridotta del 50% e il paziente deve essere attentamente monitorato per individuare eventuali eventi avversi. In queste circostanze è fortemente raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Antiaritmici di classe IV: l'uso di Almarytm con i bloccanti dei canali del calcio, ad esempio verapamil, deve essere considerato con cautela.

Si possono verificare eventi avversi pericolosi per la vita o addirittura letali dovuti alle interazioni che causano aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedi paragrafo "Sovradosaggio").

Almarytm è metabolizzato dal CYP2D6 in larga misura e l'uso concomitante di farmaci inibitori (es. antidepressivi, neurolettici, propranololo, ritonavir ed alcuni antistaminici) o induttori di questo iso-enzima (es. fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) può rispettivamente aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di Almarytm.

Un aumento dei livelli plasmatici può derivare anche da insufficienza renale a causa di una riduzione della *clearance* di Almarytm.

Ipokaliemia, ma anche iperkaliemia o altri disturbi elettrolitici devono essere corretti prima della somministrazione di Almarytm. L'ipokaliemia può derivare dall'uso concomitante di diuretici, corticosteroidi o lassativi.

Antistaminici: aumento del rischio di aritmie ventricolari con mizolastina e terfenadina (evitare l'uso concomitante).

Antivirali: le concentrazioni plasmatiche di Almarytm sono aumentate da ritonavir, lopinavir, ed indinavir (aumento del rischio di aritmie ventricolari, evitare l'uso concomitante).

Antidepressivi: la fluoxetina e altri antidepressivi aumentano la concentrazione plasmatica di Almarytm; aumento del rischio di aritmie con antidepressivi triciclici.

Antiepilettici: dati limitati nei pazienti trattati con induttori enzimatici noti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) indicano solo un aumento del 30% nella velocità di eliminazione di Almarytm.

Antipsicotici: la clozapina: aumenta il rischio di aritmie.

Antimalarici: la chinina aumenta le concentrazioni plasmatiche di Almarytm.

Antimicotici: la terbinafina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di Almarytm derivanti dalla sua inibizione dell'attività del CYP2D6.

Diuretici: l'ipokaliemia, effetto di classe, può dare luogo a cardiotoxicità.

Antistaminici H2 (per il trattamento delle ulcere gastriche): l'antagonista H2 cimetidina inibisce il metabolismo di Almarytm. In soggetti sani trattati con cimetidina (1 g al giorno) per 1 settimana, l'AUC di Almarytm è aumentata di circa il 30% e l'emivita è aumentata di circa il 10%.

Farmaci per la disassuefazione al fumo: la co-somministrazione di bupropione (metabolizzato dal CYP2D6) con Almarytm deve essere affrontata con cautela e deve essere iniziata con la dose minima raccomandata per il farmaco concomitante. Se bupropione viene aggiunto al trattamento di un paziente già in terapia con Almarytm, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire il dosaggio di Almarytm.

Glucosidi cardiaci: Almarytm può causare un innalzamento del livello di concentrazione plasmatica di digossina di circa il 15%, evento di improbabile rilevanza clinica per i pazienti con livelli plasmatici all'interno dell'intervallo terapeutico.

Nei pazienti in cura con digitale, si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di digossina non meno di 6 ore dopo ogni dose di digossina, prima o dopo la somministrazione di Almarytm.

Anticoagulanti: il trattamento con Almarytm è compatibile con l'uso di anticoagulanti orali.

AVVERTENZE SPECIALI

Almarytm ha mostrato di aumentare il rischio di mortalità post-infarto miocardico in pazienti con aritmia ventricolare asintomatica.

Almarytm, come altri antiaritmici, può provocare effetti pro-aritmici, cioè può provocare la comparsa di un tipo più grave di aritmia, aumentare la frequenza di una aritmia esistente o la gravità dei sintomi (vedi "Effetti indesiderati"). Negli studi con flecainide impiegata come trattamento delle aritmie ventricolari il 75% degli eventi proaritmici furono tachiaritmie ventricolari nuove o aggravate, il rimanente furono incrementi nella frequenza di battiti ectopici ventricolari o nuove aritmie sopraventricolari.

Considerando i pazienti trattati con flecainide per tachicardia ventricolare sostenuta, l'80% degli eventi proaritmici è comparso entro 14 giorni dall'inizio della terapia.

Nei pazienti trattati per aritmia sopraventricolare gli eventi proaritmici furono riscontrati nel 4% dei casi e consistevano nell'aggravamento dell'aritmia sopraventricolare, o nella comparsa (nei pazienti con ischemia miocardica) di aritmia ventricolare.

In pazienti con aritmie complesse è spesso difficile distinguere una variazione spontanea nel preesistente disordine individuale del ritmo da un peggioramento indotto dal farmaco; pertanto le conseguenti percentuali sono da considerarsi approssimative. Effetti proaritmici furono riferiti nel 7% di pazienti trattati con flecainide. La loro frequenza è risultata correlata alla dose ed alla preesistente patologia cardiaca.

Fra i pazienti trattati per tachicardia ventricolare sostenuta (che frequentemente presentavano anche insufficienza cardiaca, ridotta frazione d'eiezione, precedenti di infarto miocardico e/o episodi di arresto cardiaco), l'incidenza di eventi proaritmici fu del 13% quando la posologia fu iniziata a 200 mg/giorno con gradualmente aumenti senza superare i 300 mg/giorno nella maggior parte dei pazienti. In studi preliminari su

pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta sottoposti a dose iniziale più elevata (400 mg/giorno) l'incidenza degli eventi proaritmici fu del 26% con evoluzione fatale in circa il 10% dei pazienti trattati; con dosi iniziali più basse, l'incidenza degli eventi proaritmici con evoluzione fatale diminuì allo 0,5%. E' quindi estremamente importante seguire lo schema posologico raccomandato (vedi "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Effetti sulla conduzione cardiaca.

Almartytm rallenta la conduzione cardiaca prolunga l'intervallo QT e allarga il complesso QRS del 12-20%. L'effetto sull'intervallo JT è insignificante.

L'intervallo PR aumenta in media di circa il 25% (0,04 secondi) e fino al 118% in alcuni pazienti. Circa in un terzo di pazienti si può sviluppare un nuovo blocco cardiaco AV di primo grado (intervallo PR \geq 0,20 secondi).

Il complesso QRS aumenta in media di circa il 25% (0,02 secondi) e fino al 150% in alcuni pazienti. In molti pazienti si sviluppano complessi QRS di durata pari o superiore a 0,12 secondi.

In uno studio, nel 4% dei pazienti si sviluppò un nuovo blocco di branca durante il trattamento con flecainide. Il grado di allungamento degli intervalli PR e QRS non è predittivo né dell'efficacia né dell'insorgenza di reazioni indesiderate cardiache. Negli studi clinici un aumento degli intervalli PR pari o superiore a 0,30 secondi o degli intervalli QRS pari o superiore a 0,18 secondi fu insolito. Qualora tali incrementi si manifestassero, si dovrebbe usare cautela e considerare possibili riduzioni della posologia.

E' stato riportato un caso di aritmia tipo "Torsione di punta" associato alla terapia con flecainide.

Modifiche della conduzione clinicamente significative sono state osservate con le seguenti frequenze: disfunzione del nodo del seno come pausa sinusale, arresto sinusale e bradicardia sinusale (1,2%), blocco AV di secondo grado (0,5%) e blocco AV di terzo grado (0,4%). Per rendere minimi tale effetti (vedi "Dose, modo e tempo di somministrazione") si dovrebbe cercare di trattare il paziente con la dose efficace più bassa.

Nel caso intervengano blocco AV di secondo grado o terzo grado o blocco di branca destro associato a emblocco sinistro, la terapia con Almartytm va interrotta a meno che non vi sia un "pace-maker" ventricolare impiantato o temporaneo per assicurare un adeguato ritmo ventricolare.

Come per gli altri farmaci della Classe I, sono stati segnalati casi di conduzione atrioventricolare 1:1 in pazienti trattati per flutter atriale, riferibili ad un rallentamento della frequenza atriale.

I pazienti con fibrillazione atriale trattati con Almartytm possono manifestare anche un aumento paradossale della frequenza ventricolare. Il rischio di questa complicazione può essere diminuito mediante una terapia concomitante cronotropa negativa con digossina o betabloccanti.

I latticini (latte, latte artificiale ed eventualmente lo yogurt) possono ridurre l'assorbimento della flecainide nei bambini e nei neonati. L'uso della flecainide non è autorizzato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, comunque tossicità da flecainide è stata riportata durante il trattamento con Almartytm nei bambini che hanno diminuito l'assunzione di latte e nei neonati che sono passati dall'allattamento con latte in polvere all'alimentazione con destosio.

Gravidanza e allattamento

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sulla sicurezza della flecainide in gravidanza. I dati hanno dimostrato che la flecainide attraversa la placenta arrivando fino al feto nelle pazienti trattate con flecainide durante la gravidanza. La flecainide deve essere usata in gravidanza solo se i benefici superano i rischi.

Travaglio e parto

Non è noto se l'uso di flecainide durante il travaglio od il parto abbia immediati o tardivi effetti secondari sulla madre o sul feto, influenzi la durata del travaglio o del parto o aumenti la possibilità di parto con forcipe od altri interventi ostetrici.

Allattamento

La flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche ottenute in un lattante sono 5-10 volte inferiori alle concentrazioni terapeutiche di farmaco. Assumendo un livello plasmatico materno al picco dell'intervallo terapeutico (1 µg/ml), la dose calcolata per neonato che assume circa 700 ml di latte materno al giorno dovrebbe essere inferiore a 3 mg.

Sebbene il rischio di effetti nocivi per il lattante sia ridotto, la flecainide deve essere usata durante l'allattamento solo se i benefici superano i rischi.

Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Almarytm influisce moderatamente sulla capacità di guidare e usare macchinari. La capacità di guidare, di utilizzare macchinari o lavorare non in sicurezza può essere influenzata dall'insorgenza di reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nei pazienti affetti da tachicardia ventricolare sostenuta, indipendentemente dal loro stato cardiaco, la terapia con Almarytm, come con gli altri antiaritmici deve essere iniziata in ospedale con monitoraggio del ritmo cardiaco.

La flecainide ha una lunga emivita (da 12 a 27 ore nei pazienti). Livelli ematici stabili, in pazienti con funzionalità renale ed epatica normale, si raggiungono non prima di 3-5 giorni di terapia ad una data dose. Quindi gli aggiustamenti della posologia dovrebbero effettuarsi non più frequentemente di una volta ogni quattro giorni, poiché durante i primi 2 o 3 giorni di terapia l'effetto ottimale di una data dose può non essere stato raggiunto.

Per pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta la dose iniziale raccomandata è 100 mg ogni 12 ore. Questa dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg due volte al dì ogni quattro giorni fino all'ottenimento della dose efficace. La maggior parte di tali pazienti non richiede più di 150 mg ogni 12 ore (300 mg/giorno), e la dose massima consigliata è 400 mg/giorno.

Per pazienti con aritmia sopraventricolare la dose iniziale raccomandata è di 50 mg ogni 12 ore. Questa dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg 2 volte al dì ogni 4 giorni, finché non si raggiunga la dose efficace.

Nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica si può ottenere un aumento sostanziale dell'efficacia, senza un incremento significativo degli eventi indesiderati, aumentando la dose di Almarytm da 50 a 100 mg 2 volte al dì.

La dose massima raccomandata per i pazienti con aritmia parossistica sopraventricolare è di 300 mg/die.

L'impiego di dosi iniziali più elevate e di più rapidi aggiustamenti posologici si è risolto in un'aumentata incidenza di eventi proaritmici e di insufficienza congestizia, specialmente durante i primi giorni di trattamento (vedi "Avvertenze speciali"). Quindi una dose di carico non è raccomandata.

Dopo somministrazione di Almarytm compresse, nell'attesa di raggiungere l'effetto terapeutico della flecainide, occasionalmente il farmaco è stato associato a somministrazione endovenosa di lidocaina. Non sono comparsi effetti di interazione; d'altra parte non sono ancora stati condotti studi formali atti a dimostrare l'utilità di tale regime terapeutico.

Occasionalmente pazienti non adeguatamente controllati da (o intolleranti a) una posologia ad intervalli di 12 ore possono assumere le dosi ad intervalli di 8 ore.

Una volta ottenuto un adeguato controllo dell'aritmia, può essere possibile, in alcuni pazienti, ridurre la dose di quanto necessario per minimizzare effetti indesiderati o quelli sulla conduzione. In tali pazienti dovrebbe valutarsi l'efficacia alla dose inferiore.

Almarytm deve essere impiegato con precauzione nei pazienti con precedenti di insufficienza cardiaca congestizia o disfunzione miocardica (vedi "Precauzioni per l'uso") e in pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche.

Compromissione renale

In pazienti con danno renale grave (*clearance* della creatinina uguale o inferiore a 35 ml/min/1,73 m²) la dose iniziale dovrebbe essere 100 mg una volta al giorno (o 50 mg due volte al giorno); l'aggiustamento del dosaggio dovrebbe essere guidato dal monitoraggio dei livelli plasmatici (vedi oltre: "Monitoraggio livelli plasmatici").

Nei pazienti con danno renale meno grave, la dose iniziale dovrebbe essere 100 mg ogni 12 ore; sempre utile il monitoraggio plasmatico durante l'aggiustamento del dosaggio. In entrambi i gruppi di pazienti tale aggiustamento deve essere fatto con grande cautela; una volta raggiunto il plateau (dopo più di 4 giorni), va considerato attentamente il fatto che in tali pazienti, dopo il cambiamento di dose, possono essere necessari più di 4 giorni a raggiungere il nuovo plateau.

Pazienti anziani

La velocità di eliminazione della flecainide dal plasma può essere ridotta negli anziani. Una dose iniziale di 100 mg due volte al giorno è generalmente adeguata e nella terapia di mantenimento può essere ridotta dopo la prima settimana.

Passaggio ad Almarytm da un altro farmaco antiaritmico

Sulla base di considerazioni teoriche più che di risultati sperimentali, si suggerisce quanto segue: nel caso di passaggio da una terapia con un altro farmaco antiaritmico ad Almarytm, lasciare scorrere due-quattro emivite plasmatiche del farmaco che viene interrotto prima di iniziare Almarytm alla posologia usuale. In pazienti in cui la sospensione di un precedente agente antiaritmico è suscettibile di indurre aritmie anche molto gravi, il medico dovrebbe considerare il ricovero ospedaliero per il paziente.

Quando flecainide viene somministrata con amiodarone, è bene ridurre la dose abituale di flecainide del 50% e seguire attentamente il paziente, anche con il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Monitoraggio dei livelli plasmatici

E' stato osservato che la grande maggioranza di pazienti trattati con successo con Almarytm aveva livelli plasmatici di farmaco compresi tra 0,2 e 1,0 µg/ml.

La probabilità che si verifichino effetti indesiderati, specialmente cardiaci, può aumentare con concentrazioni plasmatiche più elevate, specialmente quando queste eccedano 1,0 µg/ml. Un controllo periodico dei livelli plasmatici può essere utile durante la terapia. Il monitoraggio dei livelli plasmatici è importante nei pazienti con grave compromissione epatica o renale, nei quali l'eliminazione può essere rallentata. Esso è inoltre raccomandato in pazienti con associato amiodarone e può essere utile anche in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e compromissione renale anche se di modesta entità.

SOVRADOSAGGIO

Il sovradosaggio con flecainide è un'emergenza medica potenzialmente pericolosa per la vita. L'aumento di sensibilità al farmaco e concentrazioni plasmatiche superiori ai livelli terapeutici possono derivare anche da interazioni farmacologiche (vedi "Interazioni").

Indagini su animali suggeriscono che a seguito di sovradosaggio potrebbero verificarsi i seguenti eventi: prolungamento dell'intervallo PR, aumento della durata del QRS, dell'intervallo QT e dell'ampiezza dell'onda T; riduzione nel ritmo e nella contrattilità del miocardio; disturbi della conduzione; ipotensione e decesso per insufficienza respiratoria od asistolia.

Nessun antidoto specifico è noto. Non sono noti metodi per rimuovere rapidamente la flecainide dall'organismo. Né la dialisi, né l'emoperfusione sono efficaci. Il trattamento deve essere, pertanto, di supporto e può includere la rimozione del farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale.

Ulteriori misure possono includere agenti inotropi o stimolanti cardiaci quali dopamina, dobutamina o isoproterenolo così come la ventilazione meccanica e l'assistenza circolatoria (ad es dilatazione del palloncino). Dovrebbe essere preso in considerazione l'inserimento temporaneo di un *pacemaker* transvenoso in caso di blocco di conduzione. A causa della lunga emivita plasmatica della flecainide di circa 20h, può essere necessario proseguire queste misure di supporto per un periodo di tempo prolungato. La diuresi forzata con l'acidificazione delle urine teoricamente favorisce l'escrezione urinaria di flecainide.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classe sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

non comune: conta eritrocitaria diminuita, conta dei leucociti diminuita, conta piastrinica diminuita.

Disturbi del sistema immunitario:

molto rara: incremento degli anticorpi antinucleo con o senza infiammazione sistemica.

Disturbi psichiatrici:

non comune: impotenza, diminuzione della libido, spersonalizzazione, euforia, aumentata attività onirica, apatia, stupore;

rara: allucinazioni, depressione, stato confusionale, ansia, amnesia, insonnia.

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: capogiri, di solito transitori;

rara: parestesia, atassia, ipoestesia, iperidrosi, sincope, tremore, contrazioni involontarie, vampate, sonnolenza, cefalea, neuropatia periferica, convulsioni, discinesia, paresi, disturbi del linguaggio.

Patologie dell'occhio:

molto comune: alterazione visiva, come diplopia e visione offuscata;

non comune: irritazione oculare, fotofobia, nistagmo;

molto rara: depositi corneali

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

rara: tinnito, vertigini;

Patologie cardiache:

comune: proaritmia (più probabile nei pazienti con malattia cardiaca strutturale);

non comune: ipertensione. Pazienti con flutter atriale possono sviluppare una conduzione AV 1:1 con aumento della frequenza cardiaca;

non nota: aumenti degli intervalli PR e QRS correlati alla dose; alterazione soglia di stimolazione, blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, arresto cardiaco, bradicardia, insufficienza cardiaca/scompenso cardiaco congestizio, dolore toracico, ipotensione, infarto miocardico, palpitazioni, arresto sinusale e tachicardia (AT o VT) o fibrillazione ventricolare. Smascheramento di una pre-esistente sindrome di Brugada.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comune: dispnea;

non comune: broncospasmo;

rara: polmonite;

non nota: fibrosi polmonare, malattia polmonare interstiziale.

Patologie gastrointestinali:

non comune: nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diarrea, dispepsia, flatulenza, secchezza del cavo orale, alterazione del gusto.

Patologie epatobiliari:

rara: aumento degli enzimi epatici con o senza ittero;

non nota: disfunzione epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comune: prurito, dermatite esfoliativa, dermatite allergica, compresi rash, alopecia;

rara: orticaria grave;

molto rara: reazioni di fotosensibilità;

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

non comune: artralgia, mialgia;

Patologie renali e urinarie

non comune: poliuria, ritenzione urinaria;

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

comune: astenia, affaticamento, febbre, edema, malessere;

non comune: labbra, lingua e bocca gonfie.

Quantunque non sia stato stabilito alcun rapporto di causa ed effetto, è consigliabile sospendere la somministrazione di Almarytm nei pazienti nei quali insorga un inspiegato ittero o segni di disfunzione epatica o discrasie ematiche, onde eliminare la flecainide quale possibile causa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Segnalando gli effetti indesiderati si può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Scadenza e conservazione

Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

COMPOSIZIONE

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: flecainide acetato 100 mg.

Eccipienti: amido di mais gelatinizzato; cross-carmellosio sodico; cellulosa microcristallina; olio vegetale idrogenato; magnesio stearato.

FORMA FARMACEUTICA

20 compresse per uso orale dosate a 100 mg di flecainide acetato.

60 compresse per uso orale dosate a 100 mg di flecainide acetato.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. – Viale Brenta 18 – 20139 Milano

PRODUTTORE

3M Health Care Ltd, 1 Morley Street, Loughborough, Leicestershire LE11 1EP, UK.

Revisione del foglio illustrativo

**ALMARYTM 150 mg/15 ml soluzione iniettabile
per uso endovenoso**

Flecainide acetato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antiaritmico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Almarytm 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso è indicato quando la principale esigenza clinica è il rapido controllo o la profilassi a breve termine delle seguenti aritmie:

- in pazienti senza patologia cardiaca di tipo organico, nelle tachicardie sopraventricolari parossistiche incluse la tachicardia da rientro nodale atrioventricolare, la tachicardia da rientro atrioventricolare, altre tachicardie sopraventricolari di meccanismo non specificato associate a sintomi disabilitanti e la fibrillazione/flutter atriale parossistica associata a sintomi disabilitanti.
- aritmie ipercinetiche ventricolari documentate e pericolose per la vita, quali la tachicardia ventricolare sostenuta.

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità alla flecainide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo "Composizione".
- Shock cardiogeno.
- Scompenso cardiaco e pazienti con storia di infarto miocardico affetti da ectopie ventricolari asintomatiche o da tachicardia ventricolare asintomatica non sostenuta.
- Fibrillazione atriale di lunga data in cui non vi è stato alcun tentativo di conversione a ritmo sinusale e pazienti con malattia valvolare cardiaca emodinamicamente significativa.
- Accertata sindrome di Brugada.
- A meno che non sia disponibile uno stimolatore cardiaco per una cardiostimolazione di emergenza, Almarytm non deve essere somministrato ai pazienti con disfunzione del nodo del seno, disturbi della conduzione atriale, blocco atrio-ventricolare di secondo grado o superiore, blocco di branca o blocco distale.
- Pazienti con preesistente blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, con blocco di branca destro quando associato a emiblocco sinistro (blocco bifascicolare), con blocco di branca sinistro, a meno che non sia disponibile un *pacemaker* per sostenere il ritmo cardiaco nel caso dovesse intervenire un blocco cardiaco completo.
- Insufficienza cardiaca non compensata, o con scompenso latente.

- In caso di preesistente infarto del miocardio l'uso di Almarytm è controindicato tranne che nel trattamento delle aritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita del paziente.
- Si tenga presente, infine, che in considerazione dell'effetto proaritmico della flecainide, Almarytm non va somministrato nelle aritmie non comprese tra le indicazioni e, in particolare, è controindicato nelle aritmie ventricolari asintomatiche ed in quelle sintomatiche meno gravi.

PRECAUZIONI PER L'USO

La somministrazione per via endovenosa deve essere interrotta una volta ottenuto il controllo dell'aritmia.

Il passaggio alla somministrazione orale deve essere effettuato appena possibile.

Fibrillazione atriale cronica.

L'IMPIEGO DELLA FLECAINIDE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE CRONICA VA EVITATO, IN QUANTO NON SUFFICIENTEMENTE DOCUMENTATO.

Effetto proaritmico.

Il trattamento con Almarytm per via orale deve avvenire in ospedale o sotto la supervisione di uno specialista per i pazienti con:

- Tachicardia AV nodale reciprocante; aritmie associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White e nelle condizioni simili con vie di conduzione accessorie.
- Fibrillazione atriale parossistica nei pazienti con sintomi disabilitanti.

Insufficienza cardiaca.

Almarytm deve essere evitato nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o anormale funzione ventricolare sinistra (Vedi "Effetti indesiderati"). Almarytm ha un effetto inotropo negativo che può causare od aggravare un'insufficienza cardiaca congestizia, specialmente in pazienti affetti da cardiomiopatia, preesistente insufficienza cardiaca grave (classe NYHA funzionale III o IV) o ridotta frazione d'eiezione (meno del 30%). Nei pazienti con aritmie sopraventricolari durante il trattamento con la flecainide si osserva la comparsa o il peggioramento di insufficienza cardiaca nello 0,4% dei casi. L'insorgenza o l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca congestizia, attribuibile alla terapia con flecainide, nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta si manifestò nel 6,3% circa dei casi.

Attenzione particolare va rivolta al mantenimento della funzionalità cardiaca, comprendente l'ottimizzazione della terapia digitalica, diuretica od altre. Nei casi in cui l'insufficienza si era sviluppata od aggravata durante il trattamento con flecainide, il tempo d'insorgenza variò da poche ore a diversi mesi dopo l'inizio della terapia. Alcuni pazienti in cui si sia sviluppata una riduzione della funzionalità miocardica durante il trattamento con Almarytm possono continuare la terapia con aggiustamenti delle dosi di digitale o diuretici; altri possono richiedere la riduzione della posologia o l'interruzione della terapia con Almarytm.

Se possibile si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di flecainide, che dovrebbero essere mantenuti al di sotto di 0,7-1,0 µg/ml.

Malattia del nodo del seno (sindrome bradicardia-tachicardia).

Almarytm deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno poiché può indurre bradicardia sinusale, pausa od arresto sinusali.

Almarytm deve essere usato con cautela nei pazienti con insorgenza acuta di fibrillazione atriale dopo chirurgia cardiaca.

Disturbi elettrolitici.

Disturbi elettrolitici (ad esempio ipo- e iperpotassiemia) devono essere corretti prima di usare Almarytm (Vedi "Interazioni").

La grave bradicardia o la marcata ipotensione devono essere corrette prima di usare Almarytm.

Sindrome di Brugada

Una sindrome di Brugada può essere smascherata grazie alla terapia con Almarytm. Se durante il trattamento con Almarytm si sviluppano alterazioni dell'ECG che possono indicare la sindrome di Brugada, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Poiché la flecainide è un farmaco con un basso indice terapeutico si richiede cautela ed un monitoraggio attento quando il paziente passa da una formulazione ad un'altra.

Il trattamento di pazienti con altre indicazioni deve sempre essere iniziato in ospedale.

Il monitoraggio continuo dell'ECG è raccomandato in tutti i pazienti trattati con iniezione in bolo

Effetti sulle soglie di stimolazione

E' noto che la flecainide può elevare le soglie di stimolazione endocardica, cioè può diminuire la sensibilità di stimolazione endocardica e sopprimere i ritmi di scappamento ventricolare. Questi effetti sono più marcati sulla soglia di stimolazione acuta rispetto a quella cronica e sono reversibili con la sospensione del farmaco.

Almarytm deve quindi essere usato con cautela in tutti i pazienti con *pacemaker* permanente o con elettrodi di stimolazione temporanea, e non deve essere somministrato a pazienti con *pacemaker* a bassa soglia o *pacemaker* non programmabili, a meno che non si abbia a disposizione uno stimolatore cardiaco per una cardiostimolazione di emergenza.

Nei pazienti portatori di *pacemaker* la soglia di stimolazione dovrebbe essere determinata prima di iniziare la terapia con Almarytm, di nuovo dopo una settimana di somministrazione e in seguito ad intervalli regolari di tempo. Generalmente le variazioni delle soglie rientrano nella gamma dei *pacemaker* pluriprogrammabili e, quando intervengano, il raddoppio o del voltaggio o dell'intensità dello stimolo è normalmente sufficiente per riottenere la cattura.

Per alcuni pazienti è risultata difficile la defibrillazione. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti soffrivano di un disturbo cardiaco preesistente con un ingrossamento cardiaco, anamnesi di infarto del miocardio, cardiopatia arteriosclerotica e insufficienza cardiaca.

Compromissione epatica.

Poiché l'eliminazione della flecainide dal plasma può essere nettamente più lenta nei pazienti con insufficienza epatica significativa, Almarytm non deve essere usata in tali pazienti a meno che i potenziali benefici superino i rischi. Eventuali incrementi del dosaggio andranno effettuati con molta cautela, tenendo presente che, in tali pazienti, il raggiungimento del plateau richiede più di 4 giorni.

È raccomandato un monitoraggio dei livelli plasmatici.

Compromissione renale

Almarytm deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 35 ml/min/1.73 m²) e il monitoraggio terapeutico è raccomandato.

Pazienti anziani

Il tasso di eliminazione di Almarytm dal plasma può essere ridotto negli anziani. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si effettua l'aggiustamento della dose.

Impiego in pediatria

Almarytm non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età, in quanto vi sono evidenze insufficienti del suo uso in questa fascia di età.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si sta assumendo o si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Antiaritmici di classe I: Almarytm non deve essere somministrato in concomitanza con altri antiaritmici di classe I.

Antiaritmici di classe II: deve essere considerata la possibilità di effetti inotropi negativi aggiuntivi di antiaritmici di classe II, cioè beta-bloccanti con Almarytm.

Antiaritmici di classe III: se Almarytm viene somministrato in presenza di amiodarone, la dose normale di Almarytm deve essere ridotta del 50% e il paziente deve essere attentamente monitorato per individuare eventuali eventi avversi. In queste circostanze è fortemente raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Antiaritmici di classe IV: l'uso di Almarytm con i bloccanti dei canali del calcio, ad esempio verapamil, deve essere considerato con cautela.

Si possono verificare eventi avversi pericolosi per la vita o addirittura letali dovuti alle interazioni che causano aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedi "Sovradosaggio").

Almarytm è metabolizzato dal CYP2D6 in larga misura e l'uso concomitante di farmaci inibitori (es. antidepressivi, neurolettici, propranololo, ritonavir, alcuni antistaminici) o induttori di questo iso-enzima (es. fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) può rispettivamente aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di Almarytm.

Un aumento dei livelli plasmatici può derivare anche da insufficienza renale a causa di una riduzione della *clearance* di Almarytm.

Ipokaliemia, ma anche iperkaliemia o altri disturbi elettrolitici devono essere corretti prima della somministrazione di Almarytm. L'ipokaliemia può derivare dall'uso concomitante di diuretici, corticosteroidi o lassativi.

Antistaminici: aumento del rischio di aritmie ventricolari con mizolastina e terfenadina (evitare l'uso concomitante).

Antivirali: le concentrazioni plasmatiche di Almarytm sono aumentate da ritonavir, lopinavir, ed indinavir (aumento del rischio di aritmie ventricolari, evitare l'uso concomitante).

Antidepressivi: fluoxetina e altri antidepressivi aumentano la concentrazione plasmatica di Almarytm; aumento del rischio di aritmie con antidepressivi triciclici.

Antiepilettici: dati limitati nei pazienti trattati con induttori enzimatici noti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) indicano solo un aumento del 30% nella velocità di eliminazione di Almarytm.

Antipsicotici: la clozapina aumenta il rischio di aritmie.

Antimalarici: la chinina aumenta le concentrazioni plasmatiche di Almarytm.

Antimicotici: la terbinafina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di Almarytm derivanti dalla sua inibizione dell'attività del CYP2D6.

Diuretici: l'ipokaliemia, effetto di classe, può dare luogo a cardiotoxicità.

Antistaminici H2 (per il trattamento delle ulcere gastriche): l'antagonista H2 cimetidina inibisce il metabolismo di Almarytm. In soggetti sani trattati con cimetidina (1 g al giorno) per 1 settimana, l'AUC di Almarytm è aumentata di circa il 30% e l'emivita è aumentata di circa il 10%.

Farmaci per la disassuefazione al fumo: la co-somministrazione di bupropione (metabolizzato dal CYP2D6) con Almarytm deve essere affrontata con cautela e deve essere iniziata con la dose minima raccomandata per il farmaco concomitante. Se bupropione viene aggiunto al trattamento di un paziente già in terapia con Almarytm, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire il dosaggio di Almarytm.

Glucosidi cardiaci: Almarytm può causare un innalzamento del livello di concentrazione plasmatica di digossina di circa il 15%, evento di improbabile rilevanza clinica per i pazienti con livelli plasmatici all'interno dell'intervallo terapeutico.

Nei pazienti in cura con digitale, si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di digossina non meno di 6 ore dopo ogni dose di digossina, prima o dopo la somministrazione di Almarytm.

Anticoagulanti: il trattamento con Almarytm è compatibile con l'uso di anticoagulanti orali.

AVVERTENZE SPECIALI

Almarytm ha mostrato di aumentare il rischio di mortalità post-infarto miocardico in pazienti con aritmia ventricolare asintomatica.

Almarytm, come altri antiaritmici, può provocare effetti pro-aritmici, cioè può provocare la comparsa di un tipo più grave di aritmia, aumentare la frequenza di una aritmia esistente o la gravità dei sintomi (Vedi "Effetti indesiderati").

Negli studi con flecainide impiegata come trattamento delle aritmie ventricolari il 75% degli eventi proaritmici furono tachiaritmie ventricolari nuove o aggravate, il rimanente furono incrementi nella frequenza di battiti ectopici ventricolari o nuove aritmie sopraventricolari.

Considerando i pazienti trattati con flecainide per tachicardia ventricolare sostenuta, l'80% degli eventi proaritmici è comparso entro 14 giorni dall'inizio della terapia.

Nei pazienti trattati per aritmia sopraventricolare gli eventi proaritmici furono riscontrati nel 4% e consistevano nell'aggravamento dell'aritmia sopraventricolare, o nella comparsa (nei pazienti con ischemia miocardica) di aritmia ventricolare.

In pazienti con aritmie complesse è spesso difficile distinguere una variazione spontanea nel preesistente disordine individuale del ritmo da un peggioramento indotto dal farmaco; pertanto le conseguenti percentuali sono da considerarsi approssimative. Effetti proaritmici furono riferiti nel 7% di pazienti trattati con flecainide. La loro frequenza è risultata correlata alla dose ed alla preesistente patologia cardiaca.

Fra i pazienti trattati con flecainide per via orale per tachicardia ventricolare sostenuta (che frequentemente presentavano anche insufficienza cardiaca, ridotta frazione d'eiezione, precedenti di infarto miocardico e/o episodi di arresto cardiaco), l'incidenza di eventi proaritmici fu del 13% quando la posologia fu iniziata a 200 mg/giorno con graduali aumenti senza superare i 300 mg/giorno nella maggior parte dei pazienti. In studi preliminari su pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta sottoposti a dose iniziale più elevata (400 mg/giorno) l'incidenza degli eventi proaritmici fu del 26% con evoluzione fatale in circa il 10% dei pazienti trattati; con dosi iniziali più basse, l'incidenza degli eventi proaritmici con evoluzione fatale diminuì allo 0,5%. È quindi estremamente importante seguire lo schema posologico raccomandato (vedi "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Effetti sulla conduzione cardiaca

Almarmytm rallenta la conduzione cardiaca prolunga l'intervallo QT e allarga il complesso QRS del 12-20%. L'effetto sull'intervallo JT è insignificante

L'intervallo PR aumenta in media di circa il 25% (0,04 secondi) e fino al 118% in alcuni pazienti. Circa in un terzo di pazienti si può sviluppare un nuovo blocco cardiaco AV di primo grado (intervallo PR \geq 0,20 secondi).

Il complesso QRS aumenta in media di circa il 25% (0,02 secondi) e fino al 150% in alcuni pazienti. In molti pazienti si sviluppano complessi QRS di durata pari o superiore a 0,12 secondi.

In uno studio, nel 4% dei pazienti si sviluppò un nuovo blocco di branca durante il trattamento con flecainide. Il grado di allungamento degli intervalli PR e QRS non è predittivo né dell'efficacia né dell'insorgenza di reazioni indesiderate cardiache. Negli studi clinici un aumento degli intervalli PR pari o superiore a 0,30 secondi o degli intervalli QRS pari o superiore a 0,18 secondi fu insolito. Qualora tali incrementi si manifestassero, si dovrebbe usare cautela e considerare possibili riduzioni della posologia.

È stato riportato un caso di aritmia tipo "Torsione di punta" associato alla terapia con flecainide.

Modifiche della conduzione clinicamente significative sono state osservate con le seguenti frequenze: disfunzione del nodo del seno come pausa sinusale, arresto sinusale e bradicardia sinusale (1,2%), blocco AV di secondo grado (0,5%) e blocco AV di terzo grado (0,4%). Per rendere minimi tali effetti (vedi "Dose, modo e tempo di somministrazione") si dovrebbe cercare di trattare il paziente con la dose efficace più bassa.

Nel caso intervengano blocco AV di secondo grado o terzo grado o blocco di branca destro associato a emblocco sinistro, la terapia con Almarmytm va interrotta a meno che non vi sia un "pace-maker" ventricolare impiantato o temporaneo per assicurare un adeguato ritmo ventricolare.

Come per gli altri farmaci della Classe I, sono stati segnalati casi di conduzione atrioventricolare 1:1 in pazienti trattati per flutter atriale, riferibili ad un rallentamento della frequenza atriale.

I pazienti con fibrillazione atriale trattati con Almarmytm possono manifestare anche un aumento paradossale della frequenza ventricolare. Il rischio di questa complicazione

può essere diminuito mediante una terapia concomitante cronotropica negativa con digossina o betabloccanti.

Effetti sulle soglie di stimolazione.

I latticini (latte, latte artificiale ed eventualmente lo yogurt) possono ridurre l'assorbimento della flecainide nei bambini e nei neonati. L'uso della flecainide non è autorizzato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, comunque tossicità da flecainide è stata riportata durante il trattamento con Almarytm in bambini che hanno diminuito l'assunzione di latte e nei neonati che sono passati dall'allattamento con latte in polvere all'alimentazione con destrosio.

Gravidanza.

Non vi sono dati adeguati sulla sicurezza di flecainide in gravidanza. I dati hanno dimostrato che flecainide attraversa la placenta arrivando fino al feto nelle pazienti trattate con la flecainide durante la gravidanza. Flecainide deve essere usata in gravidanza solo se i benefici superano i rischi

Travaglio e parto.

Non è noto se l'uso di flecainide durante il travaglio od il parto abbia immediati o tardivi effetti secondari sulla madre o sul feto, influenzi la durata del travaglio o del parto o aumenti la possibilità di parto con forcipe od altri interventi ostetrici.

Allattamento.

Flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche ottenute in un lattante sono 5-10 volte inferiori alle concentrazioni terapeutiche di farmaco. Assumendo un livello plasmatico materno al picco dell'intervallo terapeutico (1 µg/ml), la dose calcolata per neonato che assume circa 700 ml di latte materno al giorno dovrebbe essere inferiore a 3 mg.

Sebbene il rischio di effetti nocivi per il lattante sia ridotto, flecainide deve essere usata durante l'allattamento solo se i benefici superano i rischi.

Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Almarytm influisce moderatamente sulla capacità di guidare e usare macchinari. La capacità di guidare, di utilizzare macchinari o lavorare non in sicurezza può essere influenzata dall'insorgenza di reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento con Almarytm 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso va iniziato e condotto in ambiente ospedaliero e seguito da un medico specialista.

a) Iniezione in bolo

In condizioni di emergenza o quando si voglia ottenere un effetto rapido, Almarytm può essere somministrato per via endovenosa lenta alla dose di 1-2 mg/kg di peso corporeo, somministrata in un tempo non inferiore a 10 minuti. Se preferito, la dose può essere diluita con soluzione di destrosio al 5% e somministrata come mini-fleboclisi (50-100 ml).

Si raccomanda di somministrare Almarytm più lentamente e sotto attento controllo elettrocardiografico nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta, nonché in quelli con una storia di insufficienza cardiaca, che possono essere soggetti a scompenso durante la somministrazione. Per tali pazienti si raccomanda che la dose iniziale sia somministrata in non meno di 30 minuti.

La dose massima raccomandata da somministrare in bolo è 150 mg.

b) Infusione endovenosa

Fleboclisi: quando sia necessaria una prolungata somministrazione parenterale, si raccomanda di iniziare la terapia mediante una lenta iniezione endovenosa (non meno di 30 minuti) come sopra descritto e di proseguire con fleboclisi ai seguenti ritmi di infusione:

- prima ora: 1,5 mg/kg di peso corporeo/ora
- seconda ora e successive: 0,1- 0,25 mg/kg di peso corporeo/ora.

Si raccomanda che la durata totale di infusione non superi le 24 ore. Comunque, quando questo è necessario o per pazienti che ricevono la dose massima pro kg per ora, si raccomanda assolutamente il monitoraggio dei livelli plasmatici.

In pazienti con danno renale grave (*clearance* della creatinina uguale o inferiore ai 35 ml/min/1,73m²) ciascuno dei dosaggi sopra riportati andrà ridotto della metà; anche in tali pazienti è assolutamente raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Passaggio alla somministrazione orale

Il passaggio alla somministrazione orale è effettuato somministrando una compressa di Almarytm da 100 mg e quindi rimuovendo la fleboclisi in quattro ore, con decrementi orari del 20% della velocità di mantenimento dell'infusione. Dodici ore dopo la prima dose viene somministrata un'altra dose orale di una-due compresse di Almarytm da 100 mg. La posologia orale è quindi proseguita come indicato nelle istruzioni per le compresse.

L'impiego di dosi iniziali più elevate e di più rapidi aggiustamenti posologici è stato associato ad un'aumentata incidenza di eventi proaritmici e di insufficienza cardiaca congestizia, specialmente durante i primi giorni di trattamento (vedi "Avvertenze speciali"). Quindi una dose "di carico" non è raccomandata.

Una volta ottenuto un adeguato controllo dell'aritmia, può essere possibile, in alcuni pazienti ridurre la dose di quanto necessario per minimizzare effetti indesiderati o quelli sulla conduzione. In tali pazienti dovrebbe valutarsi l'efficacia alla dose inferiore.

Almarytm deve essere impiegato con precauzione nei pazienti con precedenti di insufficienza cardiaca congestizia o disfunzione miocardica (vedi "Avvertenze speciali") e in pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche.

Pazienti anziani: la velocità di eliminazione della flecainide dal plasma può essere ridotta negli anziani.

Passaggio ad Almarytm da un altro farmaco antiaritmico

Sulla base di considerazioni teoriche più che di risultati sperimentali, si suggerisce quanto segue: nel caso di passaggio da una terapia con un altro farmaco antiaritmico ad Almarytm, lasciare trascorrere due-quattro emivite plasmatiche del farmaco che viene interrotto prima di iniziare Almarytm alla posologia usuale. In pazienti in cui la sospensione di un precedente agente antiaritmico è suscettibile di indurre aritmie anche molto gravi, il medico dovrebbe considerare il ricovero ospedaliero per il paziente.

Quando la flecainide viene somministrata con amiodarone, è bene ridurre la dose abituale di flecainide del 50% e seguire attentamente il paziente, anche con il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Monitoraggio dei livelli plasmatici.

E' stato osservato che la grande maggioranza di pazienti trattati con successo con Almarytm aveva livelli plasmatici di farmaco compresi tra 0,2 e 1,0 µg/ml.

La probabilità che si verificano effetti indesiderati, specialmente cardiaci, può aumentare con concentrazioni plasmatiche più elevate, specialmente quando queste eccedano 1,0 µg/ml. Il controllo periodico dei livelli plasmatici può essere utile durante la terapia. Il monitoraggio dei livelli plasmatici è importante nei pazienti con grave compromissione epatica o renale, nei quali l'eliminazione può essere rallentata. Esso è inoltre raccomandato in pazienti con associato amiodarone e può essere utile anche in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e compromissione renale anche se di modesta entità.

PARTICOLARI ISTRUZIONI PER L'USO

Diluizione: quando necessario la fiala di Almarytm dovrebbe essere diluita o iniettata entro soluzioni sterili di destrosio al 5%.

Nel caso si usino soluzioni contenenti cloruri, come cloruro di sodio o soluzione Ringer-lattato, l'iniezione deve essere aggiunta ad un volume non inferiore a 500 ml allo scopo di evitare l'eventuale formazione di un precipitato.

SOVRADOSAGGIO

Il sovradosaggio con flecainide è un'emergenza medica potenzialmente pericolosa per la vita. L'aumento di sensibilità al farmaco e concentrazioni plasmatiche superiori ai livelli terapeutici possono derivare anche da interazioni farmacologiche (Vedi "Interazioni"). Indagini su animali suggeriscono che a seguito di sovradosaggio potrebbero verificarsi i seguenti eventi: prolungamento dell'intervallo PR, aumento della durata del QRS, dell'intervallo QT e dell'ampiezza dell'onda T; riduzione nel ritmo e nella contrattilità del miocardio; disturbi della conduzione; ipotensione e decesso per insufficienza respiratoria od asistolia.

Nessun antidoto specifico è noto. Non sono noti metodi per rimuovere rapidamente la flecainide dall'organismo. Né la dialisi, né l'emoperfusione sono efficaci. Il trattamento deve essere, pertanto, di supporto e può includere la rimozione del farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale. Ulteriori misure possono includere agenti inotropi o stimolanti cardiaci quali dopamina, dobutamina o isoproterenolo così come la ventilazione meccanica e l'assistenza circolatoria (ad es dilatazione del palloncino). Dovrebbe essere preso in considerazione l'inserimento temporaneo di un *pacemaker* transvenoso in caso di blocco di conduzione. A causa della lunga emivita plasmatica della flecainide di circa 20h e della possibilità di cinetiche di eliminazione marcatamente non lineari a posologie molto elevate, può essere necessario proseguire queste misure di supporto per lunghi periodi di tempo. La diuresi forzata con l'acidificazione delle urine teoricamente favorisce l'escrezione urinaria di flecainide.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classe sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

non comune: conta eritrocitaria diminuita, conta dei leucociti diminuita, conta piastrinica diminuita.

Disturbi del sistema immunitario:

molto rara: incremento degli anticorpi antinucleo con o senza infiammazione sistemica.

Disturbi psichiatrici:

rara: allucinazioni, depressione, stato confusionale, ansia, amnesia, insonnia

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: capogiri di solito transitori,

rara: parestesia, atassia, ipoestesia, iperidrosi, sincope, tremore, contrazioni involontarie, vampate, sonnolenza, cefalea, neuropatia periferica, convulsioni, discinesia

Patologie dell'occhio:

molto comune: alterazione visiva, come diplopia e visione offuscata

molto rara: depositi corneali

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

rara: tinnito, vertigini

Patologie cardiache:

comune: proaritmia (più probabile nei pazienti con malattia cardiaca strutturale)

non comune: Pazienti con flutter atriale possono sviluppare una conduzione AV 1:1 con aumento della frequenza cardiaca

non nota: aumenti degli intervalli PR e QRS correlati alla dose; alterazione della soglia di stimolazione; blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, arresto cardiaco, bradicardia, insufficienza cardiaca/scompenso cardiaco congestizio, dolore toracico, ipotensione, infarto miocardico, palpitazioni, arresto sinusale e tachicardia (AT o VT) o fibrillazione ventricolare. Smascheramento di una pre-esistente sindrome di Brugada.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comune: dispnea

rara: polmonite

non nota: fibrosi polmonare, malattia polmonare interstiziale.

Patologie gastrointestinali:

non comune: nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diarrea, dispepsia, flatulenza.

Patologie epatobiliari:

rara: aumento degli enzimi epatici con o senza ittero

non nota: disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comune: dermatite allergica, compresi rash, alopecia

rara: orticaria grave

molto rara: reazioni di fotosensibilità.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

comune: astenia, affaticamento, febbre, edema,

I pazienti hanno sviluppato pausa sinusale nell'1,2% dei casi (vedere paragrafo "Avvertenze speciali").

La frequenza della maggior parte degli effetti indesiderati gravi probabilmente aumenta con alti valori dei livelli plasmatici di flecainide, specialmente con quelli superiori a 1,0 µg/ml.

Negli studi di farmacovigilanza condotti dopo l'introduzione del farmaco sul mercato, si sono avute rare segnalazioni di disfunzioni epatiche comprendenti colestasi e insufficienza epatica e rarissime segnalazioni di discrasie ematiche.

Quantunque non sia stato stabilito alcun rapporto di causa ed effetto, è consigliabile sospendere la somministrazione di Almarytm nei pazienti nei quali insorga un inspiegato ittero o segni di disfunzione epatica o discrasie ematiche, onde eliminare la flecainide quale possibile causa.

I seguenti ulteriori effetti indesiderati, probabilmente correlati alla terapia con flecainide, si sono manifestati in un numero di pazienti variante tra l'1% e meno del 3%.

Effetti indesiderati generali: malessere. Cardiovascolari: pausa sinusale. Gastrointestinali: anoressia. Sistema nervoso: parestesie.

I seguenti ulteriori effetti indesiderati, probabilmente correlati alla flecainide, sono stati riferiti in meno dell'1% dei pazienti.

Effetti indesiderati generali: labbra lingua e bocca gonfie, artralgia, broncospasmo, mialgia. Cardiovascolari: angina pectoris. Sistema urinario: poliuria, ritenzione urinaria. Cutanei: orticaria, dermatite esfoliativa, prurito. Visivi: dolore o irritazione oculare, fotofobia, nistagmo. Sistema nervoso: debolezza, alterazione del gusto, secchezza delle fauci, impotenza, disturbi della parola, stupore. Psichiatrici: diminuzione della libido, spersonalizzazione, euforia, aumentata attività onirica, apatia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Scadenza e conservazione

Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Ogni fiala da 15 ml contiene:

Principio attivo: flecainide acetato 150 mg.

Eccipienti: acido acetico glaciale; sodio acetato; acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale da 15 ml

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. – Viale Brenta 18 – 20139 Milano

PRODUTTORE

3M Health Care Ltd., 1 Morley Street, Loughborough, Leicestershire LE11 1EP, UK

Revisione del foglio illustrativo

Agenzia Italiana del Farmaco