

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALMARYTM 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

Flecainide acetato mg 100

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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.

4.2 Posologia e modo 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 4 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 di 100 mg ogni 12 ore. Questa dose può essere aumentata con incrementi di 50 mg due volte al di 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 paragrafo 4.4). 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 paragrafo 4.4).

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 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 2 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 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 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: è 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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla flecainide acetato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fibrillazione atriale cronica

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

Effetti proaritmici

Il trattamento con Almarytm (flecainide) 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.

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 (vedere paragrafo 4.8).

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 spesso è 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 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%. È quindi estremamente importante seguire lo schema posologico raccomandato (vedi paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca

Almarytm dovrebbe essere evitato nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o anormale funzione ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.8). 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 di 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.

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

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

Effetti sulla conduzione cardiaca

Almarytm 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).

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 (Vedere paragrafo 4.2), 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 Almarytm va interrotta a meno che non vi sia un *pacemaker* 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 Almarytm 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.

Malattia del nodo del seno

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.

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.

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.

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.

Disturbi elettrolitici

Eventuali disturbi elettrolitici (ad esempio ipo- e iperpotassiemia) devono essere corretti prima di usare Almarytm (vedere paragrafo 4.5).

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

Effetti sulla soglia di stimolazione

È 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.

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.

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.

Per ulteriori avvertenze e precauzioni si rimanda al paragrafo 4.5.

Informazioni su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 4.9).

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 isoenzima (es. fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) possono rispettivamente aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di Almarytm (vedere sotto).

Un aumento dei livelli plasmatici può derivare anche da insufficienza renale a causa di una riduzione della clearance di Almarytm (vedi paragrafo 4.4).

Ipokaliemia, ma anche iperkaliemia o altri disturbi elettrolitici devono essere corretti prima della somministrazione di Almarytm. L'ipokaliemia, che può dar luogo a cardiotoxicità, 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 da solo o in associazione a lopinavir e 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.

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sulla sicurezza di flecainide in gravidanza.

In conigli di razza *White New Zeland*, alte dosi di flecainide hanno causato alcune anomalie fetali, ma questi effetti non sono stati osservati nei conigli *Duch Belted* o nei ratti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi risultati per gli esseri umani non è stata stabilita. 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

La flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche ottenute in un lattante sono 5-10 volte inferiori alle concentrazioni terapeutiche di farmaco (vedere paragrafo 5.2). 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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Almarytm altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di 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.

4.8 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 (vedere paragrafo 4.4); alterazione della soglia di stimolazione (vedere paragrafo 4.4); 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 insorgano un inspiegato ittero o segni di disfunzione epatica o discrasie ematiche, onde eliminare la flecainide quale possibile causa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 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 (vedere paragrafo 4.5).

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 Q-T 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. Il bicarbonato di sodio endovenoso all'8,4% riduce l'attività della flecainide.

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 con 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. L'infusione endovenosa di un'emulsione grassa e l'ECMO possono essere presi in considerazione caso per caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaritmici di classe I, codice ATC: C01BC04

Meccanismo d'azione

I risultati delle molteplici indagini qualificano la flecainide acetato come un potente farmaco antiaritmico della Classe IC di Vaughan-Williams (anestetico locale).

Esso deprime significativamente, in misura correlata alla dose, la conduzione entro il tessuto miocardico rallentando la depolarizzazione della cellula cardiaca (fase 0); si dimostra agire prevalentemente sul sistema di conduzione di His-Purkinje (conduzione H-V) e, in modo minore, sulla conduzione nodale atrio-ventricolare e interatriale.

Effetti farmacodinamici

Un effetto significativo sul periodo refrattario è stato osservato solo nel ventricolo. Il tempo di recupero del nodo del seno (corretto in ragione della frequenza cardiaca sia del ciclo spontaneo che stimolato) può aumentare significativamente in alcuni casi, in particolare nei pazienti con malattia del nodo del seno (vedere paragrafo 4.4).

La flecainide acetato non modifica in genere la frequenza cardiaca, anche se raramente può essere associata alla comparsa di bradicardia o tachicardia.

È stato peraltro osservato un suo lieve effetto inotropo negativo, con riduzione della frazione d'eiezione dopo dose singola di 200 mg. L'aumento o la diminuzione della frazione d'eiezione sono stati osservati durante la somministrazione cronica di dosi terapeutiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale la biodisponibilità è pressoché completa (oltre il 90% della dose) e indipendente dal cibo.

Distribuzione

La flecainide si lega alle proteine plasmatiche per circa il 40%, indipendentemente dai livelli plasmatici quando essi siano compresi tra 0,015 - 3,4 µg/ml. Per questo motivo non si verificano interazioni tra la flecainide ed altri farmaci al livello di legame proteico.

Biotrasformazione

La flecainide non subisce alcuna significativa biotrasformazione pre-sistemica nel fegato e, nella maggior parte dei casi, induce picchi ematici proporzionali alla dose dopo circa 3 ore (range 1-6 ore). I livelli ematici stabiliti si raggiungono dopo 3-5 giorni dall'inizio della terapia: non si è avuta alcuna dimostrazione di accumulo dopo trattamento prolungato. Le concentrazioni plasmatiche terapeutiche del farmaco risultano comprese tra 0,2-1,0 µg/ml.

Eliminazione

Nel soggetto sano l'emivita di eliminazione dopo somministrazione orale singola e ripetuta è di circa 14 ore. In pazienti aritmici l'emivita plasmatica di eliminazione per somministrazione orale ripetuta è di circa 20 ore (range 12-27 ore). L'escrezione è essenzialmente urinaria, per circa il 30% della dose come flecainide inalterata e per il resto come metaboliti: solo il 5% è eliminato con le feci.

Nel caso delle urine con pH \geq 8, come, per esempio, nei casi con acidosi renale tubulare o nei pazienti a dieta strettamente vegetariana, l'eliminazione della flecainide risulta molto rallentata.

L'eliminazione della flecainide dipende dalla funzione renale. Un aumento della disfunzione dei reni si accompagna alla riduzione della quantità escreta di farmaco inalterato e all'aumento del tempo di emivita plasmatica. Nel caso di contemporaneo aumento del metabolismo della flecainide, la relazione tra clearance renale ed eliminazione del farmaco dal plasma non è lineare.

Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III NYHA, l'eliminazione del farmaco dal plasma è moderatamente rallentata (tempo di emivita media di 19 ore rispetto alle 14 ore nei pazienti senza scompenso); anche l'escrezione di farmaco inalterato con le urine viene modificata in un modo simile.

I livelli plasmatici aumentano solo lievemente con l'aumento dell'età tra 20 e 80 anni. L'eliminazione della flecainide dal plasma può essere rallentata sebbene in maniera non significativa nei soggetti anziani rispetto ai giovani. Infatti i pazienti fino a 80 anni sono stati trattati con i dosaggi abituali di flecainide senza aumento delle reazioni avverse.

Durante l'emodialisi viene eliminato solo l'1% della flecainide somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: nel topo, ratto, cane, dosi singole diverse del farmaco fino a 500 mg/Kg, somministrate per via orale, endovenosa ed intraperitoneale, indussero atassia, dispnea e convulsioni. In tutte le specie la morte intervenne per depressione respiratoria. Gli animali sopravvissuti si ripresero rapidamente senza alcun osservabile effetto residuo.

Tossicità sub-acuta: per somministrazione orale ripetuta nel ratto in dosi di 160 mg/Kg/giorno e nel cane a 40 mg/Kg/giorno per tre mesi si osservarono rispettivamente modeste variazioni nel peso corporeo e di alcuni organi ed alterazioni elettrocardiografiche facilmente reversibili.

Tossicità cronica: dosi orali fino a 60 mg/Kg/giorno nel topo e nel cane per 18 mesi e nel ratto per 24 mesi non produssero alcun effetto tossico sul cuore. Le previste alterazioni elettrocardiografiche si dimostrarono reversibili. Gli indici di sopravvivenza rimasero invariati e non si rilevarono altri importanti segni di tossicità nei parametri (ematologici, istologici, ecc.) esaminati.

Nei vari test sperimentali la flecainide si è dimostrata priva di effetti cancerogeni e mutageni, né ha influenzato in alcun modo la fertilità o la funzionalità riproduttiva degli animali trattati.

Nel ratto e nella scimmia non è stato osservato un effetto teratogeno a dosi fino a 50 e 80 mg/Kg/die rispettivamente. Nel ratto è stato notato un ritardo della ossificazione sternale e vertebrale a dosaggi più elevati.

In una specie di coniglio (Nuova Zelanda) la flecainide alla dose di 30 e 35 mg/Kg/die ha dimostrato un effetto teratogeno (zampe a bastone, anomalie dello sterno e delle vertebre, anomalie del setto

ventricolare del cuore) e embriotossico (aumento del riassorbimento). Tuttavia non è stato osservato nessun effetto simile quando la flecainide è stata somministrata fino alle dosi di 30 mg/Kg/die in un'altra specie di coniglio (Olandese).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa contiene: amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, olio vegetale idrogenato, magnesio stearato, croscarmellosa sodica.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato da 20 e da 60 compresse ciascuno, in blister di UPVC/PVDC e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. – Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- *Almarytm 20 compresse:* AIC n° 025728015
- *Almarytm 60 compresse:* AIC n° 025728066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 1986

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALMARYTM 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

Principio attivo

Flecainide acetato mg 150

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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, tachicardie sopraventricolari parossistiche incluse la tachicardia da rientro nodale atrioventricolare, la tachicardia da rientro atrioventricolare, altre tachicardie sopraventricolari di meccanismo non specifico 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.

4.2 Posologia e modo 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/1,73 m²) 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 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 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 effetti proaritmici e di insufficienza cardiaca congestizia, specialmente durante i primi giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.4). 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 (vedere paragrafo 4.4) e in pazienti con disfunzioni renali e/o epatiche.

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

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

È 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. 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.

Avvertenza particolare

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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla flecainide acetato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Scompenso cardiaco e pazienti con storia di infarto miocardico affetti da ectopie ventricolari asintomatiche o da tachicardia ventricolare asintomatica non sostenuta.
- Shock cardiogeno.
- 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 emblocco 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 "150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso" 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

Effetti proaritmici

Il trattamento con Almarytm 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.

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

Almarytm come altri aritmici, 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 (vedere paragrafo 4.8).

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

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.

Almarytm prolunga l'intervallo QT e allarga il complesso QRS del 12-20%. L'effetto sull'intervallo JT è insignificante.

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.

Compromissione epatica

Poiché l'eliminazione della flecainide dal plasma può essere nettamente più lenta nei pazienti con insufficienza epatica significativa, Almarytm non deve essere usato in tali pazienti, a meno che i potenziali benefici superino i rischi. 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.

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.

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

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.

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.

Per ulteriori avvertenze e precauzioni si rimanda al paragrafo 4.5.

Fibrillazione atriale cronica

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

Effetto proaritmico

Almarytm, come gli altri antiaritmici, può indurre una nuova aritmia o aggravarne una preesistente. Tale effetto proaritmico varia da un incremento nella frequenza di battiti ectopici ventricolari, allo sviluppo di una tachicardia ventricolare più grave, ad es. di una tachicardia più sostenuta o più resistente alla conversione al ritmo sinusale.

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 spesso è 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 gradualità 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.

Insufficienza cardiaca

Almarytm deve essere evitato nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o anormale funzione ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.8).

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 di insufficienza cardiaca congestizia, attribuibile alla terapia con flecainide, nei pazienti con tachicardia ventricolare sostenuta si è manifestata 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.

Effetti sulla conduzione cardiaca

Almarytm rallenta la conduzione cardiaca nella maggior parte dei pazienti, così da indurre aumenti, correlati alla dose, degli intervalli PR, QRS e Q-T. 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 superiori a 0,18 secondi fu insolito. Qualora tali incrementi si manifestassero, si dovrebbe usare cautela e considerare possibili riduzioni della posologia.

L'intervallo QT aumenta di circa l'8% ma la maggior parte di tale aumento (dal 60% al 90% circa) è dovuto all'aumento della durata del QRS. L'intervallo JT (QT meno QRS) aumenta solo del 4% in media. Un prolungamento significativo del JT si verifica in meno del 2% dei pazienti. 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 paragrafo 4.2) 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 Almarytm va interrotta a meno che non vi sia un *pacemaker* ventricolare impiantato o temporaneo per assicurare un adeguato ritmo ventricolare.

Come per gli altri farmaci della Classe 1, 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 Almarytm 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.

Malattia del nodo del seno

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.

Effetti sulle soglie di stimolazione

È 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.

Disturbi elettrolitici Disturbi elettrolitici, quali ipokaliemia o iperkaliemia, possono alterare gli effetti dei farmaci antiaritmici di Classe 1. Preesistenti disturbi dell'equilibrio potassico devono essere corretti prima della somministrazione di Almarytm (vedi paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Dal momento che l'eliminazione della flecainide dal plasma può essere consistentemente rallentata in pazienti con insufficienza epatica significativa, Almarytm non deve essere usato in tali pazienti a meno che i potenziali benefici non superino chiaramente i rischi.

Se usato, è opportuno monitorare, all'inizio e durante la terapia, i livelli plasmatici (vedi monitoraggio dei livelli plasmatici).

Eventuali incrementi del dosaggio andranno effettuati con molta cautela, tenendo presente che, in tali pazienti, il raggiungimento del plateau richiede più di 4 giorni.

Informazioni su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 38mg di sodio per fiala da 15 ml equivalente a 1,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Antiarritmici di classe I: Almarytm non deve essere somministrato in concomitanza con altri antiarritmici di classe I.

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

In uno studio su soggetti sani ricevuti simultaneamente 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.

I pazienti che negli studi clinici con flecainide ricevettero contemporaneamente farmaci beta-bloccanti non dimostrarono maggiori effetti indesiderati; non di meno dovrebbe essere considerata la possibilità di additività degli effetti inotropi negativi di beta-bloccanti e flecainide.

Antiarritmici 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.

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

L'esperienza sulla simultanea somministrazione di flecainide e disopiramide o verapamil è ancora limitata. Poiché entrambi questi farmaci hanno proprietà inotrope negative e gli effetti della co-somministrazione con flecainide non sono noti, né la disopiramide né il verapamil dovrebbero essere somministrati insieme ad Almarytm salvo che, a giudizio del medico, i benefici di tale associazione superino i possibili rischi.

Esiste pure scarsa esperienza circa la co-somministrazione di flecainide e nifedipina o diltiazem per poterne raccomandare l'associazione.

Si possono verificare eventi avversi pericolosi per la vita o addirittura letali dovuti alle interazioni che causano aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedi paragrafo 4.9).

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 enzima (es. fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) possono rispettivamente aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di Almarytm (vedere sotto).

Un aumento dei livelli plasmatici può derivare anche da insufficienza renale a causa di una riduzione della clearance di Almarytm (vedi paragrafo 4.4).

Ipokaliemia, ma anche iperkaliemia o altri disturbi elettrolitici devono essere corretti prima della somministrazione di Almarytm. L'ipokaliemia, che può dar luogo a cardiotoxicità, 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 da solo o in associazione a lopinavir e 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: clozapina: aumento del rischio di aritmie.

Antimalarici: chinina aumenta le concentrazioni plasmatiche di Almarytm.

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

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.

La flecainide non è largamente legata alle proteine plasmatiche. Studi *in vitro* con diversi farmaci che potrebbero essere somministrati contemporaneamente, mostrarono che l'entità del legame della flecainide alle proteine plasmatiche umane è invariata o solo leggermente diminuita. Quindi non sono prevedibili interazioni con altri farmaci fortemente legati alle proteine (es. gli anticoagulanti). Almarytm, inoltre è stato impiegato in un gran numero di pazienti che ricevevano diuretici senza alcuna evidente interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza.

Non vi sono dati adeguati sulla sicurezza di flecainide in gravidanza. In conigli di razza *White New Zeland*, alte dosi di flecainide hanno causato alcune anomalie fetali, ma questi effetti non sono stati osservati nei conigli *Duch Belted* o nei ratti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi risultati per

gli esseri umani non è stata stabilita. 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.

La flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche ottenute in un lattante sono 5-10 volte inferiori alle concentrazioni terapeutiche di farmaco (vedere paragrafo 5.2). 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.

I risultati di uno studio condotto nelle madri dopo il parto indicano che la flecainide viene escreta nel latte materno a concentrazioni fino a 4 volte (in media 2,5 volte) rispetto a quelle plasmatiche. Assumendo un livello plasmatico materno al picco dell'intervallo terapeutico (1µg/ml), la dose calcolata per neonato che assume circa 700 ml di latte materno al giorno dovrebbe essere inferiore a 3 mg.

A motivo dei potenziali gravi effetti indesiderati sul neonato il medico dovrebbe decidere se fare interrompere l'allattamento o l'impiego del farmaco, considerando l'importanza di quest'ultimo per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Almarmytm altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di 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.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni verificatisi nei pazienti trattati con flecainide sono stati, in ordine di frequenza: capogiri (comprendenti anche segnalazioni di senso di stordimento, debolezza, instabilità, ecc.), disturbi visivi (sono comprese segnalazioni di offuscamento del visus, difficoltà di messa a fuoco, ecc.), senso di stanchezza, palpitazioni.

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, 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	Possono verificarsi aumenti degli intervalli PR e QRS correlati alla dose (vedere paragrafo 4.4); alterazione della soglia di stimolazione (vedere paragrafo 4.4); 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 4.4).

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 insorgano

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: paresi.

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 delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con Almarytm 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 (vedere paragrafo 4.5).

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 Q-T 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 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. Il bicarbonato di sodio endovenoso all'8,4% riduce l'attività della flecainide. 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 con 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 un periodo di tempo prolungato. La diuresi forzata con l'acidificazione delle urine teoricamente favorisce l'escrezione urinaria di flecainide. L'infusione endovenosa di un'emulsione grassa e l'ECMO possono essere presi in considerazione caso per caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione

I risultati delle molteplici indagini qualificano la flecainide acetato come un potente farmaco antiaritmico della Classe 1C di Vaughan-Williams (anestetico locale). Esso deprime significativamente, in misura correlata alla dose, la conduzione entro il tessuto miocardico rallentando

la depolarizzazione della cellula cardiaca (fase 0); si dimostra agire prevalentemente sul sistema di conduzione di His-Purkinje (conduzione H-V) e, in modo minore, sulla conduzione nodale atrio-ventricolare e interatriale.

Effetti farmacodinamici

Un effetto significativo sul periodo refrattario è stato osservato solo nel ventricolo. Il tempo di recupero del nodo del seno (corretto in ragione della frequenza cardiaca sia del ciclo spontaneo che stimolato) può aumentare significativamente in alcuni casi, in particolare nei pazienti con malattia del nodo del seno (vedi paragrafo 4.4).

La flecainide acetato non modifica in genere la frequenza cardiaca, anche se raramente può essere associata alla comparsa di bradicardia o tachicardia.

È stato peraltro osservato un suo lieve effetto inotropo negativo, con riduzione della frazione d'ieiezione dopo dose singola di 200 mg. L'aumento o la diminuzione della frazione d'ieiezione sono stati osservati durante la somministrazione cronica di dosi terapeutiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione endovenosa di 0,5 - 2 mg/kg l'emivita di eliminazione del farmaco risulta compresa tra 7 e 18 ore (13 ore in media). Il volume di distribuzione è di 91 litri in media. La clearance totale dopo una dose di 2 mg/kg per via endovenosa è di 355 ml/min.

Distribuzione

La flecainide si lega alle proteine plasmatiche per circa il 40%, indipendentemente dai livelli plasmatici quando essi siano compresi tra 0,015 - 3,4 µg/ml. Per questo motivo non si verificano interazioni tra la flecainide ed altri farmaci al livello di legame proteico.

Eliminazione

L'escrezione è essenzialmente urinaria, per circa il 30% della dose come flecainide inalterata e per il resto come metaboliti; solo il 5% è eliminato con le feci.

Nel caso delle urine con $\text{pH} \geq 8$, come, per esempio, nei casi con acidosi renale tubulare o nei pazienti a dieta strettamente vegetariana, l'eliminazione della flecainide risulta molto rallentata.

L'eliminazione della flecainide dipende dalla funzione renale. Un aumento della disfunzione dei reni si accompagna alla riduzione della quantità escreta di farmaco inalterato e all'aumento del tempo di emivita plasmatica. Nel caso di contemporaneo aumento del metabolismo della flecainide, la relazione tra clearance renale ed eliminazione del farmaco dal plasma non è lineare.

Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III NYHA, l'eliminazione del farmaco dal plasma è moderatamente rallentata (tempo di emivita media di 19 ore rispetto alle 14 ore nei pazienti senza scompenso); anche l'escrezione di farmaco inalterato con le urine viene modificata in un modo simile.

I livelli plasmatici aumentano solo lievemente con l'aumento dell'età tra 20 e 80 anni. L'eliminazione della flecainide dal plasma può essere rallentata sebbene in maniera non significativa nei soggetti anziani rispetto ai giovani. L'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovenosa di 2 mg/kg è di 18,8 ore in media verso le 17,5 ore nei soggetti giovani. Infatti i pazienti fino a 80 anni sono stati trattati con i dosaggi abituali di flecainide senza aumento delle reazioni avverse.

Durante l'emodialisi viene eliminato solo l'1% della flecainide somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta:

Nel topo, ratto, cane, dosi singole diverse del farmaco fino a 500 mg/kg, somministrate per via orale, endovenosa ed intraperitoneale, indussero atassia, dispnea e convulsioni. In tutte le specie la morte

intervenne per depressione respiratoria. Gli animali sopravvissuti si ripresero rapidamente senza alcun osservabile effetto residuo.

Tossicità sub-acuta:

Per somministrazione orale ripetuta nel ratto in dosi di 160 mg/kg/giorno e nel cane a 40 mg/kg/giorno per tre mesi si osservarono rispettivamente modeste variazioni nel peso corporeo e di alcuni organi ed alterazioni elettrocardiografiche facilmente reversibili.

Tossicità cronica:

Dosi orali fino a 60 mg/kg/giorno nel topo e nel cane per 18 mesi e nel ratto per 24 mesi non produssero alcun effetto tossico sul cuore. Le previste alterazioni elettrocardiografiche si dimostrarono reversibili. Gli indici di sopravvivenza rimasero invariati e non si rilevarono altri importanti segni di tossicità nei parametri (ematologici, istologici, ecc.) esaminati.

Nei vari test sperimentali la flecainide si è dimostrata priva di effetti cancerogeni e mutageni, né ha influenzato in alcun modo la fertilità o la funzionalità riproduttiva degli animali trattati.

Nel ratto e nella scimmia non è stato osservato un effetto teratogeno a dosi fino a 50 e 80 mg/kg/die rispettivamente. Nel ratto è stato notato un ritardo della ossificazione sternale e vertebrale a dosaggi più elevati.

In una specie di coniglio (Nuova Zelanda) la flecainide alla dose di 30 e 35 mg/kg/die ha dimostrato un effetto teratogeno (zampe a bastone, anomalie dello sterno e delle vertebre, anomalie del setto ventricolare del cuore) e embriotossico (aumento del riassorbimento). Tuttavia non è stato osservato nessun effetto simile quando la flecainide è stata somministrata fino alle dosi di 30 mg/kg/die in un'altra specie di coniglio (Olandese).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni fiala contiene:

Acqua per preparazioni iniettabili q.b.

Acido acetico glaciale, sodio acetato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono note per la flecainide acetato incompatibilità di natura farmaceutica.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

“150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso” 5 fiale da 15 ml

6.6 Precauzioni particolare per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. –Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almarytm “150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso” 5 fiale AIC n. 025728027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 1990

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco