

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Frequil 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Frequil 100 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Frequil 150 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Frequil 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 50, 100, 150, 200 mg di flecainide acetato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Frequil da 50 mg sono capsule opache di gelatina di dimensione 4 con corpo bianco e cappuccio bianco contenente micro-compresse rotonde di colore bianco o quasi bianco.

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Frequil da 100 mg sono capsule opache di gelatina di dimensione 3 con corpo grigio e cappuccio bianco contenente micro-compresse rotonde di colore bianco o quasi bianco.

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Frequil da 150 mg sono capsule opache di gelatina di dimensione 2 con corpo grigio e cappuccio grigio contenente micro-compresse rotonde di colore bianco o quasi bianco.

Le capsule rigide a rilascio prolungato di Frequil da 200 mg sono capsule opache di gelatina di dimensione 1 con corpo grigio e cappuccio rosa contenente micro-compresse rotonde di colore bianco o quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento di

1. Tachicardia nodale reciprocante atrioventicolare; aritmie associate a sindrome di Wolff-Parkinson-White e condizioni simili con vie di conduzione accessorie, se altri trattamenti non sono risultati efficaci.
2. Aritmia ventricolare parossistica sintomatica grave e potenzialmente fatale che non ha risposto ad altre forme di terapia. Anche nel caso in cui altri trattamenti non siano stati tollerati.
3. Aritmie atriali parossistiche (fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardia atriale) in pazienti con sintomi invalidanti dopo conversione, posto che vi sia una effettiva necessità di trattamento sulla base della gravità dei sintomi clinici, qualora altri trattamenti sono risultati inefficaci. A causa dell'aumento del rischio di effetti pro-arritmici è necessario escludere cardiopatie strutturali e/o compromissione della funzione ventricolare sinistra.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'inizio della terapia a base di flecainide acetato e le modifiche della dose devono avvenire sotto la supervisione del medico e monitorando l'elettrocardiogramma (ECG) e i livelli plasmatici. Per alcuni pazienti, durante tali procedure, potrebbe essere necessaria l'ospedalizzazione, specialmente per quei pazienti con aritmie ventricolari fatali. Queste decisioni devono essere

prese dopo consulto con uno specialista. Nei pazienti con una cardiopatia organica preesistente e specialmente in quelli con anamnesi di infarto del miocardio, il trattamento con la flecainide deve essere iniziato solo se altri agenti aritmici, oltre a quelli della classe IC (specialmente l'amiodarone), sono inefficaci o non tollerati e se il trattamento non farmacologico (chirurgia, ablazione, impianto di defibrillatore) non è indicato. Durante il trattamento è richiesto uno stretto monitoraggio medico dell'ECG e dei livelli plasmatici.

Adulti e adolescenti (13-17 anni di età)

Aritmie sopraventricolari: la dose iniziale raccomandata è di 100 mg al giorno. Dopo un periodo di 4-5 giorni si deve considerare un aumento di dose. La dose ottimale è di 200 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata ad un massimo di 300 mg al giorno.

Aritmie ventricolari: la dose iniziale raccomandata è di 200 mg al giorno. La dose massima giornaliera è di 400 mg e questa viene solitamente riservata a pazienti di costituzione robusta o quando è richiesto un rapido controllo dell'aritmia. Dopo 3-5 giorni, si raccomanda di regolare progressivamente la dose al livello minimo che mantenga l'aritmia sotto controllo. Durante un trattamento a lungo termine è possibile ridurre la dose.

Anziani:

Nei pazienti anziani, la dose massima giornaliera iniziale deve essere di 100 mg al giorno poiché negli anziani la velocità di eliminazione di flecainide dal plasma può essere ridotta. Questo deve essere preso in considerazione quando si aggiusta la dose. La dose nei pazienti anziani non deve superare i 300 mg al giorno.

Popolazione pediatrica:

A causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia, la flecainide acetato non è raccomandata per l'uso nei bambini sotto i 12 anni d'età.

Livelli plasmatici:

Sulla base della soppressione delle CPV, sembra che per ottenere il massimo effetto terapeutico siano necessari livelli plasmatici di 200-1000 ng/ml. Livelli plasmatici superiori a 700-1000 ng/ml sono associati a una maggiore probabilità di eventi avversi.

Pazienti con compromissione renale:

In pazienti con significativa compromissione renale (clearance della creatinina pari a 35 ml/min/1,73 m² o meno) la dose massima iniziale deve essere di 100 mg al giorno. Quando usata in questi pazienti, si raccomanda fortemente un frequente monitoraggio del livello plasmatico. A seconda dell'effetto e della tollerabilità, la dose può in seguito essere aumentata con cautela. Dopo 6-7 giorni la dose può essere aggiustata, a seconda dell'effetto e della tollerabilità. Alcuni pazienti con insufficienza renale grave possono avere una clearance della flecainide molto lenta e perciò un'emivita prolungata (60-70 ore).

Pazienti con compromissione epatica:

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica, il paziente deve essere strettamente monitorato e la dose non deve superare i 100 mg al giorno.

I pazienti con un pacemaker permanente in situ devono essere trattati con cautela e la dose non deve superare i 200 mg al giorno.

Nei pazienti trattati contemporaneamente con cimetidina o amiodarone è richiesto un attento monitoraggio. In alcuni pazienti può essere necessario ridurre la dose e questa non deve superare i 200 mg al giorno. I pazienti devono essere monitorati durante la terapia iniziale e di mantenimento.

Durante la terapia, si raccomanda di eseguire ad intervalli regolari il monitoraggio dei livelli plasmatici e controlli dell'ECG (controllo dell'ECG una volta al mese e dell'ECG su lungo periodo ogni 3 mesi). All'inizio della terapia e quando la dose viene aumentata, l'ECG deve essere effettuato ogni 2-4 giorni.

Se la flecainide viene utilizzata in pazienti con restrizioni della dose, è necessario effettuare un frequente controllo dell'ECG (oltre al regolare monitoraggio plasmatico della flecainide). Ad intervalli di 6-8 giorni deve essere effettuato un aggiustamento della dose. In tali pazienti si deve effettuare un ECG nella seconda e terza settimana di trattamento per controllare la dose individuale.

Modo di somministrazione

Uso orale. Per evitare che il cibo interferisca con l'assorbimento del medicinale, la flecainide deve essere assunta a stomaco vuoto o un'ora prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- La flecainide è controindicata nello scompenso cardiaco e nei pazienti con storia di infarto miocardico affetti da ectopie ventricolari asintomatiche o da tachicardia ventricolare asintomatica non sostenuta.
- Pazienti con fibrillazione atriale di lunga data in cui non vi è stato alcun tentativo di conversione al ritmo sinusale.
- Pazienti con funzionalità ventricolare ridotta o compromessa, shock cardiogeno, grave bradicardia (meno di 50 bpm), grave ipotensione.
- Utilizzo in combinazione con antiaritmici di classe I (bloccanti del canale del sodio)
- In pazienti con cardiopatia valvolare significativa dal punto di vista emodinamico.
- A meno che non sia disponibile uno stimolatore cardiaco per la cardiostimolazione di emergenza, la flecainide non deve essere somministrata a pazienti con disfunzione del nodo del seno, disturbi della conduzione atriale, blocco atrioventricolare di secondo grado o superiore, blocco di branca o blocco distale.
- Pazienti con aritmie ventricolari asintomatiche e lievemente sintomatiche non devono assumere flecainide.
- Accertata sindrome di Brugada.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Il trattamento per via orale con flecainide deve avvenire sotto la supervisione diretta di un centro ospedaliero o di uno specialista per i pazienti con:

- tachicardia atrioventricolare reciprocante nodale; aritmie associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White e condizioni simili con vie di conduzione accessorie.
- fibrillazione atriale parossistica nei pazienti con sintomi disabilitanti.

L'inizio della terapia con la flecainide acetato e le modifiche della dose devono avvenire sotto la supervisione di un medico e monitorando ECG e livelli plasmatici. Per alcuni pazienti, durante tali procedure, può essere necessaria l'ospedalizzazione in particolare per i pazienti con aritmie ventricolari potenzialmente fatali.

La flecainide, come altri antiaritmici, può causare effetti pro-aritmici, cioè può provocare la comparsa di un tipo più grave di aritmia, aumentare la frequenza dell'aritmia esistente o la gravità dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

La flecainide deve essere evitata nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o funzione ventricolare sinistra anormale (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi elettrolitici (ad esempio ipo e iperpotassiemia) devono essere corretti prima di usare la flecainide (vedere paragrafo 4.5 per alcuni farmaci che causano disturbi elettrolitici). L'ipopotassiemia o l'iperpotassiemia possono influenzare gli effetti degli agenti antiaritmici di classe I. Ipotassiemia può verificarsi in pazienti che usano diuretici, corticosteroidi o lassativi.

Grave bradicardia o marcata ipotensione devono essere corrette prima di usare la flecainide.

Poiché l'eliminazione della flecainide dal plasma può essere nettamente più lenta nei pazienti con compromissione epatica significativa, la flecainide non deve essere usata in tali pazienti a meno che i potenziali benefici superino i rischi. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici.

La flecainide deve essere usata con cautela nei pazienti con funzione renale compromessa (clearance della creatinina ≤ 35 ml/min/1,73m²) e si raccomanda monitoraggio terapeutico.

Il tasso di eliminazione della flecainide dal plasma può essere ridotto negli anziani. Questo deve essere preso in considerazione quando si apportano aggiustamenti alla dose.

La flecainide non è raccomandata nei bambini sotto i 12 anni in quanto ci sono evidenze insufficienti del suo uso in questa fascia di età.

E' noto che la flecainide aumenta le soglie di stimolazione endocardica, cioè diminuisce la sensibilità della stimolazione endocardica. Questo effetto è reversibile ed è più marcato sulla soglia di stimolazione acuta rispetto alla cronica. La flecainide deve perciò essere usata con cautela in tutti i pazienti con pacemaker permanente o elettrodi di stimolazione temporanei, e non deve essere somministrata a pazienti con pacemaker a bassa soglia o non programmabili a meno che non si abbia a disposizione uno stimolatore cardiaco per la cardiostimolazione di emergenza.

In generale, il raddoppiamento dell'ampiezza o del voltaggio della pulsazione è sufficiente per riottenere la cattura del battito, ma può essere difficile ottenere soglie ventricolari inferiori ad 1 Volt al primo impianto in presenza di flecainide.

Il minore effetto inotropo negativo della flecainide può assumere importanza nei pazienti predisposti ad insufficienza cardiaca. In alcuni pazienti è stata riscontrata difficoltà nella defibrillazione.

Nella maggior parte dei casi segnalati il paziente soffriva di un disturbo cardiaco preesistente con ingrossamento cardiaco, anamnesi di infarto del miocardio, cardiopatia arteriosclerotica e insufficienza cardiaca.

La flecainide deve essere usata con cautela nei pazienti con insorgenza acuta di fibrillazione atriale a seguito di intervento cardiaco.

La flecainide ha mostrato aumentare il rischio di mortalità dei pazienti post-infarto miocardico con aritmie ventricolari asintomatiche.

E' stata riportata un'accelerazione della velocità ventricolare di fibrillazione atriale in caso di fallimento della terapia.

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

Una sindrome di Brugada può essere smascherata grazie alla terapia con flecainide. In caso di sviluppo di alterazioni dell'ECG durante il trattamento con flecainide, che può indicare sindrome di Brugada, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

I latticini (latte, latte in polvere e possibilmente yogurt) possono ridurre l'assorbimento della flecainide nei bambini e neonati. La flecainide non è approvata per l'uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni, ma la sua tossicità è stata riportata durante il trattamento con flecainide nei bambini che hanno ridotto la loro assunzione di latte, e nei bambini che sono passati dal latte in polvere all'alimentazione con destrosio.

Per ulteriori avvertenze e precauzioni, far riferimento al paragrafo 4.5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiaritmici di classe I: la flecainide non deve essere somministrata in concomitanza con altri antiaritmici di classe I (es. *chinidina*).

Antiaritmici di classe II: con flecainide deve essere considerata la possibilità di effetti inotropi negativi aggiuntivi degli antiaritmici di classe II, cioè beta-bloccanti e altri deprimenti cardiaci.

Antiaritmici di classe III: se la flecainide è somministrata in presenza di *amiodarone*, la dose usuale di flecainide deve essere ridotta del 50% e il paziente attentamente monitorato per individuare eventuali effetti indesiderati. In queste circostanze, il monitoraggio dei livelli plasmatici è fortemente raccomandato.

Antiaritmici di classe IV: l'uso di flecainide con bloccanti dei canali del calcio, es. *verapamil*, deve essere considerato con cautela.

Si possono verificare effetti indesiderati pericolosi per la vita o addirittura letali a causa delle interazioni che portano all'aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.9). La flecainide è metabolizzata in larga parte dal citocromo P450 CYP2D6 e l'uso concomitante di farmaci inibitori (es antidepressivi, neurolettici, propranololo, ritonavir, alcuni antistaminici) o induttori (es fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) di questo iso-enzima può, rispettivamente, aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di flecainide (vedi sotto).

Un aumento dei livelli plasmatici può derivare anche da compromissione della funzionalità renale, a causa di una riduzione della clearance della flecainide (vedere paragrafo 4.4).

L'ipopotassiemia, ma anche l'iperpotassiemia o altri disturbi elettrolitici, devono essere corretti prima di somministrare flecainide. L'ipopotassiemia può derivare dall'uso concomitante di *diuretici, corticosteroidi o lassativi*.

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

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

Antidepressivi: *paroxetina, fluoxetina* e altri antidepressivi aumentano la concentrazione plasmatica di flecainide; aumento del rischio delle 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 della flecainide.

Antipsicotici: *clozapina* – aumento del rischio delle aritmie.

Antimalarici: *chinina e alofantrina* aumentano le concentrazioni plasmatiche di flecainide.

Antifungini: la *terbinafina* può aumentare le concentrazioni plasmatiche di flecainide che derivano dalla sua inibizione dell'attività del CYP2D6.

Diuretici: effetto di classe dovuto a ipopotassiemia che può dar luogo a cardi tossicità.

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

Farmaci per la disassuefazione da fumo: la co-somministrazione di *bupropione* (metabolizzato dal CYP2D6) con flecainide deve essere affrontata con cautela e deve essere iniziata alla dose minima dell'intervallo posologico del medicinale usato in concomitanza. Se il *bupropione* è aggiunto al regime di trattamento di un paziente già trattato con flecainide, si deve considerare la necessità di diminuire la dose del medicinale originario.

Glicosidi cardiaci: la flecainide può causare un aumento di circa il 15% del livello plasmatico di *digossina*, evento di improbabile rilevanza clinica per i pazienti con livelli plasmatici all'interno dell'intervallo terapeutico.

Nei pazienti digitalizzati si raccomanda di misurare i livelli plasmatici della *digossina* non meno di 6 ore dopo ogni dose di *digossina*, prima o dopo la somministrazione di flecainide.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non c'è alcuna evidenza sulla sicurezza del farmaco in gravidanza. In conigli di razza White New Zealand, alte dosi di flecainide hanno causato alcune anomalie fetali, ma questi effetti non sono stati osservati nei conigli Dutch Belted o nei ratti (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi risultati per gli essere umani non è stata stabilita.

I dati hanno mostrato che, nelle pazienti che assumono flecainide durante la gravidanza, la flecainide attraversa la placenta raggiungendo il feto. La flecainide deve essere usata in gravidanza solo se i benefici superano i rischi. Se la flecainide è usata durante la gravidanza, i livelli plasmatici di flecainide nella madre devono essere monitorati durante la gravidanza.

Allattamento

La flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche rilevate in un lattante sono 5-10 volte più basse delle concentrazioni terapeutiche del farmaco (vedere paragrafo 5.2). Sebbene il rischio di effetti indesiderati per il lattante sia molto basso, durante l'allattamento la flecainide deve essere usata solo se i benefici superano i rischi.

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

Flecainide acetato influisce moderatamente sulla capacità di guidare e usare macchinari. La capacità di guidare, utilizzare e lavorare con macchinari in sicurezza può essere influenzata da reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi, se presenti.

4.8 Effetti indesiderati

- Come altri antiaritmici, la flecainide può indurre aritmia.
- L'aritmia preesistente può peggiorare o può insorgere una nuova aritmia. Il rischio di effetti pro-aritmici è più probabile nei pazienti con cardiopatia strutturale e/o significativa compromissione ventricolare sinistra.
- Gli effetti indesiderati cardiovascolari che si verificano più comunemente sono: blocco atrio-ventricolare di secondo e terzo grado, bradicardia, insufficienza cardiaca, dolore

toracico, infarto del miocardio, ipotensione, arresto sinusale, tachicardia (AT e VT) e palpitazioni.

- Gli effetti indesiderati più comuni sono vertigini e disturbi visivi che si manifestano in circa il 15% dei pazienti in trattamento. Questi effetti indesiderati sono normalmente transitori e scompaiono continuando il trattamento o diminuendo il dosaggio. Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sull'esperienza derivante da studi clinici e sulle segnalazioni dopo la commercializzazione del prodotto.
- Gli effetti indesiderati elencati qui sotto sono suddivisi per classe organo-sistemica e frequenza. Le frequenze sono definite come:
 - Molto comune ($\geq 1/10$)
 - Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 - Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 - Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 - Molto raro ($< 1/10.000$)
 - Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Non comune: diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione del numero dei globuli bianchi e delle piastrine.

Disturbi del sistema immunitario

- Molto raro: aumento degli anticorpi antinucleari con e senza infiammazione sistemica

Disturbi psichiatrici

- Raro: allucinazioni, depressione, stato confusionale, ansia, amnesia, insonnia

Patologie del sistema nervoso

- Molto comune: vertigini, stordimento e sensazione di testa vuota che solitamente sono transitori
- Raro: parestesia, atassia, ipoestesia, iperidrosi, sincope, tremore, vampate di calore, sonnolenza, cefalea, neuropatia periferica, convulsioni, discinesia

Patologie dell'occhio

- Molto comune: alterazione della vista, come diplopia e visione offuscata
- Molto raro: depositi corneali

Patologie dell'orecchio e del labirinto

- Raro: tinnito, vertigini

Patologie cardiache

- Comune: pro-aritmia (più probabile in 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 dose correlati (vedere paragrafo 4.4). Soglia di stimolazione modificata (vedere paragrafo 4.4). Blocco atrio-ventricolare di secondo e terzo grado, arresto cardiaco, bradicardia, insufficienza cardiaca/insufficienza cardiaca congestizia, dolore toracico, ipotensione, infarto del miocardio, 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
- Raro: 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

- Raro: aumento degli enzimi epatici con e senza ittero
- Non nota: disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: dermatite allergica, inclusa eruzione cutanea, alopecia
- Raro: grave orticaria
- Molto raro: reazioni di fotosensibilità

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Comune: astenia, affaticamento, piressia, edema, fastidio

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con flecainide è un'emergenza medica potenzialmente pericolosa per la vita. L'aumento di sensibilità al farmaco e i livelli plasmatici superiori a quelli terapeutici possono derivare anche dall'interazione farmacologica (vedere paragrafo 4.5). Non è conosciuto alcun antidoto specifico.

Non è noto alcun modo per rimuovere rapidamente la flecainide dall'organismo. Né la dialisi, né l'emoperfusione sono efficaci.

Il trattamento deve essere di supporto e può includere la rimozione del farmaco non assorbito dal tratto gastrointestinale. Ulteriori misure possono includere agenti inotropi o stimolanti cardiaci come la dopamina, la dobutamina o l'isoproterenolo così come la ventilazione meccanica e l'assistenza circolatoria (per es. dilatazione con palloncino).

In caso di blocco di conduzione, si deve considerare l'inserimento temporaneo di un pacemaker transvenoso. Assumendo un'emivita plasmatica di circa 20 ore, può essere necessario proseguire questi trattamenti di supporto per lunghi periodi di tempo. La diuresi forzata con acidificazione delle urine teoricamente favorisce l'escrezione urinaria del farmaco.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaritmici, Classe IC, Flecainide

Codice ATC: C01 BC 04

La flecainide acetato è un agente antiaritmico di Classe IC usato per il trattamento delle gravi aritmie ventricolari sintomatiche potenzialmente fatali e per le aritmie sopraventricolari.

Dal punto di vista elettrofisiologico, la flecainide è un agente antiaritmico di tipo anestetico locale (classe IC). E' un anestetico locale di tipo amidico, essendo strutturalmente correlato alla procainamide e all'encainide in quanto anche questi agenti sono derivati della benzammide.

La caratterizzazione della flecainide come agente di Classe IC si basa su tre fattori: marcata depressione del canale rapido del sodio nel cuore; cinetica lenta di inizio e fine dell'inibizione del canale del sodio (che riflette un lento attaccamento e una lenta dissociazione dai canali di sodio); e l'effetto differenziale del farmaco sulla durata del potenziale d'azione nel muscolo ventricolare rispetto alle fibre di Purkinje, senza alcun effetto sul primo e una marcata riduzione dell'effetto sulle ultime. Questa serie di proprietà causa una marcata depressione della velocità di conduzione nelle fibre dipendenti dalle fibre del canale rapido per la depolarizzazione, ma con un lieve aumento del periodo refrattario effettivo testato sui tessuti cardiaci isolati. Queste proprietà elettrofisiologiche della flecainide acetato possono portare a un prolungamento dell'intervallo PR e della durata di QRS nell'ECG. A concentrazioni molto elevate, la flecainide esercita un debole effetto depressivo sui canali lenti nel miocardio. Questo si accompagna a un effetto inotropo negativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La flecainide è quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale e non viene sottoposta ad un ampio metabolismo di primo-passaggio. È stato riportato che la biodisponibilità delle compresse di flecainide acetato è del 90% circa.

L'intervallo terapeutico di concentrazione plasmatica generalmente accettato è tra 200 e 1000 ng per ml. Quando somministrata per via endovenosa, il tempo medio di raggiungimento del picco della concentrazione sierica è stato di 0,67 ore e la biodisponibilità media del 98%, rispetto a 1 ora e 78% dopo somministrazione di una soluzione orale e 4 ore e 81% dopo assunzione di una compressa.

Distribuzione

La flecainide è legata alle proteine plasmatiche per il 40% circa. La flecainide attraversa la placenta ed è escreta nel latte materno.

Biotrasformazione

La flecainide è ampiamente metabolizzata (soggetta a polimorfismi genetici), i 2 metaboliti principali sono la flecainide m-O-dealchilata e il lattame della flecainide m-O-dealchilata, entrambi con possibile attività. Il suo metabolismo sembra coinvolgere l'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 che mostra polimorfismo genetico.

Eliminazione

La flecainide è escreta principalmente nelle urine, circa il 30% come farmaco immodificato e il resto come metaboliti. Il 5% circa è escreto nelle feci. L'escrezione della flecainide è diminuita in caso di insufficienza renale, patologie epatiche, insufficienza cardiaca e nelle urine alcaline.

L'emodialisi rimuove solo l'1% circa della flecainide immodificata.

L'emivita di eliminazione della flecainide è di circa 20 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli unici dati preclinici rilevanti per il medico che prescrive il farmaco, oltre a quelli già inclusi in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono i seguenti effetti individuati sulla riproduzione. In un ceppo di conigli la flecainide ha causato teratogenicità ed embriotossicità. I dati disponibili non sono stati sufficienti per stabilire un margine di sicurezza per questo effetto. Tuttavia, questi effetti non sono stati riscontrati in altri ceppi di conigli, ratti e topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Per tutte le capsule:
povidone (K25)
cellulosa microcristallina (PH 101)
crospovidone (Tipo A)
silice colloidale anidra
magnesio stearato
copolimero acido metacrilico-metilmetacrilato (1:2)
macrogol 400
talco

Solo per le capsule da 50 mg:

gelatina
titanio diossido

Solo per le capsule 100 mg:

gelatina
titanio diossido
ferro ossido nero.

Solo per le capsule 150 mg:

gelatina,
titanio diossido
ferro ossido nero.

Solo per le capsule 200 mg:

gelatina,
titanio diossido
ferro ossido nero
ferro ossido rosso.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio con 28, 30, 60 e 100 capsule per astuccio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042854012 - "50 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854024 - "50 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854099 - "50 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854101 - "50 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854036 - "100 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854048 - "100 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854113 - "100 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854125 - "100 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854051 - "150 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854063 - "150 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854137 - "150 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854149 - "150 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854075 - "200 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854087 - "200 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854152 - "200 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 042854164 - "200 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO