

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLECAINIDE DOC Generici 100 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di flecainide acetato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche o biancastre, rotonde, [diametro 8,5 mm], biconvesse, con inciso "1" e "2" separati da una linea di frattura su un lato e "CC" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- FLECAINIDE DOC Generici è indicata, 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.
- FLECAINIDE DOC Generici è anche indicata 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 FLECAINIDE DOC Generici 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 FLECAINIDE DOC Generici, 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 stata raggiunta. 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 richiedono 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 di 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 di. 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 FLECAINIDE DOC Generici 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.

FLECAINIDE DOC Generici deve essere impiegato con precauzione nei pazienti con precedenti di insufficienza cardiaca congestizia o disfunzione miocardica (vedi paragrafo 4.4 ).

#### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina  $\leq 35$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la dose iniziale massima dovrebbe essere di 100 mg/die (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 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 a FLECAINIDE DOC Generici 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 a FLECAINIDE DOC Generici, lasciare trascorrere due-quattro emivite plasmatiche del farmaco che viene interrotto prima di iniziare FLECAINIDE DOC Generici 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 FLECAINIDE DOC Generici aveva livelli plasmatici di farmaco compresi tra 0.2 e 1.0 mcg/ml.

La probabilità che si verifichino effetti indesiderati, specialmente cardiaci, può aumentare con concentrazioni plasmatiche più elevate, specialmente quando queste eccedano 1.0 mcg/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.

### Modo di somministrazione

Per uso orale. Per evitare che il cibo influisca sull'assorbimento del farmaco, la flecainide deve essere assunta a stomaco vuoto o un'ora prima dell'assunzione di cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Scompenso cardiaco e pazienti con una 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 sia 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 di emergenza, la flecainide non deve essere somministrata a 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 flecainide è controindicato, tranne che nel trattamento delle aritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita dei pazienti.
- Si tenga presente, infine, che in considerazione dell'effetto proaritmico della flecainide, Flecainide non va somministrata 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 di impiego**

#### *Fibrillazione atriale cronica*

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

#### *Effetti proaritmici*

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

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

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

Flecainide, come altri antiaritmici, può causare effetti pro-aritmici, cioè può causare la comparsa di un tipo più grave di aritmia, aumentare la frequenza di un'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'iezione, 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 (vedi paragrafo 4.2).

#### Insufficienza cardiaca

Flecainide dovrebbe essere evitato nei pazienti con malattia cardiaca strutturale o anormale funzione ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.8). Flecainide 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'iezione (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 flecainide 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 famotidina. Se possibile, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici di flecainide, che dovrebbero essere mantenuti al di sotto di 0,7-1,0 mcg/ml.

Flecainide 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

Flecainide 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: 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 emiblocco sinistro, la terapia con flecainide 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 flecainide 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

Flecainide deve essere usata 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 Flecainide.

Se durante il trattamento con Flecainide 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, flecainide non deve essere usata in tali pazienti, a meno che i potenziali benefici superino i rischi. Eventuali incrementi del dosaggio andranno effettuati con molta cautela, tenendo presente che, in tali pazienti, il raggiungimento del plateau richiede più di 4 giorni. È raccomandato un monitoraggio dei livelli plasmatici.

#### Compromissione renale

Flecainide deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $\leq 35$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e il monitoraggio terapeutico è raccomandato.

#### Anziani

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

#### Popolazione pediatrica

Flecainide non è raccomandata 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 Flecainide (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.

Flecainide deve quindi essere usata 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 Flecaïnide, 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 di interazione

Antiaritmici di classe I: la flecainide non deve essere somministrata 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 flecainide.

Antiaritmici di classe III: se la flecainide viene somministrata in presenza di amiodarone, la dose normale di flecainide deve essere ridotta del 50% e il paziente deve essere attentamente monitorato

per gli effetti avversi. In queste circostanze è fortemente raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Antiarritmici di classe IV: l'uso di flecainide 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 un aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedere paragrafo 4.9). Flecainide è metabolizzata 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 flecainide (vedere sotto).

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

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

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

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

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

Antiepilettici: dati limitati in 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 di aritmie.

Antimalarici: *chinina* aumenta le concentrazioni plasmatiche di flecainide.

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

Antistaminici anti-H<sub>2</sub> (per il trattamento delle ulcere gastriche): l'H<sub>2</sub> antagonista *cimetidina* inibisce il metabolismo della flecainide. In soggetti sani trattati con *cimetidina* (1 g al giorno) per 1 settimana, l'AUC della flecainide è aumentata di circa il 30% e l'emivita è aumentata di circa il 10%.

Farmaci per la disassuefazione al fumo e: la co-somministrazione di *bupropione* (metabolizzato dal citocromo CYP2D6) con flecainide 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 flecainide, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire il dosaggio del farmaco originale.

Glicosidi cardiaci: la flecainide può causare un aumento di circa il 15% dei livelli di concentrazione plasmatica di *digossina*, 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 sei 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 vi sono dati adeguati sulla sicurezza del farmaco nelle donne 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 l'uomo 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

Flecainide è escreta nel latte materno. Le concentrazioni plasmatiche ottenute in un lattante sono 5-10 volte inferiori alle concentrazioni terapeutiche del farmaco (vedere paragrafo 5.2). Assumendo un livello plasmatico materno al picco dell'intervallo terapeutico (1 mcg/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 indesiderati per il lattante sia molto lieve, la 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**

La flecainide acetato altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La capacità di guidare e di utilizzare macchinari può essere influenzata dall'insorgenza di reazioni avverse come capogiri e disturbi visivi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per 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: conta eritrocitaria diminuita, conta dei leucociti diminuita, conta piastrinica diminuita

##### Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro: incremento degli anticorpi antinucleo con e senza infiammazione sistemica

#### Disturbi psichiatrici:

Non comune: Impotenza, diminuzione della libido, spersonalizzazione, euforia, aumentata attività onirica, apatia, stupore

Raro: allucinazioni, depressione, stato di confusione, ansia, amnesia, insonnia

#### Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: capogiri, di solito transitori

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

#### Patologie dell'occhio:

Molto comune: compromissione della vista, come diplopia e visione offuscata

Non Comune: Irritazione oculare, fotofobia, nistagmo

Molto raro: depositi corneali

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: 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). Soglia di stimolazione alterata (vedere paragrafo 4.4).

Blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, arresto cardiaco, bradicardia, insufficienza cardiaca/insufficienza cardiaca congestizia, 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: broncospasma

Raro: 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:

Raro: 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

Raro: orticaria grave

Molto raro: 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, piressia, edema

Non comune: Labbra, lingua e bocca gonfie

Quantunque non sia stato stabilito alcun rapporto di causa ed effetto, è consigliabile sospendere la somministrazione di FLECAINIDE DOC Generici 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

**4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio con flecainide è un'emergenza medica potenzialmente fatale. L'aumento di sensibilità al farmaco e concentrazioni plasmatiche superiori ai livelli terapeutici possono derivare anche da interazioni farmacologiche (vedere 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 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 considerato l'inserimento temporaneo di un pacemaker transvenoso in caso di blocco della conduzione.

Assumendo un'emivita plasmatica di circa 20 h, può essere necessario proseguire questi trattamenti di supporto per un periodo di tempo prolungato. La diuresi forzata con l'acidificazione delle urine teoricamente favorisce l'escrezione del farmaco. 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, classe IC, flecainide, codice ATC: C01BC04.

Meccanismo d'azione

I risultati delle molteplici indagini qualificano la flecainide acetato come un potente farmaco antiaritmico della Classe 1C di VaughanWilliams (anestetico locale).

Esso deprime significativamente, in misura correlata alla dose, la conduzione entro il tessuto miocardico rallentando la depolarizzazione della cellula cardiaca (fase O); 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 è legata alle proteine plasmatiche per circa il 40%, indipendentemente dai livelli plasmatici quando essi siano compresi tra 0,015 - 3,4 mcg/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 mcg/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  $\text{pH} \geq 8$ , 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 I-II 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**

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica

Amido pregelatinizzato

Olio vegetale idrogenato

Magnesio stearato (E572)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **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**

FLECAINIDE DOC Generici compresse è disponibile in blister trasparente in PVC/PVdC/Al da 20 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40  
20121 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
043544016 - 100 mg compresse - 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Aprile 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco