ANSM - Mis à jour le : 20/07/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLECAINIDE SANDOZ 100 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de flécaïnide..... 100,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaire documentés, symptomatiques et invalidants, en l'absence confirmée d'altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou de coronaropathie avérée. Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG,

- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche,

- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte

En cas de tachycardies supraventriculaires documentées :

La posologie initiale usuelle est de 50 mg deux fois par jour (100 mg par 24 heures).

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie moyenne est de 200 mg par jour.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

En cas de tachycardies ventriculaires documentées :

La posologie usuelle est de 200 mg par jour.

Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4 à 5 jours.

La posologie maximale est de 300 mg par jour.

Chez les patients fragilisés :

- sujet âgé,
- antécédents ou symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 20 mL/min/m²),

La dose initiale ne doit pas dépasser 100 mg par 24 heures : elle varie de 50 à 100 mg/24 heures en fonction de l'état du patient. La posologie peut être augmentée ou diminuée par paliers de 50 mg par jour en tenant compte qu'un délai de 4 à 5 jours minimum est nécessaire au rétablissement d'un nouvel état d'équilibre du taux plasmatique après chaque modification. Une surveillance clinique et électrocardiographique est nécessaire.

FLECAINIDE SANDOZ n’est pas recommandé chez l’enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital,
- insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique,
- bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et du 3ème degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage,
- choc cardiogénique,
- syndrome de Brugada connu.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'acétate de flécaïnide a été testé dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle (essai CAST) dans les troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans. L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous flécaïnide a été supérieure à celle observée dans le groupe sous contrôle placebo.

Comme pour les autres anti-arythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de l'acétate de flécaïnide en termes de survie ou de mort subite.

Le traitement par flécaïnide doit être initié par un médecin ayant la compétence de la prise en charge des patients atteints de cardiopathies.

Toute instauration ou changement dans la prescription nécessite en effet une surveillance clinique et électrocardiographique permettant d'évaluer l'effet du traitement.

En raison des risques liés aux anti-arythmiques de classe I, particulièrement au risque arythmogène, le strict respect des conditions d'utilisation de flécaïnide est nécessaire, notamment, les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en gardes et les précautions d'emploi.

Lors du changement d'un médicament contenant du flécaïnide à un autre, il est recommandé pour les patients à risque d'effectuer une surveillance étroite.

Précautions particulières d'emploi

Effets pro-arythmiques

L'acétate de flécaïnide, comme d'autres agents anti-arythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie précédemment diagnostiquée ou aggraver la sévérité des symptômes (voir rubrique 4.8). Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament.

L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Antécédents d'insuffisance cardiaque

En raison de son action inotrope négative, l'acétate de flécaïnide sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque.

Modifications électrocardiographiques

- L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction pré-existantes,

- La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage de l'acétate de flécaïnide,

- Un élargissement du complexe QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de l'acétate de flécaïnide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Le flécaïnide prolonge l'intervalle QT et élargit le complexe QRS de 12 à 20 %. Il n'y a pas d'effet notable sur l'intervalle JT.

Un syndrome de Brugada peut être révélé suite au traitement par flécaïnide. Si des modifications de l'ECG évoquant un syndrome de Brugada apparaissent pendant le traitement par le flécaïnide, il faudra considérer un arrêt éventuel du traitement.

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des anti-arythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.

Utilisation dans l'indication flutter auriculaire

Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.

Insuffisance rénale, sujet âgé

En cas d'insuffisance rénale et/ou chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination de l'acétate de flécaïnide peut être ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables. L'existence de ce risque justifie une adaptation de posologie dans l'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2) et un contrôle du traitement est recommandé.

Enfants de moins de 12 ans

Le flécaïnide n’est pas recommandé chez l’enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.

Manifestations pulmonaires

Très rarement des pneumopathies interstitielles peuvent survenir lors d’un traitement chronique par le flécaïnide dont le mécanisme est vraisemblablement immuno-allergique. Devant des symptômes évocateurs de pneumopathie interstitielle (apparition d’une dyspnée ou d’une toux sèche isolée ou associée à une altération de l’état général), le diagnostic devra être recherché par un contrôle radiologique. Si le diagnostic est confirmé, l’arrêt du traitement devra être envisagé et l’intérêt d’une corticothérapie brève pris en considération (voir rubrique 4.8).

Les produits laitiers (lait, les préparations pour nourrissons et peut-être les yaourts) peuvent réduire l'absorption du flécaïnide chez les enfants et les nourrissons. Le flécaïnide n'est pas approuvé pour une utilisation chez les enfants de moins de 12 ans, cependant, la toxicité du flécaïnide a été rapportée pendant le traitement par flécaïnide chez des enfants ayant réduit leur consommation de lait, et chez les nourrissons étant passés d’une préparation lactée à une nourriture à base de dextrose.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

De nombreux anti-arythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'anti-arythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle ECG. L'association d'anti-arythmiques de même classe est déconseillée sauf cas exceptionnels en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

<u>Associations déconseillées</u>

Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, mexilétine, lidocaïne, propafénone, cibenzoline)

L'acétate de flécaïnide ne doit pas être associé avec les autres anti-arythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données animales sont contradictoires et ne permettent pas de conclure sur le potentiel embryotoxique et tératogène (voir section 5.3). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'acétate de flécaïnide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de l'acétate de flécaïnide est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

Le flécaïnide est excrété dans le lait maternel. Les concentrations plasmatiques obtenues chez un nourrisson allaité sont 5 à 10 fois inférieures aux concentrations thérapeutiques. Bien que le risque d'effets indésirables soit très faible, le flécaïnide ne devra être utilisé pendant l'allaitement que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques encourus par l'enfant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, l'acétate de flécaïnide peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme.

Il est également susceptible d'entraîner des effets indésirables à types de vertiges, de tremblements et de troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent donc être informés de ces risques.

De plus, il est rappelé que les troubles du rythme pouvant entraîner une défaillance du système cardio-vasculaire imposent de prendre un avis spécialisé sur l'aptitude à conduire des véhicules.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence (nombre de patients attendus pour cette réaction) selon les catégories suivantes :

- Très fréquent (? 1/10)
- Fréquent (? 1/100, 1/10)
- Peu fréquent (? 1/1.000, 1/100)
- Rare (? 1/10.000, 1/1.000)
- Très rare (1/10.000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de globules blancs et diminution du nombre de plaquettes.

Affections du système immunitaire :

Très rare : augmentation des anticorps antinucléaires avec ou sans inflammation systémique.

Affections psychiatriques :

Rare : hallucination, dépression, confusion, anxiété, amnésie, insomnie.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : étourdissements, généralement transitoires.

Rare : fourmillements, troubles de la coordination, diminution de la sensibilité, hyperhidrose, syncope, tremblements, bouffées vasomotrices, somnolence, céphalée, neuropathie périphérique, convulsion, dyskinésie.

Affections oculaires :

Très fréquent : troubles visuels, comme diplopie et vision trouble.

Très rare : dépôts cornéens.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : bourdonnements, vertiges.

Affections cardiaques :

Fréquent : effets pro-arythmiques (principalement chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurelles).

Fréquence indéterminée : une augmentation dose-réponse des intervalles PR et QRS peut être observée (voir rubrique 4.4), modifications électrographiques (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : les patients présentant un flutter auriculaire peuvent développer un flutter 1/1 avec augmentation du rythme cardiaque.

Fréquence indéterminée : bloc auriculo-ventriculaire du second degré et du troisième degré, arrêt cardiaque, bradycardie, insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive, douleurs thoraciques, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, arrêt sinusal, et tachycardie (auriculaire et ventriculaire) ou fibrillation ventriculaire. Révélation d'un syndrome de Brugada pré-existant.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : dyspnée.

Rare : pneumopathie.

Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, diminution de l'appétit, diarrhées, dyspepsie, flatulence.

Affections hépatobiliaires :

Rare : augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans jaunisse.

Fréquence indéterminée : anomalies fonctionnelles hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : dermatite allergique, dont éruption cutanée, alopécie.

Rare : urticaire sévère.

Très rare : réaction de photosensibilité.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquence indéterminée : arthralgie et myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie, fatigue, fièvre, œdème.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage avec flécaïnide est un cas d'urgence médicale potentiellement mortel et impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Une plus forte sensibilité au médicament et des concentrations plasmatiques supérieures aux concentrations thérapeutiques peuvent aussi résulter d'une interaction médicamenteuse (voir rubrique 4.5). Il n'existe pas d'antidote. Il n'existe pas de méthode d'élimination rapide connue du flécaïnide ; la dialyse ou une hémoperfusion ne sont pas efficaces.

Le traitement est essentiellement symptomatique et peut consister à éliminer la fraction de médicament non-absorbée du tractus gastro-intestinal. L'administration par voie intraveineuse d'une solution de bicarbonate de sodium à 8,4 % diminue l'activité du flécaïnide. D'autres mesures peuvent être l'introduction d'agents inotropes ou de stimulants cardiaques comme la dopamine, dobutamine ou isoprotérénol ou bien une ventilation mécanique et une assistance circulatoire (par exemple par un ballon de contre-pulsion aortique). La pose d'une sonde d'entrainement cardiaque temporaire peut être envisagée en cas de trouble de la conduction. Au regard de la demi-vie plasmatique d'environ 20 h, ces traitements doivent être maintenus pendant une période prolongée. Une diurèse forcée avec acidification des urines favorise théoriquement l'élimination du médicament.

La circulation extracorporelle peut être considérée au cas par cas.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-ARYTHMIQUE, CLASSE IC, code ATC : C01BC04.

Mécanisme d'action

Les propriétés anti-arythmiques de l'acétate de flécaïnide sont similaires à celles des anti-arythmiques de classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous-classe IC.

L'acétate de flécaïnide possède un effet inotrope négatif.

Chez l'homme, l'acétate de flécaïnide :

- allonge les temps de conduction intra-auriculaire, nodal et intra-ventriculaire,
- augmente légèrement les périodes réfractaires effectives auriculaires et ventriculaires,
- augmente la période réfractaire effective du nœud auriculo-ventriculaire,
- augmente la période réfractaire des voies accessoires antérogrades et rétrogrades,
- n'entraîne pas de modifications significatives de la fréquence cardiaque sauf chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, la résorption de l'acétate de flécaïnide est supérieure à 90 % de la dose administrée.

Le taux sanguin maximal est atteint en 2,4 heures.

Pour une dose de 200 mg par voie orale, le pic plasmatique moyen est de 341 ng/mL. L'acétate de flécaïnide diffuse largement et rapidement dans les tissus. Le volume apparent de distribution est en moyenne de 8,3 L/kg.

Chez l'homme sain, la demi-vie de l'acétate de flécaïnide par voie orale est de l'ordre de 14 heures, ce qui implique une durée d'action prolongée et la possibilité de recourir à seulement 2 prises orales par 24 heures.

Après administration par voie orale, il a été constaté une bonne proportionnalité entre les pics sanguins et les doses.

Le taux de liaison protéique est bas (environ 40 %).

L'élimination de l'acétate de flécaïnide est essentiellement urinaire : le quart de la dose administrée est éliminé au bout de 24 heures sous forme inchangée.

L'hémodialyse ne paraît pas être un moyen efficace pour épurer l'acétate de flécaïnide.

L'administration prolongée n'a pas mis en évidence de phénomène d'induction enzymatique ni d'accumulation.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études *in vitro* et *in vivo* n’ont pas montré d’effet génotoxique ou cancérigène.

Aucun effet sur la fertilité n’a été observé chez l’animal.

Chez des lapines gravides blanches de Nouvelle-Zélande l’administration orale de flécaïnide à fortes doses a entraîné des effets embryotoxiques et tératogènes. Cependant aucun effet embryotoxique et tératogène n’a été observé après administration orale chez des lapines gravides Dutch-Belted. Aucun effet n’a non plus été observé chez les souris (voie orale et intraveineuse) et les rats (voie orale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

L'acétate de flécaïnide précipite dans les solutions salines mais est compatible avec les solutions glucosées usuelles.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 ou 180 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168 ou 180 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 382 483 6 4 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 484 2 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 485 9 3 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 486 5 4 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 487 1 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 488 8 3 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 667 7 9 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 668 3 0 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 670 8 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 671 4 1 : 112 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 672 0 2 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 673 7 0 : 168 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 571 674 3 1 : 180 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 382 491 9 4 : 20 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).

- 34009 382 492 5 5 : 28 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 382 493 1 6 : 30 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 382 494 8 4 : 50 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 382 495 4 5 : 56 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 382 496 0 6 : 60 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 676 6 0 : 84 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 677 2 1 : 90 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 678 9 9 : 100 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 679 5 0 : 112 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 680 3 2 : 120 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 682 6 1 : 168 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).
- 34009 571 683 2 2 : 180 comprimés en pilulier (Polypropylène) avec bouchon (Polyéthylène).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.