

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

flécainide

FLECAÏNE 100 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 326 362 2 8)

FLECAÏNE L.P. 50 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 358 052 9 4)

FLECAÏNE L.P. 100 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 358 056 4 5)

FLECAÏNE L.P. 150 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 358 054 1 6)

FLECAÏNE L.P. 200 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 358 058 7 4)

Laboratoire MEDA PHARMA

Code ATC	C01BC04 (antiarythmique de classe IC)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement et prévention des récidives des troubles du rythme ventriculaires 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.</p> <p>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.</p> <p>Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.»</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; FLECAÏNE 100 mg, comprimé sécable : 21/03/1983 FLECAÏNE L.P. 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg, gélule à libération prolongée : 18/12/2001 Rectificatif du 9 novembre 2015 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C01 Médicaments en cardiologie C01B Antiarythmiques, classe I et III C01BC Antiarythmiques, classe IC C01BC04 Flécaïnide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités FLECAÏNE réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 janvier 2013, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) de FLECAÏNE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement et prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaires 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 récurrences 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.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 revues de la littérature concernant la flécaïnide et d'autres antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire (FA):

- La première revue¹ est une mise à jour de la revue Cochrane évaluant les antiarythmiques dans le maintien du rythme sinusal après cardioversion dans la FA. Des antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) de classe IC (flécaïnide, propafénone) et de classe III (amiodarone, dofetilide, dronedarone, sotalol) ont montré une réduction des récurrences de fibrillation auriculaire (OR : 0,19 à 0,70 et pour la flécaïnide OR : 0,38, $p < 0,001$).
- La deuxième revue² a évalué les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance du flécaïnide dans la cardioconversion de FA d'apparition récente, et dans le maintien du rythme sinusal dans la FA paroxystique, chez les patients sans cardiopathie ni de troubles de la fonction ventriculaire gauche. Dans ces indications, selon les auteurs, l'efficacité de la flécaïnide est supérieure au placebo et aussi efficace que les antiarythmiques de classe III et le propafénone.
- La troisième revue³ a comparé les temps pour obtenir la conversion pharmacologique d'une FA d'apparition récente avec 5 antiarythmiques: amiodarone, ibutilide, flécaïnide, propafénone et vernakalant. Ces données ne permettant pas d'apprécier une quantité d'effet clinique, elles n'ont pas été retenues.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25 juin 2009 au 24 juin 2012). Durant cette période, l'exposition a été estimée à 1 425 449 patient-années. Il a été rapporté 330 cas (708 événements indésirables) dont 224 cas graves (68%), 106 cas non graves (32%) et 16 décès.

Durant cette période, il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Les événements suivants continuent à être surveillés:

- Troubles cardiaques en raison d'une interaction médicamenteuse, notamment interaction avec des médicaments susceptibles d'affecter les électrolytes plasmatiques
- Troubles musculo-squelettiques résultant d'une interaction médicamenteuse
- Bloc auriculo-ventriculaire irréversible
- Interaction avec la prégabaline
- EI graves en raison de la concentration plasmatique élevée du flécaïnide

¹ Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 28;3:CD005049

² Apostolakis S, Oeff M, Tebbe U, Fabritz L, Breithardt G, Kirchhof P. Flecainide acetate for the treatment of atrial and ventricular arrhythmias. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Feb;14(3):347-57.

³ Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl.* 2013 Feb;47(1):2-10.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 9 novembre 2015, et portaient notamment sur :

- Ajout d'une mention concernant le traitement non recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans (rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »)
- Modifications de la rubrique 4.3 « Contre-indications » :
 - o Ajout du choc cardiogénique et du syndrome de Brugada connu
 - o Suppression de la contre-indication de l'association de l'acétate de flécaïnide avec les bêtabloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
- Modifications de la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - o Ajout des effets électrocardiographiques du flécaïnide (prolongement de l'intervalle QT et élargissement du complexe QRS de 12 à 20 %. Pas d'effet notable sur l'intervalle JT)
 - o Ajout de la possibilité de la révélation d'un syndrome de Brugada par le flécaïnide, nécessitant un arrêt éventuel du traitement
 - o Ajout de la recommandation chez les insuffisants rénaux
 - o Ajout de la recommandation chez l'enfant de moins de 12 ans.
- Modifications de la rubrique 4.5 « Interactions » :
 - o Ajout que l'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (dysopyramide, quinidiniques et sotalol) est contre-indiquée ;
 - o Ajout de la possibilité d'interactions avec des inducteurs ou inhibiteurs du CYP2D6;
 - o Ajout de la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques du flécaïnide liée à une éventuelle altération de la fonction rénale ;
 - o Ajout que toute hypokaliémie, hyperkaliémie ou toute autre perturbation électrolytique doit être corrigée avant d'administrer le flécaïnide.
- Modifications de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » : présentation des effets indésirables par « classe organe » et par fréquence, notamment :
 - o Ajout de modifications électrocardiographiques et d'augmentation des intervalles PR et QRS ;
 - o Ajout du risque de développer un flutter 1/1, avec augmentation du rythme cardiaque ;
 - o Ajout de la révélation possible d'un syndrome de Brugada pré-existant ;

Le tableau présentant ces modifications figure en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile printemps 2016), les spécialités FLECAINE ont fait l'objet d'environ 1 211 000 prescriptions :

- 153 000 prescriptions de FLECAINE
- 1 058 000 prescriptions de FLECAINE LP (38% au dosage 100mg, 36% 150mg, 19% 200mg et 6% 50mg)

Les prescripteurs de FLECAINE sont essentiellement des médecins généralistes (80%) et des cardiologues (20%). Ces spécialités sont majoritairement prescrites dans les arythmies cardiaques (25% des prescriptions) et les fibrillations et flutters auriculaires (33%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les troubles du rythme ventriculaire, les tachycardies supraventriculaires et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 janvier 2013, la place de FLECAINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ HAS. Guide Affection Longue Durée : Troubles du rythme ventriculaire graves chroniques. Juillet 2009 actualisé en juin 2012.

⁵ HAS. Guide parcours de soins « Fibrillation atriale ». Février 2014.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 janvier 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Certaines tachycardies ventriculaires engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses (défibrillateur cardiaque, ablation par radiofréquence).
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLECAINE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe – Tableau comparatif mettant en évidence les modifications apportées au RCP de la spécialité FLECAINE 100 mg, comprimé sécable depuis la dernière évaluation par la Commission

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
4.2. Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de tachycardies ventriculaires documentées: La posologie usuelle est de 100 mg deux fois par jour (200 mg/24 h). Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4-5 jours. La posologie maximale est de 300 mg/24 h. • En cas de tachycardies supraventriculaires documentées: La posologie initiale usuelle est de 50 mg deux fois par jour (100 mg/24 heures). Les augmentations éventuelles de posologie ne seront envisagées qu'après un délai de 4-5 jours. La posologie maximale est de 300 mg/24 heures. <p>Dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujets âgés • 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), <p>la dose initiale ne doit pas dépasser 50 mg 2 fois par jour (100 mg par 24 heures). 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.</p>	<p>Réservé à l'adulte</p> <p><u>En cas de tachycardies supraventriculaires documentées:</u> 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.</p> <p><u>En cas de tachycardies ventriculaires documentées:</u> 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.</p> <p><u>Chez les patients fragilisés:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>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.</p> <p>FLECAINE n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
4.3. Contre-indications	<p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage, • en association avec les bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) (voir rubrique 4.5). <p>Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6), • en association avec les anti-arythmiques de classe I (voir rubrique 4.5). 	<p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage, • choc cardiogénique, • syndrome de Brugada connu. <p>Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6), • en association avec les anti-arythmiques de classe I (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p><u>Mises en garde</u></p> <p>L'acétate de flécaïnide a été testé dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) dans des 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.</p> <p>Comme pour les autres antiarythmiques 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.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p>	<p><u>Mises en garde</u></p> <p>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.</p> <p>Comme pour les autres antiarythmiques 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.</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi</u></p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
	<p><u>Effets pro-arythmiques</u> 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. 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.</p> <p><u>Antécédents d'insuffisance cardiaque</u> 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.</p> <p><u>Modifications électrocardiographiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes. • La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, 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 de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie. <p>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.</p> <p><u>Perturbations électrolytiques</u> L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie</p>	<p><u>Effets pro-arythmiques</u> 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.</p> <p><u>Antécédents d'insuffisance cardiaque</u> 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.</p> <p><u>Modifications électrocardiographiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes. • 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. <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Perturbations électrolytiques</u> L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
	<p>peuvent favoriser les effets proarythmiques des anti-arythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.</p> <p><u>Utilisation dans l'indication flutter auriculaire</u></p> <p>Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.</p> <p><u>Insuffisance rénale, sujet âgé</u></p> <p>En cas d'insuffisance rénale et 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 (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Manifestations pulmonaires</u></p> <p>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).</p>	<p>peuvent favoriser les effets proarythmiques des anti-arythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.</p> <p><u>Utilisation dans l'indication flutter auriculaire</u></p> <p>Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.</p> <p><u>Insuffisance rénale, sujet âgé</u></p> <p>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.</p> <p><u>Enfants de moins de 12 ans</u></p> <p>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.</p> <p><u>Manifestations pulmonaires</u></p> <p>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).</p> <p>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</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques 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'antiarythmiques 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 auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.</p> <p><i>Associations contre-indiquées</i> + Les bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).</p> <p><i>Associations déconseillées</i> + Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, mexilétine, lidocaïne, propafénone, cibenzoline)</p>	<p><i>préparation lactée à une nourriture à base de dextrose.</i></p> <p>De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques 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. <i>L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (dysopyramide, quinidines et sotalol) est contre-indiquée.</i> L'association d'antiarythmiques 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 auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.</p> <p><i>Des effets indésirables mortels ou pouvant engager le pronostic vital peuvent apparaître en raison d'interactions entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). Flécaïnide est métabolisé en grande partie par le CYP2D6, et l'utilisation simultanée de médicaments inducteurs (antidépresseurs, neuroleptiques, propranolol, ritonavir, certains antihistaminiques) ou inhibiteurs (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) de cette iso-enzyme peut respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de flécaïnide (voir ci-dessous).</i></p> <p><i>Une altération de la fonction rénale peut également entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques par diminution de l'élimination du flécaïnide.</i></p> <p><i>Une hypokaliémie, une hyperkaliémie ou toute autre perturbation électrolytique doit être corrigée avant d'administrer le flécaïnide. L'hypokaliémie peut résulter d'une utilisation concomitante de diurétiques, de corticoïdes ou de médicaments laxatifs.</i></p> <p><i>Associations déconseillées</i> + Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, disopyramide, mexilétine, lidocaïne, propafénone, cibenzoline)</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
	<p>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 cardiaques indésirables.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine, ambémonium et galantamine) Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), surveillance clinique régulière.</p> <p>+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou la conduction intra-ventriculaire (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.</p> <p>+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.</p> <p>+ Bupropion Risque d'augmentation des effets indésirables des antiarythmiques, par diminution de leur métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par le bupropion.</p>	<p>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 cardiaques indésirables.</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Abiratérone Risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par l'abiratérone.</p> <p>+ Anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine, ambémonium et galantamine) Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), surveillance clinique régulière.</p> <p>+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou la conduction intra-ventriculaire (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.</p> <p>+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.</p> <p>+ Bupropion Risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide par diminution de son métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par le bupropion.</p> <p>+ Cinacalcet Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par cinacalcet.</p> <p>+ Darifénacine</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
	<p>+ Terbinafine Risque d'augmentation des effets indésirables de la flécaïne, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la flécaïne pendant le traitement par terbinafine.</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par darifénacine. + Duloxétine Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt. + Terbinafine Risque d'augmentation des effets indésirables de la flécaïne, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la flécaïne pendant le traitement par terbinafine.</p>
4.6. Grossesse et allaitement	<p>Grossesse Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.</p> <p>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.</p> <p>Allaitement En raison du passage dans le lait maternel et du profil d'effets secondaires, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement par l'acétate de flécaïnide.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
4.8. Effets indésirables	<p>Cardiaques (voir rubrique 4.4) Des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique peuvent survenir</p>	<p>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 :</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
	<p>chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche.</p> <p>Aggravation d'un trouble de la conduction cardiaque.</p> <p>La survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement.</p> <p>Ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de la conduction préexistants.</p> <p>Comme tous les autres antiarythmiques de classe I, Flécaïne peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme.</p> <p>Neurologiques</p> <p>Des effets neurosensoriels sont observés à doses élevées, pour des taux sériques généralement supérieurs aux taux efficaces. Ils disparaissent à la diminution de la posologie: vertiges, vision trouble, tremblements, sensation d'instabilité.</p> <p>Céphalées, asthénie.</p> <p>Gastro-intestinaux</p> <p>Nausées, troubles digestifs.</p> <p>Manifestations pulmonaires (voir rubrique 4.4)</p> <p>Très rarement des cas de fibroses pulmonaires et de pneumopathies interstitielles ont été observés lors de traitements chroniques par le flécaïnide.</p> <p>En cas de diagnostic avéré, l'arrêt du traitement devra être envisagé et l'intérêt d'une corticothérapie brève pris en considération</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Très fréquent ($\geq 1/10$) • Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) • Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) • Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) • Très rare ($< 1/10000$) • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <p>Affections hématologiques et du système lymphatique</p> <p>Peu fréquent : diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de globules blancs et diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>Affections du système immunitaire :</p> <p>Très rare : augmentation des anticorps antinucléaires avec ou sans inflammation systémique.</p> <p>Affections psychiatriques :</p> <p>Rare: hallucination, dépression, confusion, anxiété, amnésie, insomnie.</p> <p>Affections du système nerveux :</p> <p>Très fréquent : étourdissements, généralement transitoires.</p> <p>Rare : fourmillements, troubles de la coordination, diminution de la sensibilité, hyperhidrose, syncope, tremblements, bouffées vasomotrices, somnolence, céphalée, neuropathie périphérique, convulsion, dyskinésie.</p> <p>Affections oculaires :</p> <p>Très fréquent : troubles visuels, comme diplopie et vision trouble.</p> <p>Très rare : dépôts cornéens.</p> <p>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</p> <p>Rare : bourdonnements, vertiges.</p> <p>Affections cardiaques :</p> <p>Fréquent : effets pro-arythmiques (principalement chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurales).</p> <p>Fréquence indéterminée : une augmentation dose-réponse des intervalles PR et QRS peut être observée (voir rubrique 4.4), modifications électrographiques (voir rubrique 4.4).</p> <p>Peu fréquent : les patients présentant un flutter auriculaire peuvent développer un flutter 1/1 avec augmentation du rythme</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
		<p>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.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> Fréquent : dyspnée. Rare : pneumopathie. Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u> Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, diminution de l'appétit, diarrhées, dyspepsie, flatulence.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u> Rare : augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans jaunisse. Fréquence indéterminée : anomalies fonctionnelles hépatiques.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u> Peu fréquent : dermatite allergique, dont éruption cutanée, alopecie. Rare : urticaire sévère. Très rare : réaction de photosensibilité.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquent : asthénie, fatigue, fièvre, œdème.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 www.ansm.sante.fr.</p>

	Dernier RCP évalué par la Commission (9 janvier 2013)	AMM en vigueur (rectificatif du 9 novembre 2015)
4.9. Surdosage	<p>Un surdosage impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Il est marqué en particulier par des modifications électrocardiographiques, en particulier un élargissement du complexe QRS, et par la survenue d'un choc cardiogénique. Le traitement est essentiellement symptomatique.</p> <p>Il peut s'accompagner de symptômes neurosensoriels, neuropsychiques et cardiaques.</p>	<p>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 efficace.</p> <p>Le traitement est essentiellement symptomatique et peut consister à éliminer la fraction de médicament non-absorbée du tractus gastro-intestinal. 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'entraînement 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.</p>
5.3. Données de sécurité préclinique	Sans objet	<p>Les données non cliniques issues des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> n'ont pas montré d'effet génotoxique ou cancérigène. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'animal.</p> <p>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-Beltd.</p> <p>Aucun effet n'a non plus été observé chez les souris (voie orale et intraveineuse) et les rats (voie orale).</p>

Tableau comparatif mettant en évidence les modifications apportées au RCP des spécialités FLECAINE L.P. 50 mg, gélule à libération prolongée, FLECAINE L.P. 100 mg, gélule à libération prolongée, FLECAINE L.P. 150 mg, gélule à libération prolongée et FLECAINE L.P. 200 mg, gélule à libération prolongée depuis la dernière évaluation par la Commission

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
4.2. Posologie et mode d'administration	<p>Réservé à l'adulte</p> <p>La forme à libération prolongée de FLECAINE s'administre en une seule prise par jour.</p> <p><u>En cas de tachycardies supraventriculaires documentées.</u> La posologie initiale usuelle est de 100 mg par jour. 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.</p> <p><u>En cas de tachycardies ventriculaires documentées.</u> 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.</p> <p><u>Chez les patients fragilisés:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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), <p>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.</p>	<p>Réservé à l'adulte</p> <p>La forme à libération prolongée de FLECAINE s'administre en une seule prise par jour.</p> <p><u>En cas de tachycardies supraventriculaires documentées</u> La posologie initiale usuelle est de 100 mg par jour. 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.</p> <p><u>En cas de tachycardies ventriculaires documentées</u> 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.</p> <p><u>Chez les patients fragilisés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>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.</p> <p>FLECAINE n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de preuve concernant son utilisation dans cette population.</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
4.3. Contre-indications	<p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage, • en association avec les bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) (voir rubrique 4.5). <p>Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6), • en association avec les anti-arythmiques de classe I (voir rubrique 4.5). 	<p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage, • choc cardiogénique, • syndrome de Brugada connu. <p>Ce médicament EST GENERALEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6), • en association avec les anti-arythmiques de classe I (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Mises en garde</p> <p>L'acétate de flécaïnide a été testé dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) dans des 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.</p> <p>Comme pour les autres antiarythmiques 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.</p> <p>Précautions d'emploi</p>	<p>Mises en garde</p> <p>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.</p> <p>Comme pour les autres antiarythmiques 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.</p> <p>Précautions particulières d'emploi</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	<p><u>Effets pro-arythmiques</u> 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. 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.</p> <p><u>Antécédents d'insuffisance cardiaque</u> 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</p> <p><u>Modifications électrocardiographiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes. • La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, 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 de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie. <p>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.</p> <p><u>Perturbations électrolytiques</u> L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des anti-arythmiques</p>	<p><u>Effets pro-arythmiques</u> 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.</p> <p><u>Antécédents d'insuffisance cardiaque</u> 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.</p> <p><u>Modifications électrocardiographiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'acétate de flécaïnide doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes. • 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. <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Perturbations électrolytiques</u> L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets proarythmiques des anti-arythmiques</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	<p>de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.</p> <p><u>Utilisation dans l'indication flutter auriculaire</u></p> <p>Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.</p> <p><u>Insuffisance rénale, sujet âgé</u></p> <p>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).</p> <p><u>Manifestations pulmonaires</u></p> <p>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).</p>	<p>de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration d'acétate de flécaïnide.</p> <p><u>Utilisation dans l'indication flutter auriculaire</u></p> <p>Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.</p> <p><u>Insuffisance rénale. sujet âgé</u></p> <p>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.</p> <p><u>Enfants de moins de 12 ans</u></p> <p>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.</p> <p><u>Manifestations pulmonaires</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p>
4.5. Interactions avec	De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de	De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<p>l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques 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'antiarythmiques 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 auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.</p> <p>Associations contre-indiquées + Les bêta-bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).</p> <p><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 cardiaques indésirables.</p>	<p>l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques 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'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (dysopyramide, quinidiniques et sotalol) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques 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.</p> <p>Des effets indésirables mortels ou pouvant engager le pronostic vital peuvent apparaître en raison d'interactions entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). Flécaïnide est métabolisé en grande partie par le CYP2D6, et l'utilisation simultanée de médicaments inducteurs (antidépresseurs, neuroleptiques, propranolol, ritonavir, certains antihistaminiques) ou inhibiteurs (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) de cette iso-enzyme peut respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de flécaïnide (voir ci-dessous).</p> <p>Une altération de la fonction rénale peut également entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques par diminution de l'élimination du flécaïnide.</p> <p>Une hypokaliémie, une hyperkaliémie ou toute autre perturbation électrolytique doit être corrigée avant d'administrer le flécaïnide. L'hypokaliémie peut résulter d'une utilisation concomitante de diurétiques, de corticoïdes ou de médicaments laxatifs.</p> <p><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 cardiaques indésirables.</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine, ambémonium et galantamine) Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), surveillance clinique régulière.</p> <p>+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou la conduction intra-ventriculaire, (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.</p> <p>+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.</p> <p>+ Bupropion Risque d'augmentation des effets indésirables des antiarythmiques, par diminution de leur métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par le bupropion.</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Abiratéronne Risque d'augmentation des effets indésirables du flécaïnide, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratéronne. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par l'abiratéronne.</p> <p>+ Anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, tacrine, pyridostigmine, néostigmine, ambémonium et galantamine) Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants), surveillance clinique régulière.</p> <p>+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou la conduction intra-ventriculaire (bêtabloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil, diltiazem, méfloquine, guanfacine et clonidine) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.</p> <p>+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes peut être bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.</p> <p>+ Bupropion Risque d'augmentation des effets indésirables des antiarythmiques du flécaïnide par diminution de leur métabolisme hépatique par le bupropion. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique du flécaïnide pendant le traitement par le bupropion.</p> <p>+ Cinacalcet Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par cinacalcet.</p> <p>+ Darifénacine Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la darifénacine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	<p>+ Terbinafine Risque d'augmentation des effets indésirables de la flécaïne, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la flécaïne pendant le traitement par terbinafine.</p>	<p>pendant le traitement par darifénacine. + Duloxétine Augmentation des concentrations plasmatiques de flécaïnide avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par la duloxétine. Surveillance clinique et réduction de la posologie du flécaïnide pendant le traitement par la duloxétine et après son arrêt. + Terbinafine Risque d'augmentation des effets indésirables de la flécaïne, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine. Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la flécaïne pendant le traitement par terbinafine.</p>
4.6. Grossesse et allaitement	<p>Grossesse Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.</p> <p>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.</p> <p>Allaitement En raison du passage dans le lait maternel et du profil d'effets secondaires, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement par l'acétate de flécaïnide.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
4.8. Effets indésirables	<p>Cardiaques (voir rubrique 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique peuvent survenir chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche. • Aggravation d'un trouble de la conduction cardiaque. • La survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement. 	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de la conduction préexistants. • Comme tous les autres antiarythmiques de classe I, l'acétate de flécaïnide peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme. <p><u>Neurologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Des effets neurosensoriels sont observés à doses élevées, pour des taux sériques généralement supérieurs aux taux efficaces. Ils disparaissent à la diminution de la posologie: vertiges, vision trouble, tremblements, sensation d'instabilité. • Céphalées, asthénie. <p><u>Gastro-intestinaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées, troubles digestifs. <p><u>Manifestations pulmonaires (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>Très rarement des cas de fibroses pulmonaires et de pneumopathies interstitielles ont été observés lors de traitements chroniques par le flécaïnide.</p> <p>En cas de diagnostic avéré, l'arrêt du traitement devra être envisagé et l'intérêt d'une corticothérapie brève pris en considération</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p>Peu fréquent : diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de globules blancs et diminution du nombre de plaquettes.</p> <p><u>Affections du système immunitaire :</u></p> <p>Très rare : augmentation des anticorps antinucléaires avec ou sans inflammation systémique.</p> <p><u>Affections psychiatriques :</u></p> <p>Rare : hallucination, dépression, confusion, anxiété, amnésie, insomnie.</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u></p> <p>Très fréquent : étourdissements, généralement transitoires.</p> <p>Rare : fourmillements, troubles de la coordination, diminution de la sensibilité, hyperhidrose, syncope, tremblements, bouffées vasomotrices, somnolence, céphalée, neuropathie périphérique, convulsion,</p> <p>dyskinésie.</p> <p><u>Affections oculaires :</u></p> <p>Très fréquent : troubles visuels, comme diplopie et vision trouble.</p> <p>Très rare : dépôts cornéens.</p> <p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</u></p> <p>Rare : bourdonnements, vertiges.</p> <p><u>Affections cardiaques :</u></p> <p>Fréquent : effets pro-arythmiques (principalement chez des patients présentant des anomalies cardiaques structurelles).</p> <p>Fréquence indéterminée : une augmentation dose-réponse des intervalles PR et QRS peut être observée (voir rubrique 4.4), modifications électrographiques (voir rubrique 4.4).</p> <p>Peu fréquent: les patients présentant un flutter auriculaire peuvent développer un flutter 1/1 avec augmentation du rythme cardiaque.</p> <p>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,</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
		<p>palpitations, arrêt sinusal, et tachycardie (auriculaire et ventriculaire) ou fibrillation ventriculaire. Révélation d'un syndrome de Brugada pré-existant.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u> Fréquent : dyspnée. Rare : pneumopathie. Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u> Peu fréquent : nausées, vomissements, constipation, douleur abdominale, diminution de l'appétit, diarrhées, dyspepsie, flatulence.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u> Rare : augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans jaunisse. Fréquence indéterminée : anomalies fonctionnelles hépatiques.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u> Peu fréquent : dermatite allergique, dont éruption cutanée, alopecie. Rare : urticaire sévère. Très rare : réaction de photosensibilité.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquent : asthénie, fatigue, fièvre, œdème.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 www.ansm.sante.fr.</p>
4.9. Surdosage	<p>Un surdosage impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Il est marqué en particulier par des modifications électrocardiographiques, en particulier un élargissement du complexe QRS, et par la survenue d'un choc cardiogénique. Le traitement est essentiellement symptomatique.</p> <p>Il peut s'accompagner de symptômes neurosensoriels,</p>	<p>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</p>

	AMM en vigueur au 22 juillet 2010	AMM en vigueur au 9 novembre 2015
	neuropsychiques et cardiaques.	<p>d'antidote. Il n'existe pas de méthode d'élimination rapide connue du flécaïnide; la dialyse ou une hémoperfusion ne sont pas efficace.</p> <p>Le traitement est essentiellement symptomatique et peut consister à éliminer la fraction de médicament non-absorbée du tractus gastro-intestinal. 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'entraînement 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.</p>
5.3. Données de sécurité préclinique	Sans objet	<p>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.</p> <p>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-Beltd.</p> <p>Aucun effet n'a non plus été observé chez les souris (voie orale et intraveineuse) et les rats (voie orale).</p>