

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rythmodan 100 mg gélules.

Rythmodan 250 mg Long Action comprimés à libération prolongée.
(disopyramide)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rythmodan 100 mg : disopyramide 100 mg.

Rythmodan 250 mg Long Action : disopyramide 250 mg (sous forme de phosphate de disopyramide).

Excipients à effet notoire :

Rythmodan 100 mg : 33,2 mg de lactose

Rythmodan 250 mg Long Action : 30 mg de saccharose et 3,53 mg de glucose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Rythmodan 100 mg : gélules bicolores (vert-jaune).

Rythmodan 250 mg Long Action : comprimés à libération prolongée.

Les comprimés sont ronds, biconvexes, de couleur blanche et portent sur une face une barre de cassure. Ils sont recouverts d'un enrobage transparent et incolore.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement préventif :
 - des rechutes d'arythmie complète par fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire, après régularisation ;
 - des crises de tachycardie paroxystique réciproque, y compris dans le cadre du syndrome de Wolff-Parkinson-White ;
 - des rechutes de tachycardie ventriculaire.
- Traitement symptomatique :
 - des extrasystoles auriculaires et ventriculaires mal tolérées et rebelles.
- Traitement curatif :
 - Traitement de la fibrillation et du flutter auriculaires, lorsque la régulation électrique est contre-indiquée ou impossible.

- Le cathétérisme et la chirurgie intracardiaque.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les posologies reprises ci-dessous le sont à titre indicatif et seront adaptées à chaque cas individuel.

Posologie

Rythmodan 100 mg :

Chez l'adulte

- Dose de charge : 4 à 6 gélules par jour.
Lorsque le choc électrique est contre-indiqué ou matériellement impossible pour le traitement de l'arythmie complète ou du flutter, la posologie peut être portée à 8 gélules par jour, dose qui paraît souvent la meilleure.
- Dose d'entretien :
La posologie d'entretien sera recherchée en abaissant progressivement la dose ; ne pas descendre au-dessous de 1 gélule toutes les 6 heures, soit 4 gélules/24 h.
- Préparation aux cathétérismes et à la chirurgie intra-cardiaque :
 - 3 à 6 gélules par jour dans les 3 jours qui précèdent.
 - 2 gélules le matin du cathétérisme.

Population pédiatrique

Notamment en prémédication du cathétérisme cardiaque, 150 à 200 mg/m²/jour, soit en moyenne :

- entre 4 et 6 ans : 1 à 2 gélules par jour.
- de 7 à 14 ans : 2 à 3 gélules par jour.

Chez les enfants, le disopyramide ne peut être utilisé que dans le cadre des soins par et la surveillance rigoureuse d'un spécialiste.

La dose quotidienne varie entre 6 et 30 mg/kg/jour, divisée en trois doses administrées à intervalles égaux.

La réponse individuelle du patient et les concentrations plasmatiques doivent être surveillées et, si nécessaire, utilisées pour ajuster le schéma thérapeutique

Rythmodan 250 mg Long Action : Réservé aux adultes

Cette forme se différencie de la précédente par son action prolongée qui maintient des taux efficaces, tout en écrêtant les pics extrêmes des concentrations plasmatiques, avec une posologie simplifiée ; elle s'adresse plutôt aux patients précédemment traités avec succès par le Rythmodan 250 mg Long Action à la place de 2 gélules 3 fois par jour de Rythmodan 100 mg.

Habituellement : 1 ou 2 comprimés par jour en 2 prises ;

éventuellement : 3 comprimés par jour.

Il n'y a pas d'expérience avec le Rythmodan 250 mg Long Action chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique ni chez des enfants.

(La présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

La posologie utile sera établie en début de traitement à l'aide de Rythmodan 100 mg gélules.

L'équivalence d'efficacité est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de Rythmodan 250 mg Long Action à la place de 2 gélules 3 fois par jour de Rythmodan 100 mg. Une dose dépassant trois comprimés par jour ne peut être administrée que sous surveillance cardiologique stricte et/ou contrôle des concentrations sanguines du disopyramide. Chez le sujet âgé alité, réduire les posologies de moitié.

L'élimination urinaire préférentielle du produit rend nécessaire la réduction des doses en cas d'insuffisance rénale sévère (de 1/3 à 1/5 de la dose habituelle).

Le tableau suivant donne la posologie conseillée dans cette situation :

Clearance de la créatinine ml/min	gélules à 100 mg
Normale	Posologie normale
20 – 60	100 mg toutes les 8 heures
8 – 20	100 mg toutes les 12 heures
< 8	100 - 150 mg toutes les 24 heures

N.B. Le dosage sérique fréquent du disopyramide est évidemment recommandé dans ces cas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance cardiaque non compensée.
- Insuffisance cardiaque grave, excepté si secondaire à une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.4).
- Association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer des arythmies ventriculaires et plus particulièrement des torsades de pointes (voir rubrique 4.5)
- Hypotension grave.
- La maladie du sinus.
- Bloc auriculo-ventriculaire de second et troisième degré en l'absence de pacemaker.
- Bloc complet de branche, surtout s'il est accompagné d'un bloc A-V du premier degré ou s'il s'agit d'un bloc de branche droit, accompagné d'un hémibloc gauche.
- Glaucome à angle fermé.
- Hypertrophie prostatique avec (antécédents de) rétention urinaire.
- QT prolongé préexistant.

Rythmodan 250 mg Long Action ne peut pas être administré aux enfants ni aux patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conditions cardiaques :

- Blocs de branche partiels et hémiblocs, selon l'état général et l'âge du patient, en l'absence de modifications de l'espace PR et d'hypertrophie cardiaque.
- Des médicaments antiarythmiques de la classe Ic (Vaughan Williams) ont été inclus dans l'étude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), une étude à long terme multicentrique, randomisée, en double aveugle chez des patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques ne menaçant pas le pronostic vital avec historique d'infarctus cardiaque récent (> 6 jours mais < 2 ans). Une augmentation de la mortalité ou

du nombre de syncopes cardiaques non-fatales a été observée chez des patients recevant des antiarythmiques classe Ic comparés au groupe placebo. Il n'est pas connu si les résultats de l'étude CAST sont également applicables aux autres antiarythmiques et autres patients (sans historique d'infarctus récent). Il est cependant prudent d'envisager les mêmes risques pour d'autres antiarythmiques en cas de maladie cardiaque structurelle.

- Il n'est pas démontré qu'une suppression prolongée de contractions ventriculaires prématurées avec des médicaments antiarythmiques préviendrait un décès cardiaque subit ni que les antiarythmiques augmentent la survie chez des patients souffrant d'arythmie ventriculaire. Pour ces raisons les médicaments antiarythmiques ne devraient pas être prescrits pour le traitement des contractions ventriculaires prématurées asymptomatiques.
- Tout médicament antiarythmique peut avoir des effets indésirables s'ils sont utilisés dans le traitement d'arythmies symptomatiques non-menaçantes ; il faut donc évaluer les avantages et inconvénients d'un traitement antiarythmique.
- Des arythmies mortelles et hémodynamiquement significatives sont difficiles à traiter et les patients atteints sont à haut risque ; il faut initier le traitement de ces arythmies à l'hôpital.
- Chez des patients souffrant de maladie structurelle du cœur, une proarythmie ainsi qu'une décompensation cardiaque présentent un risque particulier pour un traitement par antiarythmiques. La prudence s'impose dans ces conditions.
- Le phosphate de disopyramide ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un glaucome. Chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de glaucome, il faut mesurer la tension intraoculaire avant le début du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance clinique et ECG :

- Rythmodan sera prescrit avec prudence chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou ayant déjà présenté une insuffisance cardiaque dans leurs antécédents, en raison de son effet inotrope négatif et uniquement après un traitement adéquat par digitaliques et sous contrôle étroit de la fonction cardiaque.
- La prudence est recommandée en présence d'une bradycardie, de tendances syncopales, d'hypotension artérielle ou/et d'anomalies électrocardiographiques (allongement de l'intervalle QT ou de la conduction auriculo-ventriculaire ; plus exceptionnellement peut apparaître un élargissement du complexe QRS > 12/100 sec. ou un bloc de branche). L'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire ou d'un bloc de branche doit faire suspendre l'usage du Rythmodan.
- L'aggravation d'une arythmie existante ou l'apparition d'un nouveau type d'arythmie nécessite une réévaluation du traitement par le disopyramide.

Déséquilibre potassique :

- La prudence s'impose en cas d'hypokaliémie, d'hyperkaliémie et également lors de l'association avec des laxatifs stimulant la motricité intestinale ou de diurétiques à risque d'hypokaliémie. Un déséquilibre en potassium peut induire des arythmies. Par conséquent

la kaliémie doit être contrôlée et corrigée si nécessaire. Les antiarythmiques peuvent être dangereux chez des patients présentant une hypokaliémie.

Effets atropiniques :

- Etant donné son activité anticholinergique, le disopyramide ne devrait pas être administré en cas de myasthénie grave ou rétention urinaire à moins que des mesures adéquates ne soient prises ; entre autres drainage par cathéter ou soulagement opératoire chez des patients souffrant de rétention urinaire. Une rétention urinaire due à la prise de Rythmodan peut se manifester dans les 2 sexes mais les hommes souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate présentent un risque accru. Chez des patients avec un historique familial de glaucome, la pression intra-oculaire doit être mesurée avant la prise de Rythmodan. Le disopyramide doit être pris avec précaution particulière chez les patients souffrant de myasthénie grave vu que son activité anticholinergique pourrait précipiter une crise de myasthénie chez ces patients.
- Prudence en cas d'antécédents de glaucome et de prostatisme.
- Il existe un risque d'affections cognitives chez les patients âgés, qui nécessitent des soins médicaux.
- Il existe un risque d'iléus paralytique, surtout chez les patients âgés, en cas d'usage concomitant d'anticholinergiques ou si le taux plasmatique de disopyramide augmente (voir rubriques 4.5 et 4.9).

Pour les autres effets atropiniques, voir rubrique 4.8.

Hypoglycémie :

- Vu le risque d'hypoglycémie, parfois sévère, particulièrement chez des sujets âgés ou dénutris, chez des diabétiques sous traitement et en cas d'insuffisance rénale, la glycémie doit être régulièrement contrôlée chez ces patients.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la posologie doit être réduite (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique :

Dans les populations pédiatriques, la réponse du patient et les concentrations plasmatiques doivent être surveillées et utilisées pour ajuster le schéma thérapeutique. Chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique, il peut exister un risque d'exposition plus élevée.

Rythmodan 100 mg contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Rythmodan 250 mg Long Action contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Rythmodan 250 mg Long Action contient du glucose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

- Associations contre-indiquées :

- *Association aux anti-arythmiques*

L'association d'anti-arythmiques n'a pas été étudiée suffisamment. L'effet d'une telle association peut être imprévisible ; Elle doit donc être évitée sauf dans certaines situations (p. ex. β -bloquants en cas d'angor ; digoxine avec β -bloquants et vérapamil pour contrôler une fibrillation auriculaire) lorsque l'efficacité individuelle a été démontrée par des tests spécialisés.

Anti-arythmiques (classification Vaughan Williams) :

- Classe I : quasi tous, y compris la phénytoïne ;
 - Classe II : β -bloquants ;
 - Classe III : amiodarone, brétylium, d-sotalol, ibutilide ;
 - Classe IV : vérapamil, diltiazem, lidoflazine, bépridil.
- Médicaments avec risque de torsades de pointe, notamment :
- antidépresseurs tri- et tétracycliques ;
 - érythromycine par voie IV ;
 - vincamine ;
 - neuroleptiques (dropéridol, benzamides tels que amisulpride, sultopride) ;

• Associations non-recommandées :

- *Autres médicaments avec risque de torsades de pointe, notamment :*

- astémizole ;
 - cisapride ;
 - pentamidine ;
 - pimozide ;
 - sparfloxacine ;
 - terfénaire ;
 - antimalariques (halofantrine, chloroquine) ;
- *Inhibiteurs de la phosphodiesterase de Type 5* (sildénafil, tadalafil, vardénafil). Il est démontré que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 peuvent être associés à un risque accru de prolongation de l'intervalle QT. L'administration concomitante du disopyramide avec ces médicaments peut potentiellement augmenter cet effet de prolongation de l'intervalle QT. Cette association n'est donc pas recommandée.

- Il y a des indications que le disopyramide est métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Bien que des études chez l'homme ne soient pas disponibles, l'administration concomitante d'inhibiteurs significatifs de cette iso-enzyme (par ex. certains antimycotiques macrolides ou azolés) peut augmenter le taux sérique du disopyramide. D'autre part, des inducteurs du CYP3A (par ex. rifampicine, certains anticonvulsivants) peuvent diminuer le taux sérique du disopyramide et augmenter le taux sérique du MN-disopyramide. Vu que l'importance de ces effets potentiels n'est pas prévisible, ces associations ne sont pas recommandées.

- *Laxatifs stimulants* : utiliser un autre type de laxatif.

• Associations à prendre avec précaution :

-Médicaments hypokaliémants (voir "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi") comme certains diurétiques, l'amphotéricine B, la tétracosactide (analogue de la corticotrophine), les corticoïdes (gluco et minéralo).

- L'atropine et d'autres anticholinergiques, y compris les phénothiazines, peuvent potentialiser les effets atropiniques du disopyramide.
- Une étude *in-vitro* a démontré que la roxithromycine peut déplacer le disopyramide lié aux protéines ; cette compétition de liaison aux protéines peut mener à une augmentation du taux sérique du disopyramide libre *in-vivo*.
- Lors d'une prescription d'un médicament métabolisé par le CYP3A comme la théophylline, des inhibiteurs de la protéase HIV (ritonavir, indinavir, saquinavir), la ciclosporine A ou la warfarine, il faut tenir compte que le disopyramide est probablement également un substrat de cette iso-enzyme et qu'une inhibition compétitive du métabolisme peut augmenter les taux sériques de ces médicaments.
- La prise concomitante de phénobarbital peut accélérer la clairance du disopyramide.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le disopyramide peut provoquer des contractions utérines pendant la grossesse. Le disopyramide passe la barrière hémato-placentaire. Il sera administré si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs aux risques éventuels encourus par l'enfant. Le disopyramide passe dans le lait maternel à des concentrations proches de celles du sérum et doit donc être évité en cas d'allaitement.

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

Certains effets indésirables peuvent réduire la réaction et la concentration du patient et donc influencer son aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - exceptionnellement, agranulocytose et neutropénie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
 - rarement, rash et réactions anaphylactiques (urticaire, angioedème ou choc, ce dernier est essentiellement rapporté en association avec du disopyramide injectable) ont été rapportés.
- Affections endocriniennes :
 - rarement, des cas d'hypoglycémie, parfois sévère, ont été signalés. (Voir également le paragraphe "Hypoglycémie" dans la rubrique 4.4 .
- Affections psychiatriques
 - peu fréquent : dépression, hallucinations.
- Affections du système nerveux :
 - exceptionnellement, des céphalées et des vertiges.
- Affections oculaires :

- troubles de l'accommodation ; diplopie.

Affections cardiaques :

- Le produit entraîne chez tous les patients une diminution du débit cardiaque (effet inotrope négatif du produit). Une insuffisance cardiaque sévère a été observée dans de rares cas quelques heures seulement après administration orale.
- Un effet arythmogène est possible avec Rythmodan, des torsades de pointes et des tachycardies ventriculaires ont été observées. Dans de très rares cas, en raison de ses effets combinés sur l'oreillette et la jonction aurico-ventriculaire, le disopyramide peut, en présence d'un flutter, accélérer la fréquence de réponse ventriculaire et induire une tachycardie à fréquence élevée et mal tolérée.
- Des épisodes d'insuffisance cardiaque sévère, collapsus ou même choc d'origine cardiaque ont été décrits, en particulier chez des patients souffrant de sévères maladies structurelles du cœur. Le faible débit cardiaque qui en résulte peut causer de l'hypotension, de l'insuffisance rénale et/ou de l'ischémie hépatique aiguë imitant une hépatite hépatocellulaire aiguë.
- Dans quelques cas, on a pu observer un ralentissement de la conduction, une prolongation de l'intervalle QT, un élargissement transitoire modéré de QRS et, lors de posologie forte, le passage d'un bloc incomplet à un bloc complet (bloc A-V et bloc de branche).

Bradycardie, bloc sinusal.

Effets de type atropinique (voir également rubrique 4.4)

- Affections du rein et des voies urinaires : Dysurie, rétention urinaire aiguë
Ces affections des voies urinaires se manifestent le plus souvent chez les hommes, principalement chez ceux ayant une affection de la prostate, mais elles peuvent également survenir chez les femmes.
- Affections oculaires : Troubles de l'accommodation, diplopie.
- Affections gastro-intestinales : Sécheresse buccale, constipation.
- Affections des organes de reproduction et du sein : Impuissance.
Affections cognitives.

- Affections gastro-intestinales :

- épigastralgie ;
- nausées ;
- vomissements ;
- anorexie ;
- diarrhée.

– Affections hépatobiliaires :
exceptionnellement, des cas d'ictère cholestatique ont été signalés.

– Affections musculo-squelettiques et systémiques :

- myalgies.
-

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les taux plasmatiques thérapeutiques ne dépasseront pas les 6 µg/ml.
Au-dessus de ce seuil, des troubles peuvent apparaître.

Symptômes du surdosage :

- Des taux plasmatiques toxiques se reflètent par des anomalies de l'ECG telles :
prolongation marquée de l'intervalle QT comme signe prémonitoire d'autres arythmies, en particulier torsades de pointes qui peuvent donner lieu à des syncopes répétées ;
allongement du complexe QRS ;
blocs auriculo-ventriculaires de degrés variables.
- Signes cliniques pouvant survenir en cas de surdosage :
Iléus paralytique (surtout chez les patients âgés), Mydriase bilatérale (suggestive pour le surdosage).
Etat syncopal, hypotension ou choc.
Arrêt cardiaque dû à un bloc intraventriculaire ou une asystole.
Troubles respiratoires.
Coma (avec mydriase bilatérale) en cas d'intoxication massive.

Traitement du surdosage :

En dehors de dérivés de prostigmine pour traiter les effets anticholinergiques, il n'existe pas d'antidote spécifique pour le disopyramide. Le traitement sera symptomatique.

Le traitement symptomatique d'un surdosage aigu se fait en unité de soins intensifs sous monitoring cardiaque. Mesures symptomatiques possibles :

- lavage gastrique précoce,
- administration d'un cathartique suivi de charbon activé par voie orale ou par sonde stomacale,
- administration IV d'isoprénaline et/ou d'autres vasopresseurs et/ou d'agents inotropes positifs,
- si nécessaire : Infusion de lactate et /ou magnésium, support électro-systolique, cardioversion, insertion de ballon intra-aortique (contre pulsation) et ventilation mécanique assistée, hémodialyse, hémofiltration ou hémoperfusion avec du charbon actif a été appliquée pour diminuer le taux sérique du médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : thérapie cardiaque, antiarythmiques, classe Ia ; code ATC :C01BA03.

Le disopyramide ou 4-diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl) butyramide appartient au groupe Ia de la classification de Vaughan Williams (antiarythmique à effet stabilisant de la membrane).

1) Propriétés électrophysiologiques et antiarythmiques :

Le disopyramide est actif sur divers modèles expérimentaux d'arythmies auriculaires et ventriculaires ischémiques ou non.

En électrophysiologie cellulaire, ses effets comportent :

- une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action (phase O) ;
- un allongement de la durée du potentiel d'action ;
- une diminution de la vitesse de dépolarisation lente spontanée (phase 4) et de l'automatisme ;
- un allongement de la période réfractaire effective à l'étage auriculaire et ventriculaire.

En électrophysiologie clinique :

- l'automatisme du sinus est peu modifiée (sauf en cas d'atropinisation ou de maladie du sinus) ;
- l'effet sur la conduction dans le noeud auriculo-ventriculaire dépend du tonus vagal ; généralement la conduction est peu modifiée à ce niveau ;
- la conduction est ralentie dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje ; le temps de conduction auriculo-ventriculaire est prolongé à un moindre degré que par la quinidine ;
- la conduction est également ralentie dans les voies anormales de conduction du syndrome de Wolff-Parkinson-White (si les conductions antérograde et rétrograde sont ralenties, l'effet prédomine sur la conduction rétrograde).

2) Effets sur la fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque est en général inchangée ou légèrement augmentée.

3) Propriétés hémodynamiques :

Le disopyramide augmente légèrement les résistances vasculaires périphériques. Il possède un effet inotrope négatif qui est majoré à fortes doses et/ou en cas d'insuffisance cardiaque pré-existante.

4) Autres propriétés pharmacologiques :

- le disopyramide possède un effet atropinique ;
- il n'a pas d'effet alpha- ou bêta-bloquant ;
- il a un effet anesthésique local.

Rythmodan 100 mg :

Population pédiatrique

Aucune étude pédiatrique contrôlée n'a été entreprise. Une étude non contrôlée a évalué les effets électrophysiologiques du disopyramide chez 14 enfants âgés de 7 mois à 14 ans et atteints de cardiopathie congénitale. Une dose intraveineuse unique de phosphate de disopyramide a été administrée (2 mg/kg, maximum 50 mg). Des allongements significatifs des périodes réfractaires de l'oreillette et du nœud auriculo-ventriculaire (AV), ainsi qu'un allongement significatif de l'intervalle His-ventriculaire (HV) ont été rapportés. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Dans une autre étude menée chez 15 patients âgés de 9 jours à 14 ans et présentant une arythmie, le traitement par disopyramide par voie orale a été initié à une dose comprise entre 3 et 6 mg/kg, puis augmenté après 48 h et jusqu'à ce que la concentration plasmatique de disopyramide avant la dose atteigne > 2 mg/l. La dose de disopyramide nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique située dans l'intervalle thérapeutique variait entre 3 mg/kg et 36 mg/kg, la dose la plus élevée nécessaire étant observée chez le patient le plus jeune. L'arythmie a été maîtrisée chez sept sujets sur quinze (46 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Rythmodan 100 mg :

- L'absorption du disopyramide atteint 90% de la dose ingérée.
- Le taux sanguin est maximal entre une demi-heure et 3 heures après l'ingestion ; il reste ensuite sensiblement en plateau pendant 3 à 4 heures avant de décliner.
- La demi-vie plasmatique est de 8 h 40 minutes chez des sujets sains ambulatoires, de 15 h 50 minutes chez des malades alités, porteurs de cardiopathie.
- L'élimination est de 90 à 100% en 5 jours dont l'essentiel de l'excrétion est obtenu dans les 3 premiers jours. Elle est à la fois urinaire et fécale.
- L'excrétion urinaire est précoce, le maximum se situant vers la 4e heure ; la quantité excrétée en 24 heures est égale au tiers de la dose ingérée, constituée pour 70% par le disopyramide libre et pour 30% par un métabolite, ces taux étant inversés pour l'élimination fécale.

Population pédiatrique :

Dans la population pédiatrique, on a observé une clairance plasmatique plus élevée et une demi-vie plus courte que chez les adultes. Cela pourrait s'expliquer par une clairance métabolique plus élevée dans la population pédiatrique.

Rythmodan 250 mg Long Action :

Par rapport aux gélules, la quantité de principe actif absorbé est équivalente mais, grâce à l'absorption progressive, les concentrations plasmatiques sont en dôme aplati, sans pic. Après des prises répétées pendant 4 ou 5 jours, il y a une faible différence entre les concentrations plasmatiques maximales et minimales.

Les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :

	Sujets ambulatoires	sains	Malades alités porteurs d'une cardiopathie
--	------------------------	-------	---

Pic de concentration plasmatique	(2,26 ± 0,30) µg/ml	(2,84 ± 0,94) µg/ml
Horaire du pic	4 h 50 min.	6 h 12 min.
Demi - vie	13 h 50 min.	28 h 30 min.

Ces caractéristiques pharmacocinétiques autorisent une prise bi-quotidienne.

- La liaison du disopyramide aux protéines est de l'ordre de 50 à 70%, variable avec la concentration sérique du produit.
- Environ 16% d'une dose orale de phosphate de disopyramide sont métabolisés au cours du premier passage. Le principal métabolite, le dérivé mono-N-déalkylé, a une activité antiarythmique nettement moindre que le disopyramide lui-même, mais est plus fortement anticholinergique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'autres données de sécurité pré-clinique fournies, pertinentes pour le prescripteur que celles mentionnées dans les autres sections du Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Rythmodan 100 mg :

Lactosemonohydraté – amidon de maïs – talc – stéarate de magnésium par gélule bicolore (= gélatine – dioxyde de titane – indigotine – oxyde de fer jaune).

Rythmodan 250 mg Long Action :

Monostéarate de glycérol – povidone – saccharose – stéarate de magnésium par comprimé – hypromellose – dextrose anhydre – propylèneglycol pour l'enrobage.

6.2. Incompatibilités

Pas d'incompatibilités signalées.

6.3. Durée de conservation

Rythmodan 100 mg : 3 ans

Rythmodan 250 mg Long Action : 3 ans

Validité : Voir date d'échéance imprimée sur l'emballage
(Exp. : mois-année = date limite d'utilisation).

La date de péremption est le dernier jour du mois précisé.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rythmodan 100 mg gélules : boîte de 40 et 120 gélules sous plaquette thermoformée PVC/Aluminium.

Rythmodan 250 mg Long Action comprimés à libération prolongée : boîte de 40 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489, Greifswald
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :

Rythmodan 100 mg, gélules : BE248202

Rythmodan 250 mg Long Action, comprimés à libération prolongée : BE248211

LU :

Rythmodan 100 mg, gélules : 2009080498

Rythmodan 250 mg Long Action, comprimés à libération prolongée : 2009080499

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

Rythmodan 100 mg gélules :

Date de première autorisation : 01/01/1969

Date de dernier renouvellement : 20/06/2008.

Rythmodan 250 mg Long Action comprimés à libération prolongée :

Date de première autorisation : 16/04/1982.

Date de dernier renouvellement : 20/06/2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024