

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Disopyramide (phosphate).....	322,5
mg	
(Correspondant à disopyramide base.....	250
mg)	

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 30 mg de saccharose et 3,53 mg de glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- 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.
- Prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.
- Prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La forme à libération prolongée:

- ne doit jamais être administrée en plus de 2 prises quotidiennes

- est réservée à l'adulte.

Chez l'adulte avec fonctions rénale et hépatique normales

La posologie recommandée est de 1 comprimé matin et soir de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE (soit 500 mg de disopyramide LP par jour).

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises (correspondant à 750 mg de disopyramide LP par jour), soit 1 comprimé ½ matin et soir de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE (la présence d'une barre de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

L'équivalence d'efficacité avec RYTHMODAN 100 mg gélule est réalisée par la prise d'un comprimé matin et soir de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé, à la place de 2 gélules 3 fois par jour de RYTHMODAN 100 mg, gélule.

Sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (habituellement : ½ comprimé de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, matin et soir).

Ce médicament étant en grande partie excrété par les reins, le risque de réactions toxiques à ce médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Les patients âgés étant plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il est utile de surveiller la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Il existe un dosage à 100 mg à libération immédiate permettant d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la forme RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 18 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité au disopyramide 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 auriculoventriculaire du 2^{ème} et du 3^{ème} degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage;
- allongement de QT préexistant;
- glaucome, myasthénie, troubles uréthroprostatiques, notamment hypertrophie prostatique (liés à l'activité anticholinergique du disopyramide);
- association avec:
 - o les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol, nébivolol),
 - o les médicaments donnant des torsades de pointes :
 - § les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine),
 - § les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
 - § et autres médicaments tels que : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, spiramycine IV, moxifloxacine. (voir rubrique 4.5).
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique ;
- enfant de 0 à 18 ans

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

D'autres antiarythmiques de classe I ont été testés 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 récupérés sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de ce médicament en termes de survie ou de mort subite.

La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec certains antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes, avec l'érythromycine (voie orale), la josamycine, la clarithromycine et la méthadone (voir rubrique 4.5).

Le disopyramide ne doit pas être administré aux patients atteints d'un glaucome. Chez les patients ayant des antécédents ou antécédents familiaux de glaucome, la pression intraoculaire doit être mesurée avant l'initiation du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Précautions particulières d'emploi

Effet pro-arythmique

Le disopyramide, comme d'autres agents antiarythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie préexistante 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.

Antécédents d'insuffisance cardiaque

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

Modifications électrocardiographiques

- Le disopyramide doit être administré avec précaution chez les malades ayant des anomalies préexistantes de la conduction.
- 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 du disopyramide.
- Un élargissement de QRS et/ou un allongement de QT supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de disopyramide ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogrammes.

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésie peuvent favoriser les effets proarythmiques des antiarythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration de disopyramide.

Effets atropiniques

Lié aux propriétés anticholinergiques du disopyramide (voir rubrique 4.3), il existe un risque :

- d'hypertension oculaire chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé,
- de rétention urinaire aiguë chez les patients avec une hypertrophie prostatique,
- d'aggravation d'une myasthénie.

Hypoglycémie

Etant donné le risque d'hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma, en particulier chez les sujets âgés ou malnutris, les diabétiques traités et en cas d'insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie s'impose chez ces patients.

Porteurs de stimulateurs cardiaques

Prendre en compte la possibilité d'une élévation du seuil.

Sujet âgé

- Une surveillance des fonctions rénales et hépatiques s'impose du fait du risque de surdosage.
- La dose de disopyramide doit être réduite chez les personnes âgées (voir rubrique 4.2).
- Lié aux propriétés anticholinergiques du disopyramide, il y a un risque, chez le sujet âgé, d'apparition des troubles cognitifs qui nécessitent une surveillance médicale (voir rubrique 4.8)

Iléus paralytique

Il existe un risque d'iléus paralytique, survenant particulièrement chez les personnes âgées, dans un contexte d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments anticholinergiques ou d'augmentation de la concentration plasmatique du disopyramide (voir rubrique 4.4, 4.5 et 4.9).

Excipients à effet notable :

Ce médicament 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.

Ce médicament contient du glucose, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques

etc.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Antiarythmiques

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 de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, 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.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)
Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

+ Certains médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, la mizolastine, la vincamine IV, la moxifloxacine, la spiramycine IV

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Clarithromycine, érythromycine (voie orale), josamycine

Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

(phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Esmolol

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. Si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).

Associations à prendre en compte

+ Atropine et autres substances atropiniques (les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1 sédatifs, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, les neuroleptiques phénothiaziniques)

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

+ Bêta-bloquants chez des patients porteurs de défibrillateurs implantables

La prévention des chocs cardiaques électriques chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables reste un cas particulier où l'utilisation des bêtabloquants en association avec le disopyramide peut être envisagée, dans la mesure où cette indication n'est envisagée que dans des cas exceptionnels en milieu hospitalier spécialisé

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le disopyramide au cours de la grossesse. En effet bien que les études réalisées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique, les données cliniques sont insuffisantes. Cependant, en cas d'administration en fin de grossesse tenir compte du fait qu'un effet ocytotique a été rapporté.

Allaitement

Le disopyramide et son métabolite actif passent dans le lait maternel. Compte tenu de la survenue possible d'effets indésirables pour le nouveau-né, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement chronique par ce médicament.

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

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et des données de pharmacovigilance, le disopyramide peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme (voir rubrique 4.8).

Il est également susceptible d'entraîner des troubles de la vision (troubles de l'accommodation, diplopie), des sensations vertigineuses et des hypoglycémies (voir rubrique 4.8) exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent donc être informés de ces risques.

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

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables possibles énumérés ci-dessous est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affection cardiaques (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée :

- Comme tous les antiarythmiques, le disopyramide peut entraîner l'aggravation ou l'apparition de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation

ventriculaire, torsades de pointes). Le disopyramide augmente l'intervalle QT et peut être responsable de torsades de pointes. Ces accidents sont favorisés par une hypokaliémie et/ou l'association à d'autres antiarythmiques et/ou une cardiopathie sévère et/ou un allongement de l'espace QT.

- Des troubles de la conduction cardiaque peuvent survenir : élargissement de QRS, bloc sino-auriculaire, blocs auriculoventriculaires et/ou intraventriculaires (voir rubrique 4.4).

Des poussées d'insuffisance cardiaque, voire des états de choc cardiogénique, ont également été décrits, en particulier chez des malades atteints de cardiopathie sévère. Le bas débit qui en résulte peut provoquer une insuffisance rénale et/ou une insuffisance hépatique aiguë simulant une hépatite aiguë cytolytique.

Autres effets indésirables

- De type atropinique :

Fréquence indéterminée :

- Affections psychiatriques;
- Affections du système nerveux : troubles cognitifs, aggravation d'une myasthénie (voir rubrique 4.3) ;
- Affections oculaires : troubles de l'accommodation, diplopie, glaucome, hypertension oculaire chez les patients présentant un glaucome (voir rubriques 4.3 et 4.4) ;
- Affections gastro-intestinales : sécheresse de la bouche, constipation ;
 - Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention aiguë d'urine, notamment en cas d'hypertrophie prostatique (voir rubriques 4.3 et 4.4);

- Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rare : neutropénie, agranulocytose

- Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Rare : hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma (voir rubrique 4.4)

- Affections du système nerveux :

- Rare : sensation vertigineuse

- Très rare : céphalée

- Affections gastro-intestinales :

- Fréquence indéterminée : iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4), douleur épigastrique, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée.

- Affections hépatobiliaires :
 - Très rare : ictère cholestatique
- Affections du système immunitaire
 - Très rare : réaction de type anaphylactique avec urticaire, angioedème (essentiellement avec la forme orale) et parfois choc (essentiellement avec la forme IV).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané
 - Très rare : rash.
- Affections des organes de reproduction et du sein
 - Fréquence indéterminée : impuissance

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Un surdosage thérapeutique se traduit par des troubles électrocardiographiques, tels que : allongement de l'espace QT, annonciateur d'autres troubles du rythme, avec à l'extrême des torsades de pointes entraînant des syncopes à répétition, élargissement du QRS, bloc auriculo-ventriculaire de degré variable.

Les signes cliniques d'une intoxication peuvent comporter :

- une mydriase bilatérale (évocatrice);
- une hypotension artérielle, voire choc;
- un arrêt cardiaque par bloc intraventriculaire ou asystolie;
- des troubles respiratoires;
- un coma profond avec mydriase bilatérale en cas d'intoxication massive ;
- Un iléus paralytique.

A part les dérivés de la prostigmine qui peuvent être utilisés pour traiter les effets atropiniques, il n'existe pas d'antidote spécifique du disopyramide.

Le traitement d'une intoxication aiguë doit être mené en unité de soins intensifs sous surveillance cardiaque permanente. Le traitement symptomatique peut comporter :

- lavage gastrique précoce puis administration de charbon activé par voie orale ou sonde gastrique,
- administration IV d'isoprénaline et/ou d'autres vasopresseurs et/ou d'agents inotropes positifs,
- si nécessaire: perfusion de lactate et/ou magnésium, assistance électro-systolique, cardioversion par choc électrique externe, mise en place d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique, assistance respiratoire,
- le disopyramide est peu dialysable, cependant une hémodialyse peut être réalisée pour diminuer les taux sériques de disopyramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapie cardiaque, antiarythmiques, Classe Ia, Code ATC : C01BA03.

Antiarythmique de la classe Ia de Vaughan Williams. Le disopyramide est un inhibiteur des canaux sodiques à effet stabilisant de membrane.

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 0),
- un allongement de la durée du potentiel d'action,
- une diminution de l'automatisme, de la vitesse de dépolarisation lente spontanée (phase 4),
- 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 nœud 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,

- la conduction est également ralentie dans les voies de conduction accessoire du syndrome de Wolff Parkinson-White (si les conductions antérograde et rétrograde sont ralenties, l'effet prédomine sur la conduction rétrograde).

Propriétés hémodynamiques

Le disopyramide :

- augmente les résistances périphériques,
- modifie peu la fréquence cardiaque et la pression artérielle,
- possède un effet inotrope négatif pouvant être marqué à fortes doses et/ou en cas d'insuffisance cardiaque pré-existante.

Autres propriétés pharmacologiques

Le disopyramide:

- est un anesthésique local,
- est un atropinique,
- n'a pas d'effet alpha ou bêta-bloquant,
- a une action anticholinergique (à l'origine d'effets indésirables),
- a un léger effet hypoglycémiant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après ingestion d'un comprimé de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, la biodisponibilité du disopyramide est de 90 à 100 %, comparable à celle des gélules.

Le taux plasmatique maximal est de $2,3 \pm 0,3$ µg/ml chez le sujet sain ($2,8 \pm 0,9$ µg/ml chez les malades alités porteurs d'une cardiopathie).

Il est atteint en 4,5 heures après la prise (en 6,1 heures chez les malades cardiaques alités).

Des concentrations plasmatiques moyennes de 3-9 µg/ml ont été atteintes rapidement après une administration de 400-800 mg de disopyramide par voie orale sous forme retard : ces concentrations ont persisté 12 heures.

La demi-vie plasmatique est de 13,5 heures (28,3 heures chez les malades cardiaques alités).

Dans le plasma, le disopyramide se lie principalement et de façon saturable à l'alpha-1-glycoprotéine acide (30 à 40 % environ chez l'adulte). Sa fraction libre peut varier en fonction des concentrations de disopyramide et de celles de sa protéine de liaison.

Le métabolite principal du disopyramide est le N-mono-déalkyl-disopyramide, issu d'une déalkylation hépatique de l'amine tertiaire de la chaîne latérale. Il possède une activité antiarythmique et des effets anticholinergiques.

Compte-tenu des données actuellement disponibles, le disopyramide serait principalement métabolisé au niveau du foie par le cytochrome CYP 3A.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire et fécale (respectivement 80 à 90 % et 10 à 20 %). La quantité éliminée dans les urines en 24 heures est le 1/3 de la dose ingérée et constituée pour 70% par du disopyramide libre et pour 30% par un métabolite (N-mono-déalkyl-disopyramide). Les pourcentages sont inversés pour l'élimination fécale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Monostéarate de glycérol, povidone, saccharose, stéarate de magnésium.
Enrobage : glucose, hypromellose, propylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH

ZIEGELHOF 24

17489 GREIFSWALD

ALLEMAGNE

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

- 34009 324 602 6 7 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 324 603 2 8 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.