

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rythmodan 100 mg, harde capsules.

Rythmodan 250 mg Long Action, tabletten met verlengde afgifte.
(disopyramide)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rythmodan 100 mg: 100 mg disopyramide.

Rythmodan 250 mg Long Action: 250 mg disopyramide, (onder de vorm van disopyramide-fosfaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Rythmodan 100 mg: 33,2 mg lactose

Rythmodan 250 mg Long Action: 30 mg sucrose en 3,53 mg glucose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Rythmodan 100 mg: tweekleurige (groen-geel) harde capsules.

Rythmodan 250 mg Long Action: tabletten met verlengde afgifte.

De tabletten zijn rond, biconvex, wit van kleur en hebben aan één zijde een breukgleuf. Ze zijn omhuld met een doorzichtige, kleurloze omhulling.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Preventieve behandeling van:
 - recidieven van volledige aritmie door atriumfibrillatie en -flutter na regularisatie;
 - aanvallen van reciproke paroxysmale tachycardie, ook bij het Wolff-Parkinson-White syndroom;
 - recidieven van ventriculaire tachycardie.
- Symptomatische behandeling van:
 - Hardnekkige en slecht getolereerde atriale en ventriculaire extrasystolen.
- Curatieve behandeling van:

- Atriumfibrillatie en -flutter wanneer elektrische cardioversie gecontra-indiceerd of onmogelijk is.
- Katheterisatie en bij hartchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De vermelde doseringen zijn enkel richtinggevend en dienen te worden aangepast aan elk afzonderlijk geval.

Dosering

Rythmodan 100 mg:

Bij volwassenen

- Ladingsdosis: 4 tot 6 capsules per dag.
Wanneer elektrische cardioversie gecontra-indiceerd of materieel onmogelijk is bij de behandeling van de volledige aritmie of van de flutter, kan de dosis tot 8 capsules per dag bedragen, deze dosis blijkt dikwijls de beste te zijn.
- Onderhoudsbehandeling:
De onderhoudsdosis wordt bepaald door progressief de dosis te verlagen zonder onder de minimale dosis van 1 capsule om de 6 uur, hetzij 4 capsules per 24 uur, te gaan.
- Voorbereiding op hartkatheterisatie en op hartchirurgie:
 - 3 tot 6 capsules per dag gedurende de drie voorafgaande dagen;
 - 2 capsules 's morgens vóór de katheterisatie.

Pediatrische patiënten

Als premedicatie voor hartkatheterisatie 150 tot 200 mg/m²/dag, of gemiddeld:

- tussen 4 en 6 jaar: 1 tot 2 capsules per dag;
- van 7 tot 14 jaar: 2 tot 3 capsules per dag.

Disopyramide mag bij kinderen enkel onder de zorg van en onder nauwgezette observatie door een specialist worden gebruikt.

De dagelijkse dosis varieert van 6 tot 30 mg/kg/dag, verdeeld over drie gelijke doses toegediend met gelijke tussenpozen.

De individuele respons en plasmaconcentraties moeten gecontroleerd worden en, indien nodig, gebruikt worden om het doseringsschema aan te passen.

Rythmodan 250 mg Long Action: Enkel voor volwassenen

Deze vorm onderscheidt zich van de voorafgaande door zijn verlengde werkingsduur waardoor doeltreffende bloedspiegels bekomen worden zonder extreme pieken en met een vereenvoudigde dosering; deze vorm is vooral bestemd voor patiënten die voordien met succes behandeld werden met Rythmodan 250 mg Long Action in plaats van 2 capsules Rythmodan 100 mg, driemaal daags.

Meestal 1 of 2 tabletten per dag, in twee innamen.

Eventueel: 3 tabletten per dag.

Er is geen ervaring met Rythmodan 250 mg Long Action bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, noch bij kinderen.

(De tablet is een deelbare tablet zodat nauwkeurige aanpassing van de dagelijkse dosis vergemakkelijkt wordt).

De passende dosering zal vastgesteld worden bij het begin van de behandeling met behulp van Rythmodan 100 mg, capsules.

1 tablet Rythmodan 250 mg Long Action 's morgens en 's avonds is equivalent met 2 capsules Rythmodan 100 mg, driemaal daags. Indien de dosering 3 tabletten Rythmodan 250 mg Long Action per dag overschrijdt, dient dit onder streng cardiologisch toezicht te gebeuren en/of onder de controle van de bloedconcentraties van disopyramide.

Bij bedlegerige bejaarden dient de dosering met de helft verminderd te worden.

Aangezien de eliminatie voornamelijk langs de urine gebeurt, is een dosisreductie bij ernstige nierinsufficiëntie noodzakelijk (1/3 of 1/5 van de gewone dosis).

De volgende dosering wordt aangeraden in deze situatie:

Creatinineklaring ml/min	Capsules van 100 mg
Normaal	Normale dosering
20-60	100 mg elke 8 uur
8 – 20	100 mg elke 12 uur
< 8	100 - 150 mg elke 24 uur

N.B. In dit geval wordt een frequente serumdosage van disopyramide aangeraden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Niet gecompenseerde hartinsufficiëntie.
- Ernstige hartinsufficiëntie, uitgezonderd wanneer deze secundair is aan een hartaritmie (zie rubriek 4.4)
- Associatie met andere geneesmiddelen welke ventriculaire aritmieën en meer bepaald torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Ernstige hypotensie.
- Sick sinus syndroom.
- Atrio-ventriculair blok van de tweede en de derde graad zonder pacemaker.
- Volledig bundeltakblok, voornamelijk als deze gepaard gaat met een A-V blok van de eerste graad of indien het een rechterblok betreft, gepaard met een linker hemiblok.
- Gesloten hoekglaucoom.

- Prostaathypertrofie met (antecedenten van) urineretentie.
- Bestaande verlenging van het QT-interval.

Rythmodan 250 mg Long Action mag niet aan kinderen, noch aan patiënten met lever- of nierinsufficiëntie toegediend worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartaandoeningen:

- Onvolledige bundeltakblok en hemiblok met een ongewijzigd PR-interval en bij afwezigheid van cardiomegalie, en dit in functie van de algemene toestand en de leeftijd van de patiënt.
- Klasse Ic (Vaughan Williams) anti-aritmica werden betrokken in de CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) studie, een lange termijn, multicentrische, gerandomiseerde, dubbel-blinde studie bij patiënten met asymptomatische, niet levensbedreigende ventriculaire aritmieën met een historiek van een recent myocard infarct (> 6 dagen maar < 2 jaar). Er werd een verhoging van de mortaliteit of van het aantal niet fatale hartsyncopes geobserveerd bij patiënten die klasse Ic anti-aritmica kregen vergeleken met die uit de placebogroep. Het is niet gekend of de resultaten van de CAST studie eveneens van toepassing zijn op de andere anti-aritmica en andere patiënten (zonder historiek van recent myocard infarct). Het is desalniettemin veiliger om dezelfde risico's in acht te nemen voor andere anti-aritmica in geval van structurele hartziekten.
- Het is niet bewezen dat langdurige onderdrukking van premature ventriculaire contracties met anti-aritmica plotse dood kan voorkomen noch dat anti-aritmica de overleving verhogen van patiënten met ventriculaire aritmie. Om deze redenen zouden anti-aritmica dus niet moeten voorgeschreven worden voor de behandeling van asymptomatische premature ventriculaire contracties.
- Elk anti-aritmicum kan ongewenste reacties vertonen indien gebruikt bij de behandeling van symptomatische niet levensbedreigende aritmieën; men moet dus steeds de voordelen van een anti-aritmische behandeling afwegen tegenover de nadelen ervan.
- Dodelijke en hemodynamisch significante aritmieën zijn moeilijk te behandelen en vormen een hoog risico voor de patiënt; de behandeling van dergelijke aritmieën dient in het ziekenhuis opgestart te worden.
- Bij patiënten met structurele hartziekten houden proaritmie en hartdecompensatie een bijzonder risico in voor gebruik van anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden.
- Disopyramidefosfaat dient niet te worden gebruikt voor patiënten met glaucoom. Bij patiënten met een geschiedenis van glaucoom of bij wie glaucoom voorkomt in de familie, dient de intraoculaire druk gemeten te worden voor aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Klinische bewaking en ECG:

- Bij patiënten met hartinsufficiëntie of die vroeger een hartinsufficiëntie vertoond hebben zal Rythmodan - wegens zijn negatief inotrope werking - met voorzichtigheid voorgeschreven

worden en dit enkel na een aangepaste digitalisbehandeling en onder een strikte monitoring van de cardiale functie.

- Voorzichtigheid is geboden bij bradycardie, syncopale neigingen, arteriële hypotensie en/of electrocardiografische anomalieën (verlenging van het QT-interval of van de atrioventriculaire geleiding; meer uitzonderlijk kan zich een verbreding van het QRS-complex > 12/100 sec. of een bundeltakblok voordoen). Bij het ontstaan van een atrioventriculair blok of van een bundeltakblok zal men de behandeling met Rythmodan onderbreken.
- Verergering van een bestaande aritmie of het optreden van een nieuw type van aritmie noodzaakt een herevaluatie van de disopyramide behandeling.

Kalium oneevenwicht:

- Voorzichtigheid is geboden in geval van hypokaliëmie, hyperkaliëmie en eveneens in geval van associatie met laxativa die de intestinale motoriek verhogen of diuretica met risico op hypokaliëmie. Een oneevenwicht in de kaliumbalans kan aritmieën uitlokken. Bijgevolg dient men de kaliëmie op te volgen en te corrigeren indien nodig. Anti-aritmica kunnen gevaarlijk zijn bij patiënten met hypokaliëmie.

Atropineachtige effecten:

- Gezien zijn anticholinergische werking wordt disopyramide best niet toegediend in geval van myasthenia gravis of bij urineretentie tenzij er gepaste maatregelen genomen worden; waaronder draineren via katheter of operatieve verlichting bij patiënten die lijden aan urineretentie. Urineretentie als gevolg van de inname van Rythmodan kan zich zowel bij mannen als bij vrouwen manifesteren maar mannen die lijden aan goedaardige prostaahypertrofie vertonen een verhoogd risico. Bij patiënten met een familiale historiek van glaucoom moet de intra-oculaire druk gemeten worden vóór de inname van Rythmodan. Disopyramide moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die lijden aan myasthenia gravis gezien zijn anticholinergische werking een acute myastheniacrisis kan uitlokken bij deze patiënten.
- Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van glaucoom of prostatisme.
- Er bestaat een risico op cognitieve aandoeningen bij bejaarde patiënten waarbij een medische zorg noodzakelijk is.
- Er bestaat een risico op paralytische ileus, vooral bij ouderen, in geval van gelijktijdig gebruik met anticholinergica of indien het plasmaniveau van disopyramide toeneemt (zie rubriek 4.5 en 4.9)

Voor de andere atropineachtige effecten, zie rubriek 4.8.

Hypoglykemie:

- Gezien het risico op hypoglycemie, die soms ernstig kan zijn, zijn regelmatige controles van de glycemie aangewezen bij bejaarde of ondervoede patiënten, bij diabetici onder behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij nier- of leverinsufficiëntie moet de posologie verminderd worden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten:

Bij pediatrie populaties moeten de respons en plasmaconcentraties bij patiënten gecontroleerd worden en, indien nodig, gebruikt worden om het doseringsschema aan te passen. Pediatrie patiënten met leverinsufficiëntie kunnen een risico lopen op verhoogde blootstelling.

Rythmodan 100 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Rythmodan 250 mg Long Action bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Rythmodan 250 mg Long Action bevat glucose. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

• Associaties die gecontra-indiceerd zijn:

- *Associatie met anti-aritmica*

De associatie van anti-aritmica werd onvoldoende bestudeerd. Het effect van dergelijke associatie kan onvoorspelbaar zijn; ze moet dus vermeden worden behalve bij bepaalde omstandigheden (bv. β -blokkers in geval van angina pectoris; digoxine met β -blokkers en verapamil om de atriumfibrillatie te controleren) wanneer de individuele doeltreffendheid is aangetoond door gespecialiseerde testen.

Anti-aritmica (Vaughan Williams classificatie):

- Klasse I: zo goed als alle, fenytoïne inbegrepen
- Klasse II: β -blokkers
- Klasse III: amiodarone, bretylium, d-sotalol, ibutilide
- Klasse IV: verapamil, diltiazam, lidoflazine, bepridil.

- Geneesmiddelen met risico op torsades de pointes, namelijk:

- Tri- en tetracyclische antidepressiva
- Erythromycine langs IV weg
- Vincamine
- Neuroleptica (droperidol, benzamides zoals amisulpride, sultopride).

• Associaties die niet aanbevolen worden:

- *Andere geneesmiddelen met risico op torsades de pointes, namelijk:*

- Astemizole
- Cisapride
- Pentamidine
- Pimozide
- Sparfloxacin
- Terfenadine

- Anti-malaria middelen (halofantrine, chloroquine)

- *Fosfodiësterase type 5-inhibitoren* (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Fosfodiësterase type 5-inhibitoren kunnen het risico op verlenging van het QT-interval verhogen. Gelijktijdige toediening van disopyramide met deze geneesmiddelen kan mogelijk dit effect van QT-verlenging versterken. Deze associatie wordt dus niet aanbevolen.

Er bestaan aanwijzingen dat disopyramide gemetaboliseerd wordt door het lever CYP3A4. Alhoewel er geen studies beschikbaar zijn bij de mens, kan de gelijktijdige toediening van significante inhibitoren van dit iso-enzym (vb. bepaalde antimycotische macroliden of azolen) het disopyramide serumgehalte doen toenemen. Daarentegen kunnen inductoren van het CYP3A (vb. rifampicine, bepaalde anticonvulsiva) het serumgehalte van disopyramide doen afnemen en het serumgehalte van het MN-disopyramide doen toenemen. Gezien de ernst van deze potentiële effecten niet voorspelbaar is, worden deze associaties niet aangeraden.

- *Stimulerende laxativa: gebruik een ander type laxativum.*

• Associaties waarbij voorzichtigheid geboden is:

- Hypokaliëmerende geneesmiddelen (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") zoals bepaalde diuretica, amfotericine B, tetracosactide (corticotrofine analoog), corticoïden (gluco en mineralo).

- Atropine en andere anticholinergica, fenothiazines inbegrepen, kunnen de atropineachtige effecten van disopyramide versterken.

- Een *in-vitro* studie heeft aangetoond dat roxithromycine het proteïnegebonden disopyramide kan verdringen; deze competitieve eiwitbinding kan leiden tot verhoogde serumgehalten van vrij disopyramide *in-vivo*.

- Ingeval er een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat gemetaboliseerd wordt via CYP3A, zoals theofylline, HIV protease inhibitoren (ritonavir, indinavir, saquinavir), cyclosporine A of warfarine, moet men er rekening mee houden dat disopyramide waarschijnlijk eveneens een substraat is van dit iso-enzym en dat een competitieve inhibitie van het metabolisme de serumgehalten van deze geneesmiddelen kan doen toenemen.

- De gelijktijdige inname van fenobarbital kan de disopyramideklaring versnellen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Disopyramide kan uteriene contracties veroorzaken tijdens de zwangerschap. Disopyramide dringt doorheen de hemato-placentaire barrière. Het zal enkel toegediend worden indien de arts beoordeelt dat de voordelen voor de patiënte groter zijn dan de eventuele risico's voor het kind.

Disopyramide komt in de moedermelk terecht in concentraties die dicht bij de serumwaarden liggen. Men zal dus Rythmodan niet voorschrijven gedurende de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bepaalde bijwerkingen kunnen de reactiesnelheid en de concentratie van de patiënt verminderen en bijgevolg de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

- Hartaandoeningen
 - Het product geeft bij alle patiënten een verminderd hartdebiet (negatief inotrop effect). In enkele uitzonderlijke gevallen werd ernstige hartinsufficiëntie geobserveerd slechts enkele uren na orale toediening.
 - Een aritmogeen effect is mogelijk met Rythmodan; torsades de pointes en ventriculaire tachycardieën werden geobserveerd. In zeer zeldzame gevallen kan disopyramide door zijn gecombineerd effect op het atrium en de atrioventriculaire junctie, in aanwezigheid van een flutter, de frequentie van de ventriculaire respons versnellen en een slecht getolereerde tachycardie met verhoogde frequentie veroorzaken.
 - Episodes van ernstige hartinsufficiëntie, collapsus of zelfs shock van cardiale oorsprong werden beschreven, in het bijzonder bij patiënten die lijden aan structurele hartziekten. Het zwakke hartdebiet dat hiervan het gevolg is, kan hypotensie veroorzaken, nierinsufficiëntie en/of acute leverischemie die lijkt op acute hepatocellulaire hepatitis
 - In enkele gevallen werd er een geleidingsvertraging, een verlenging van het QT-interval, een gematigde en voorbijgaande verlenging van het QRS en, bij hoge dosering, een overgang van een onvolledig naar een volledige blok waargenomen. (AV-blok en bundeltakblok)
 - Bradycardie, sinusale blok.

Andere bijwerkingen

De frequenties van de hierna vermelde mogelijke bijwerkingen worden momenteel gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

- Atropineachtige effecten (zie tevens de rubriek 4.4)

Niet bekend:

- Nier- en urinewegaandoeningen: dysurie, acute urineretentie
Deze urinewegaandoeningen doen zich het vaakst voor bij mannen, voornamelijk bij prostaatlijders, maar ze kunnen eveneens bij vrouwen voorkomen.
 - Oogaandoeningen: accommodatiestoornissen, diplopie.
 - Maagarmstelselaandoeningen: droge mond, constipatie, paralytische ileus.
 - Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: impotentie.
 - Zenuwstelselaandoeningen: myasthenia gravis-crisis, cognitieve aandoeningen.
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen
- Zeer zelden: agranulocytose, neutropenie.

- Voedings- en stofwisselingsstoornissen
 - Zelden: gevallen van hypoglykemie, die soms ernstig kan zijn, werden gerapporteerd. Zie tevens de paragraaf "Hypoglykemie" in rubriek 4.4.
- Psychische stoornissen
 - Soms: depressie, hallucinaties.
- Zenuwstelselaandoeningen
 - Zeer zelden: hoofdpijn, vertigo.
- Maagdarmstelselaandoeningen
 - Niet bekend: braken, diarree, epigastralgie, nausea, anorexia.
- Lever- en galaandoeningen
 - Zeer zelden: gevallen van cholestatische geelzucht werden gemeld.
- Huid- en onderhuidaandoeningen
 - Zelden werden huiduitslag en anafylactische reacties (urticaria, angioedeem en shock, deze laatste meestal geassocieerd aan het parenteraal gebruik van disopyramide) gerapporteerd.
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
 - Niet bekend: myalgie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Overdosering

De therapeutische plasmawaarden mogen de 6 µg/ml niet overschrijden.

Boven deze waarden kunnen er zich problemen voordoen.

Symptomen van overdosering:

- Toxische plasmaspiegels worden weerspiegeld in anomalieën in het ECG zoals:
Duidelijke verlenging van het QT-interval als premonitoir teken van andere aritmieën, in het bijzonder torsades de pointes die aanleiding kunnen geven aan herhaalde syncopes.
Verlenging van het QRS complex
Atrioventriculaire blok van variabele graad.
- Klinische tekens die bij overdosering kunnen voorkomen:
Paralytische ileus (vooral bij oudere patiënten), bilaterale mydriase (suggestief voor overdosering)
Toestand van syncope, hypotensie of shock
Hartstilstand te wijten aan een intraventriculaire blok of een asystole.
Ademhalingsstoornissen.
Coma (met bilaterale mydriase) bij massieve intoxicatie.

Behandeling van overdosering:

Buiten de prostigminederivaten om de anticholinergische effecten te behandelen, bestaat er geen specifiek antidotum voor disopyramide. De behandeling zal symptomatisch zijn.

De symptomatische behandeling van een acute overdosering gebeurt op een afdeling intensieve zorgen onder hartmonitoring. Mogelijke symptomatische maatregelen:

- Vroegtijdige maagspoeling,
- toediening van een purgeermiddel gevolgd door actieve kool langs orale weg of langs een maagsonde,
- IV toediening van isoprenaline en/of andere vasopressoren en/of positief inotrope stoffen,
- Indien nodig: infusie met lactaat en/of magnesium, elektrosystolische ondersteuning, cardioversie, plaatsen van een intra-aorta ballon (tegen pulsatie) en geassisteerde mechanische ventilatie, hemodialyse, hemofiltratie of hemoperfusie met actieve kool werd toegepast om het serumgehalte van disopyramide te verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: harttherapie, antiaritmica, klasse Ia, ATC-code: C01BA03.

Disopyramide of 4,diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl) butyramide behoort tot de groep IA volgens de Vaughan Williams indeling (antiaritmicum met membraanstabilerend effect).

1) Elektrofysiologische en antiaritmische eigenschappen:

Disopyramide is actief op diverse experimentele modellen van atriale en ventriculaire aritmieën, al dan niet ischemisch:

Elektrofysiologisch effect op de cel:

- vermindering van de depolarisatiesnelheid en van de amplitude van de actiepotentiaal (fase O);
- verlenging van de duur van de actiepotentiaal;
- vermindering van de trage spontane depolarisatiesnelheid (fase 4) en van de automaticiteit;
- verlenging van de effectieve refractaire periode ter hoogte van atrium en ventrikel.

Klinisch elektrofysiologisch effect:

- de automaticiteit van de sinus wordt lichtjes gewijzigd (behalve bij atropinisatie of ziekten t.h.v. de sinus);
- het effect op de geleiding in de atrio-ventriculaire knoop is afhankelijk van de vagale tonus; gewoonlijk wordt hier de geleiding weinig gewijzigd;
- de geleiding wordt vertraagd in de bundel van His en in de vezels van Purkinje; de atrio-ventriculaire geleidingstijd is in mindere mate verlengd dan bij kinidine;
- de geleiding wordt eveneens vertraagd in de abnormale geleidingswegen bij het Wolff-Parkinson-White syndroom (indien zowel de anterograde als retrograde geleidingen vertragen, wordt vooral de retrograde geleiding beïnvloed).

2) Effect op het hartritme:

De hartfrequentie is meestal onveranderd of lichtjes toegenomen.

3) Hemodynamische eigenschappen:

Disopyramide verhoogt lichtjes de perifere weerstand van de bloedvaten.

Het heeft een negatief inotropie effect, dat toeneemt bij hoge doses en/of in geval van een vooraf aanwezige hartinsufficiëntie.

4) Andere farmacologische eigenschappen:

- disopyramide heeft een atropine-effect;
- het heeft niet de eigenschappen van - of β -blokkers;
- het bezit een lokaal anesthetisch effect.

Rythmodan 100 mg:

Pediatrie patiënten

Er werden geen gecontroleerde pediatrie onderzoeken uitgevoerd. Eén ongecontroleerd onderzoek beoordeelde de elektrofysiologische effecten van disopyramide bij 14 kinderen met congenitale hartziekte in de leeftijd van 7 maanden tot 14 jaar. Een enkelvoudige intraveneuze dosis disopyramidefosfaat werd toegediend (2 mg/kg, maximaal 50 mg). Er werd melding gemaakt van significante verlengingen van de refractaire periodes van het atrium en de atrioventriculaire (AV)-knoop, alsook van een significante verlenging van het His-ventriculaire (HV) interval. Er werden geen bijwerkingen gemeld. In een ander onderzoek met 15 patiënten in de leeftijd van 9 dagen tot 14 jaar met aritmie startte men met orale disopyramide aan 3 tot 6 mg/kg, en werd na 48 uur verhoogd tot de predosis plasmaconcentratie disopyramide van

> 2 mg/L werd bereikt. De dosis disopyramide die nodig was om een plasmaconcentratie binnen het therapeutisch bereik te bekomen, varieerde van 3 mg/kg tot 36 mg/kg, waarbij de hoogste vereiste dosis de jongste patiënt betrof. Zeven van de vijftien proefpersonen (46%) bereikte controle over de aritmie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Rythmodan 100 mg:

- 90% van de ingenomen dosis disopyramide wordt geabsorbeerd.
- De plasmaconcentratie is het hoogst 1/2 uur tot 3 uur na inname; vervolgens behoudt zij gedurende 3 tot 4 uur een plateau-waarde, waarna de concentratie daalt.
- De plasma-halfwaardetijd varieert van 8u 40 min (bij gezonde ambulante personen) tot 15 u 50 min (bij bedlegerige personen met een hartaandoening).
- 90 tot 100% wordt geëlimineerd in 5 dagen, waarvan het merendeel binnen de 3 eerste dagen. De excretie is zowel urinair als fecaal.
- De urinaire excretie gebeurt vroegtijdig en is maximaal na 4 uur; binnen de 24 uur is 1/3 van de ingenomen dosis geëlimineerd, zij bestaat voor 70% uit vrij disopyramide en voor 30% uit een metaboliet. Deze verhouding ligt omgekeerd voor de fecale eliminatie.

Pediatrische patiënten

In de pediatrische populatie werden een hogere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd waargenomen in vergelijking met volwassenen. Dit kan worden verklaard door een hogere metabole klaring in de pediatrische populatie.

Rythmodan 250 mg Long Action:

In vergelijking met de capsules is de geabsorbeerde hoeveelheid actief bestanddeel equivalent, maar er is geen piek voor de plasmaconcentraties wegens de progressieve absorptie.

Bij herhaaldelijke inname gedurende 4 of 5 dagen merkt men slechts een klein verschil tussen de minimale en maximale plasmaconcentraties.

Farmacokinetische parameters:

	Gezonde ambulante personen	Bedlegerige hartpatiënten
Plasmaconcentratiepiek	(2,26 +/- 0,3) µg/ml	(2,84 +/- 0,94) µg/ml
Piek-tijdstip	4 u. 50 min.	6 u. 12 min.
Halfwaardetijd	13 u. 50 min.	28 u. 30 min.

Deze farmacokinetische kenmerken laten 2 innames per dag toe.

- 50 tot 70% van het disopyramide bindt zich met serumproteïnen, afhankelijk van de plasmaconcentratie.
- Ongeveer 16% van een orale dosis disopyramidefosfaat wordt tijdens de eerste passage gemetaboliseerd. Het mono-N-dealkylderivaat, de belangrijkste metaboliet, heeft duidelijk een minder anti-aritmische werking dan disopyramide zelf, maar is wel een krachtiger anticholinergicum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek die relevant zijn voor de voorschrijver dan deze vermeld in de andere rubrieken van deze Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rythmodan 100 mg:

Lactosemonohydraat – maïszetmeel – talk – magnesiumstearaat per tweekleurige capsule (= gelatine – titaandioxide – indigotine – geel ijzeroxide).

Rythmodan 250 mg Long Action:

Glycerolmonostearaat – povidone – saccharose – magnesiumstearaat per tablet – hypromellose – watervrije glucose – propyleenglycol voor de omhulling.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er werden geen gevallen van onverenigbaarheid gemeld.

6.3 Houdbaarheid

Rythmodan 100 mg: 3 jaar

Rythmodan 250 mg Long Action: 3 jaar

Houdbaarheid: zie uiterste gebruiksdatum op de verpakking
(Exp.: maand-jaar = uiterste gebruiksdatum)

De uiterste gebruiksdatum is de laatste dag van de vermelde maand.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C en buiten invloed van het licht.
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rythmodan 100 mg, harde capsules: doos van 40 en 120 capsules in PVC/Aluminium blisterverpakking.

Rythmodan 250 mg Long Action, tabletten met verlengde afgifte: doos van 40 tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rythmodan 100 mg, capsules: BE248202

Rythmodan 250 mg Long Action, tabletten met verlengde afgifte: BE248211

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Rythmodan 100 mg, capsules:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/01/1969

Datum van laatste verlenging: 20/06/2008.

Rythmodan 250 mg Long Action, tabletten met verlengde afgifte:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/04/1982

Datum van laatste verlenging: 20/06/2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

Goedkeuringsdatum: 03/2025