

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 base250,0 mg)

Pour un comprimé enrobé.

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 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.

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.

La posologie recommandée est de 2 comprimés de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé /jour (500 mg/j en 2 prises) chez l'adulte aux fonctions hépatique et rénale normales.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg (la présence d'un sillon de cassure facilite l'adaptation précise de la dose journalière).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (habituellement: 1/2 comprimé de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé, matin et soir).

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.

En cas d'insuffisance rénale, la forme RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

En cas d'insuffisance hépatique, la forme RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé, est contre-indiquée.

Population pédiatrique

Sans objet.

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 2ème et du 3ème degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage;
- allongement de QT préexistant;
- glaucome, myasthénie, troubles urétrorostatiques, notamment hypertrophie prostatique (liés à l'activité anticholinergique du disopyramide);
- association avec:
 - les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol, névibolol),
 - 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;
- utilisation chez l'enfant.

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 terme 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)

Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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.
- 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)
-

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la forme Rythmodan LP 250 mg à libération prolongée, comprimé enrobé est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la forme Rythmodan 250 mg LP à libération prolongée, comprimé enrobé est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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).

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, luméfantrine, 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, quinidiniques, 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)

+ Bêta-bloquants 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, luméfantrine, 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, cyamemazine, droperidol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, 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.

+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, 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

Cardiaques (voir rubrique 4.4)

- 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:
 - urinaires: dysurie, rétention aiguë d'urine, notamment en cas d'hypertrophie prostatique (voir rubrique 4.3);
 - visuels: troubles de l'accommodation, diplopie; glaucome
 - digestifs: sécheresse de la bouche, constipation;
 - troubles psychiatriques.
 - troubles cognitifs.
- Epigastralgies, nausées, vomissements, anorexie, diarrhée.
- Impuissance
- Rarement: hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma (voir rubrique 4.4), sensation vertigineuse.

- Exceptionnellement: ictère cholestatique, céphalée, rash, neutropénie, agranulocytose, réaction de type anaphylactique avec urticaire, angio-œdème (essentiellement avec la forme orale) et parfois choc (essentiellement avec la forme IV).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.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 : ANTIARYTHMIQUE Classe I a, code ATC : C01BA03 (système cardiovasculaire).

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 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 LP à 250 mg, 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 MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

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

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

Disopyramide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Disopyramide..... 322,5 mg
(Correspondant à disopyramide base250,0 mg)
Pour un comprimé enrobé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : saccharose et glucose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé enrobé.

Boite de 20 ou 60.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

Disopyramide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

Disopyramide

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.>
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?
3. Comment prendre RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : ANTIARYTHMIQUE Classe I a - code ATC : C01BA03 (système cardiovasculaire).

Ce médicament est préconisé dans le traitement et la prévention de certains troubles graves du rythme cardiaque ainsi que dans la prévention des chocs cardiaques électriques chez certains patients porteurs de défibrillateurs implantables.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ne prenez jamais RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au disopyramide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- certains troubles de la conduction cardiaque ou du rythme,
- certaines anomalies électriques cardiaques,
- insuffisance cardiaque non contrôlée,
- en association avec les médicaments suivants:
 - Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (comme bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) à cause du risque de décompensation cardiaque.
 - Certains médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (risque majoré de troubles du rythme cardiaque): les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine), les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), le bépridil, le diphémanil, la vincamine IV (autres médicaments du système cardiovasculaire), le cisapride (médicament stimulant la motricité digestive), la mizolastine (médicament antiallergique), la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la spiramycine IV (antibiotiques).
- risque de glaucome (augmentation de la pression artérielle de l'œil),

- difficulté pour uriner d'origine prostatique ou autre,
- fatigue musculaire.
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique,
- chez l'enfant.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé.

Mises en garde

- La prise concomitante de ce médicament est déconseillée avec certains médicaments contre les parasites et pour certaines maladies neurologiques (antiparasitaires et neuroleptiques), avec l'érythromycine (voie orale), la josamycine, la clarithromycine (antibiotiques) et la méthadone.
- Ce médicament contient du glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez 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 JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

Précautions d'emploi

Avant de prendre ce médicament, prévenez votre médecin :

- si vous souffrez de troubles du rythme cardiaque,
- si vous avez déjà souffert d'une défaillance du fonctionnement du cœur (insuffisance cardiaque),
- si vous avez un taux trop élevé ou trop bas de potassium dans le sang ou un taux trop bas de magnésium dans le sang,
- si vous portez un stimulateur cardiaque,
- si vous souffrez d'une insuffisance rénale ou hépatique,
- si vous avez un glaucome (une maladie de l'œil souvent causée par une pression anormalement élevée dans l'œil, qui endommage le nerf optique et peut conduire à la cécité : dans ce cas vous ne devez pas utiliser ce médicament),
- si vous avez déjà eu un glaucome dans votre vie ou si quelqu'un dans votre famille a déjà eu un glaucome : dans ce cas votre médecin doit mesurer votre pression oculaire avant de vous prescrire ce médicament.

Pendant le traitement, votre médecin devra surveiller votre taux de sucre dans le sang (glycémie) en particulier :

- si vous avez plus de 65 ans,
- si vous souffrez de malnutrition,
- si vous êtes traités pour un diabète,
- si vous souffrez d'insuffisance rénale.

Chez le sujet âgé, il y a un risque d'altération des fonctions cognitives qui nécessitent une surveillance médicale (voir Quels sont les effets indésirables éventuels ?).

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec certains médicaments (voir Ne prenez jamais RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé).

- Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol).
- 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.

Les associations avec les médicaments suivants sont déconseillées:

- certains traitements antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine);
- certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride).
- Clarithromycine, érythromycine (voie orale), josamycine (antibiotiques).
- Méthadone.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS AUTRES MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN en particulier avec:

Certains médicaments contre les convulsions (phénytoïne, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital) ou qui diminuent la fréquence cardiaque (notamment antiarythmiques de classe I a, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques), des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang (diurétiques hypokaliémians, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV), l'esmolol, la rifampicine.

Il est possible qu'un blocage de votre intestin puisse survenir à cause d'une paralysie de vos muscles intestinaux, plus particulièrement si vous êtes âgés, et quand ce médicament est pris avec d'autres médicaments qui peuvent provoquer des constipations ou dans des situations où le taux sanguin de ce médicament est augmenté (par exemple lors de problème rénaux ou hépatiques ou si vous avez pris une dose trop importante de ce médicament.

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Allaitement

Ce médicament passe dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé en cas de traitement chronique.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé peut entraîner des troubles de la vue (troubles de l'accommodation, vision double), des sensations vertigineuses, des hypoglycémies (voir rubrique QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?).

Demandez conseil à votre médecin et ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous avez déjà ressenti ou si vous ressentez ces effets indésirables.

Par ailleurs, malgré le traitement par RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé, des troubles du rythme cardiaque peuvent encore survenir (voir rubrique QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?). Un avis médical est nécessaire pour la conduite ou l'utilisation de machines.

RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé contient du saccharose et du glucose.

3. COMMENT PRENDRE RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?

Posologie

La posologie recommandée est de 2 comprimés par jour en 2 prises.

Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour en 2 prises, soit 750 mg.

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, la posologie doit être réduite de moitié (1/2 comprimé de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé matin et soir).

Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson sans les croquer.

Fréquence d'administration

2 prises quotidiennes: matin et soir.

Durée du traitement

Dans tous les cas se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Si vous avez pris plus de RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle, prévenir immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- cardiaques
 - Comme tous les antiarythmiques, ce médicament peut entraîner l'aggravation ou l'apparition de troubles du rythme cardiaque (troubles du rythme ventriculaire). Ces accidents sont favorisés par une hypokaliémie (taux de potassium bas dans le sang) et/ou l'association à d'autres antiarythmiques et/ou une maladie cardiaque (cardiopathie) ou à des anomalies cardiaques sévères.
 - Des troubles de la conduction cardiaque et des poussées aiguës d'insuffisance cardiaque, peuvent survenir en cas de maladie cardiaque sévère pouvant générer des complications.
- autres effets indésirables

- Possibilité de troubles urinaires: difficultés pour uriner, notamment en cas d'augmentation du volume de la prostate (hypertrophie prostatique),
- oculaires: troubles de l'accommodation (aptitude de l'œil à s'adapter pour voir de près ou de loin), augmentation de la tension oculaire chez les patients porteurs d'un glaucome, vision double,
- impuissance,
- digestifs: troubles digestifs, sécheresse de la bouche,
- insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique aiguë,
- troubles psychiatriques,
- altération des fonctions cognitives (troubles de la mémoire, du langage, de l'écriture, du jugement, de la compréhension et du raisonnement),
- un déficit en globules blancs appelés granulocytes,
- rarement : hypoglycémie (quantité insuffisante de sucre dans le sang) chez les sujets âgés et chez certains diabétiques pouvant aller jusqu'au coma, sensation vertigineuse,
- exceptionnellement: ictère cholestatique (variété de jaunisse), réaction anaphylactique avec angio-œdème et parfois choc, urticaire, maux de tête, éruptions cutanées, neutropénie (quantité insuffisante de certains globules blancs dans le sang) pouvant se traduire par une fièvre inexpliquée ou des signes d'infection.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé

- Les substances actives sont :

Disopyramide (phosphate)	322,5 mg
(Correspondant à disopyramide base	250,0 mg)

Pour un comprimé enrobé.
- Les autres composants sont : Monostéarate de glycérol, povidone, saccharose, stéarate de magnésium.
Enrobage: glucose, hypromellose, propylèneglycol.

Qu'est-ce que RYTHMODAN 250 mg A LIBERATION PROLONGEE, comprimé enrobé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés enrobés. Boîte de 20 ou 60.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**SANOFI-AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**SANOFI-AVENTIS FRANCE**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

Fabricant**SANOFI WINTROP INDUSTRIE**

56 ROUTE DE CHOISY-AU-BAC

60205 COMPIEGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).