

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RITMODAN RETARD 250 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 322,5 mg di disopiramide fosfato pari a 250 mg di disopiramide base

Eccipienti con effetti noti:

saccarosio 30 mg, glucosio anidro 3,5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento preventivo

- delle ricadute di aritmia completa con fibrillazione atriale e del flutter dopo regolarizzazione del ritmo
- delle ricadute di tachicardia parossistica e ventricolare
- delle alterazioni del ritmo nell'infarto miocardico

Trattamento curativo

- delle extrasistoli atriali o ventricolari.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Abitualmente 1 o 2 compresse al giorno, in 2 somministrazioni; eventualmente 3 compresse al giorno, sempre in 2 somministrazioni (una barra di rottura nelle compresse facilita l'adattamento alla esatta posologia giornaliera).

La posologia utile sarà stabilita all'inizio del trattamento con Ritmodan capsule.

L'equivalenza di attività è realizzata con la somministrazione di una compressa al mattino e di una alla sera di Ritmodan Retard, invece di 2 capsule 3 volte al giorno di Ritmodan. Una dose superiore a 3 compresse al giorno potrà essere somministrata solo sotto stretta sorveglianza cardiologica e/o tenendo controllata la concentrazione plasmatica di disopiramide.

#### *Pazienti con insufficienza epatica o renale*

Non vi è esperienza circa l'utilizzo delle compresse a rilascio modificato nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

#### *Anziani*

è raccomandata cautela negli anziani a causa della possibile riduzione della velocità di filtrazione glomerulare renale e della funzionalità epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è esperienza circa l'utilizzo delle compresse a rilascio modificato nei bambini.

#### 4.3 Controindicazioni

Ritmodan Retard è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non regolato con impianto di PMK
- blocco di branca associato a blocco atrioventricolare di primo grado
- doppio blocco (emblocco sinistro posteriore o anteriore e blocco di branca destro)
- pre-esistente allungamento del tratto QT
- grave disfunzione del nodo seno-atriale
- grave scompenso cardiaco non secondario ad aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4)
- somministrazione concomitante di altri farmaci antiaritmici o farmaci che possono provocare aritmie ventricolari e particolarmente torsione di punta (vedere paragrafo 4.5)
- le compresse a rilascio prolungato sono controindicate nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### *Patologie cardiache*

- I farmaci antiaritmici della classe Ic (classificazione Vaughan Williams) sono stati inclusi nello studio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), uno studio a lungo termine, multicentrico, randomizzato e in doppio-cieco, in pazienti con precedente infarto miocardico (da almeno sei giorni e da meno di due anni) e aritmie ventricolari asintomatiche non severe. Nel gruppo di pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici, appartenenti alla classe Ic, fu osservato, rispetto al gruppo placebo, una maggior incidenza di mortalità e di arresto cardiaco non fatale. L'estensione dei risultati dello studio CAST agli altri farmaci antiaritmici e ad altre popolazioni (es. pazienti senza recente infarto miocardico) è discutibile ma attualmente, per sicurezza, si considera che il rischio osservato nello studio CAST, possa essere previsto anche con altri farmaci antiaritmici e per altri pazienti con malattia cardiaca conclamata.
- Non esiste evidenza che la prolungata soppressione delle aritmie ventricolari, ottenuta con terapia antiaritmica, possa prevenire la morte improvvisa. I farmaci antiaritmici non hanno dimostrato capacità di prolungare la sopravvivenza nei pazienti con aritmie ventricolari. Per tali ragioni, i farmaci antiaritmici non devono essere prescritti per il trattamento di pazienti con aritmie ventricolari asintomatiche che non alterano significativamente l'emodinamica cardiaca.
- Tutti i farmaci antiaritmici possono causare effetti indesiderati quando utilizzati per trattare aritmie sintomatiche che non mettono il paziente in pericolo di vita; il beneficio atteso deve essere valutato contro i rischi.
- Nei pazienti con patologie cardiache conclamate, la proaritmia e lo scompenso cardiaco costituiscono un particolare rischio associato ai farmaci antiaritmici. Pertanto è necessaria un'attenzione particolare nella prescrizione di questi farmaci per il trattamento delle patologie sopra citate.
- Disopiramide non deve essere utilizzata nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata, a meno che l'insufficienza non sia secondaria ad un'aritmia. Se la disopiramide deve essere utilizzata in tali casi si richiedono attenzione e monitoraggio particolari.
- L'aritmia emodinamicante rilevante, o che mette il paziente in pericolo di vita, è difficile da trattare ed i pazienti che ne sono affetti sono particolarmente a rischio. Il trattamento di tali aritmie, indipendentemente dalle modalità, deve essere effettuato in ospedale.

Disopiramide deve essere evitata in pazienti con glaucoma. Nei pazienti con anamnesi di glaucoma o con una storia familiare di glaucoma, la pressione intraoculare deve essere misurata prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### *Monitoraggio clinico ed elettrocardiografico*

- I pazienti con patologia cardiaca conclamata possono essere particolarmente sensibili all'effetto depressivo (proprietà inotrope negative) di disopiramide. Il trattamento deve perciò essere effettuato sotto attento controllo medico, monitorando la funzionalità cardiaca.
- Il peggioramento di un'aritmia esistente o la comparsa di un nuovo tipo di aritmia, richiedono un'immediata rivalutazione della terapia con disopiramide.
- Analogamente, in caso di comparsa di un blocco atrioventricolare o blocco bifascicolare, la terapia con disopiramide deve essere rivalutata
- Si devono monitorare l'intervallo QT (JT) e la durata del tratto QRS, sospendendo disopiramide in caso di allargamento superiore al 25%.

Ritmodan retard deve essere usato solo con cautela nei pazienti con flutter atriale o tachicardia atriale con blocco, poiché può verificarsi la conversione di un blocco AV parziale in risposta 1: 1, con conseguente tachiaritmia potenzialmente più grave.

L'insorgenza di ipotensione dopo somministrazione di disopiramide richiede l'immediata interruzione del medicinale. Ciò è stato osservato specialmente in pazienti con cardiomiopatia o con insufficienza cardiaca congestizia scompensata. La ripresa della terapia deve avvenire a basse dosi con stretto monitoraggio del paziente.

### *Squilibrio nel bilancio del potassio*

Alterazioni del potassio possono da sole indurre aritmia e pertanto deve essere monitorata la kaliemia. È necessario correggere qualsiasi diskaliemia, particolarmente in concomitanza con la somministrazione di diuretici.

I farmaci antiaritmici possono rivelarsi pericolosi nei pazienti con ipokaliemia.

Durante il trattamento con disopiramide è necessario controllare il bilancio del potassio che, se necessario, deve essere corretto. In caso di trattamento concomitante con diuretici o lassativi stimolanti i pazienti sono particolarmente a rischio di comparsa di ipokaliemia.

### *Effetti atropino-simili*

Esiste il rischio di comparsa di:

- ipertensione oculare nei pazienti con glaucoma ad angolo stretto
- ritenzione urinaria acuta in pazienti con ipertrofia prostatica
- ileo paralitico, soprattutto negli anziani, in un contesto di uso concomitante con farmaci anticolinergici o aumento dei livelli plasmatici di disopiramide (vedere paragrafi 4.5 e 4.9)
- peggioramento della miastenia grave
- disturbi cognitivi nei pazienti anziani che richiedono attenzione medica (Per altri effetti atropino-simili vedere paragrafo 4.8)

### *Ipoglicemia*

Sono stati riportati casi di ipoglicemia in associazione con la somministrazione di disopiramide. Considerato il rischio di ipoglicemia, a volte severa, in particolare nei soggetti anziani o malnutriti, nei diabetici sotto terapia e nei pazienti con insufficienza renale si deve monitorare la glicemia.

I livelli di zuccheri nel sangue devono essere monitorati in tutti i pazienti. Si consiglia una stretta aderenza alla posologia raccomandata. Se si dovesse manifestare ipoglicemia il trattamento con disopiramide deve essere interrotto e un trattamento alternativo deve essere considerato.

Ipoglicemia potrebbe essere associata all'interazione con i medicinali metabolizzati dall'isoenzima

epatico CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

**Questo medicinale contiene saccarosio e glucosio.** I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

##### *Associazioni controindicate*

- Associazione con farmaci antiaritmici:

le associazioni con farmaci antiaritmici non sono state studiate ed il loro effetto può essere imprevedibile. Pertanto l'associazione con antiaritmici deve essere evitata tranne in particolari circostanze, ad es. beta-bloccanti per l'angina pectoris; digossina con beta-bloccanti e verapamil per il controllo della fibrillazione se ciò viene considerato efficace per il soggetto attraverso procedure specializzate.

- Antiaritmici (classificazione Vaughan-Williams):

- Classe I: la maggior parte dei farmaci, compresa fenitoina
- Classe II: farmaci beta-bloccanti
- Classe III: amiodarone, bretilio, d-sotalolo, ibutilide
- Classe IV: verapamil, diltiazem, lidoflazina, bepridil

- Farmaci associati a rischio di torsioni di punta quali:

- antidepressivi triciclici e tetraciclici
- eritromicina per via endovenosa
- vincamina
- sultopride

##### *Associazioni non raccomandate*

- Altri farmaci associati a rischio di torsioni di punta quali:

- astemizolo
- cisapride
- pentamidina
- pimozide
- sparfloxacina
- terfenadina

- Inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5

Vi sono dati che suggeriscono che gli inibitori della fosfodiesterasi Tipo 5 possono essere potenzialmente associati a rischio di prolungamento dell'intervallo QT. La somministrazione concomitante di disopiramide con tali farmaci può potenzialmente aumentare tale prolungamento del QT e non è raccomandata.

Vi sono alcuni dati che suggeriscono che disopiramide venga metabolizzata dal CYP3A epatico. Anche in assenza di studi nell'uomo, la somministrazione concomitante di inibitori di tale enzima (ad es. alcuni macrolidi o antibiotici antimicotici azolici, quinupristin/dalfopristin) può aumentare i livelli sierici di disopiramide. Al contrario gli induttori del CYP3A (ad es. rifampicina, alcuni anticonvulsivanti) possono ridurre i livelli sierici di disopiramide ed aumentare quelli di MN-disopiramide. Poiché l'entità di tali effetti potenziali non è prevedibile, queste associazioni di farmaci devono essere evitate.

#### *Farmaci induttori di ipokaliemia*

Quando la disopiramide viene somministrata in concomitanza con farmaci induttori di ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4) quali diuretici, amfotericina B, tetracosactide (analogo della corticotrofina), gluco/mineralcorticoidi, che possono ridurre l'azione del medicinale o potenziare gli effetti pro-aritmici, è necessario monitorare la kaliemia.

Non è raccomandato somministrare in concomitanza lassativi stimolanti, a causa della loro potenziale azione di riduzione di potassio (vedere paragrafo 4.4). Si consiglia di utilizzare altri tipi di lassativi.

#### *Farmaci anticolinergici*

Gli effetti atropino-simili di disopiramide possono essere potenziati dall'atropina e da altri farmaci anticolinergici, comprese le fenotiazine (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Uno studio in vitro ha dimostrato che roxitromicina può spostare la disopiramide dal legame con le sieroproteine: tale effetto può causare in vivo un aumento dei livelli sierici di disopiramide libera.

Quando si prescrive un farmaco metabolizzato dal CYP3A quali teofillina, inibitori delle proteasi H.I.V. (ad es. ritonavir, indinavir, saquinavir), ciclosporina A, warfarin, è necessario tenere presente che la stessa disopiramide probabilmente è un substrato di questo isozima e pertanto si può verificare inibizione competitiva del metabolismo, con potenziale aumento dei livelli sierici di questi farmaci.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Disopiramide può indurre contrazioni uterine durante la gravidanza. Disopiramide passa nella circolazione fetale. Il farmaco deve essere prescritto solo nei casi in cui l'atteso beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

#### *Allattamento*

Poiché disopiramide viene escreta nel latte materno, è necessario interrompere l'allattamento al seno oppure la terapia con disopiramide per evitare rischi al neonato.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alcuni effetti indesiderati del farmaco possono alterare la capacità di reazione e di concentrazione del paziente e, pertanto, anche la capacità di guidare e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Effetti Cardiaci* (vedere paragrafo 4.4)

- Il potenziale aritmogeno di disopiramide è basso. Tuttavia, come tutti i farmaci antiaritmici, disopiramide può causare o peggiorare aritmie ventricolari (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsioni di punta). Tale effetto pro-aritmico è più probabile in presenza di ipokaliemia, di utilizzo del farmaco in associazione con altri farmaci antiaritmici, di grave patologia cardiaca conclamata, di allungamento dell'intervallo QT.
- Si possono verificare alterazioni della conduzione cardiaca: allungamento del tratto QT, allargamento del complesso QRS, blocco atrioventricolare e di branca.
- Sono stati riportati altri tipi di aritmie: bradicardia, blocco sinusale fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare e torsioni di punta.
- Sono inoltre stati descritti episodi di grave insufficienza cardiaca, collasso o anche shock cardiogeno, particolarmente nei pazienti con grave patologia cardiaca conclamata. La bassa

gittata cardiaca risultante può causare ipotensione, insufficienza renale e/o ischemia epatica acuta che può assomigliare ad epatite epatocellulare acuta.

#### *Altri effetti indesiderati*

- Atropino-simili (vedere anche paragrafo 4.4):
  - Urinari: disuria, ritenzione urinaria acuta, particolarmente nel prostatismo;
  - Oftalmici: disturbi dell'accomodazione, diplopia;
  - Gastrointestinali: secchezza delle fauci, stipsi;
  - Impotenza;
  - Disturbi cognitivi;
  - Disturbi psichiatrici.
- Epigastralgie, nausea, vomito, anoressia, diarrea;
- Reazioni cutanee: molto raramente rash; casi isolati di reazioni di tipo anafilattico (ad es. orticaria, angioedema) che possono esitare in shock (in genere associati alla formulazione iniettabile);
- Raramente: ipoglicemia, a volte severa (vedere paragrafo 4.4);
- Raramente: ittero colestatico, cefalea, capogiri, neutropenia,
- agranulocitosi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Segni e sintomi*

Concentrazioni plasmatiche tossiche di disopiramide determinano alterazioni elettrocardiografiche quali:

- marcato allungamento dell'intervallo QT come segno premonitore di altre aritmie, in particolare torsioni di punta che possono causare sincopi ripetute
- allargamento del complesso QRS
- vari gradi di blocco atrioventricolare

I segni clinici di un sovradosaggio possono comprendere:

- ileo paralitico, midriasi bilaterale (che suggerisce un sovradosaggio)
- sincope, ipotensione o shock
- arresto cardiaco dovuto a blocco intraventricolare o asistolia
- sintomi respiratori
- coma (con midriasi bilaterale) in caso di intossicazione massiccia

##### *Trattamento*

Ad eccezione dei derivati della prostigmina che possono essere utilizzati per la terapia degli effetti anticolinergici, non vi è un antidoto specifico alla disopiramide.

Il trattamento di un sovradosaggio acuto dovrebbe essere effettuato in unità di terapia intensiva con monitoraggio cardiaco continuo. Le misure terapeutiche sintomatiche comprendono:

- tempestiva lavanda gastrica

- somministrazione di un catartico seguito da carbone attivo per via orale o tramite sondino naso-gastrico
- somministrazione endovenosa di isoproterenolo, vasopressori, farmaci inotropi positivi
- se necessario infusione di lattato, magnesio, assistenza elettro-sistolica, cardioversione, inserimento di un “balloon” endo-aortico per la contropulsazione e ventilazione assistita
- per ridurre la concentrazione sierica del farmaco sono state utilizzate emodialisi, emofiltrazione o emoperfusione con carbone attivo

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Antiaritmici, classe IA - Codice A.T.C.: C01BA03**

La disopiramide è una sostanza ad azione antiaritmica, inserita nel gruppo Ia della classificazione Vaughan-Williams. Disopiramide blocca i canali di sodio con un effetto stabilizzante di membrana.

Proprietà elettrofisiche ed antiaritmiche di disopiramide

- Disopiramide è attiva in vari modelli di aritmia atriale e ventricolare.
- I suoi effetti elettrofisiologici cellulari comprendono:
  - riduzione della velocità di depolarizzazione e dell’ampiezza del potenziale d’azione (fase 0)
  - riduzione del tasso della depolarizzazione diastolica (fase 4) con ridotta automaticità portando a prolungamento del potenziale d’azione
  - prolungamento del periodo refrattario effettivo sia nell’atrio sia nel ventricolo

Dal punto di vista dell’elettrofisiologia clinica:

- l’effetto aritmogeno della disopiramide è tra i più bassi di tutta la classe I degli antiaritmici
- il tempo di recupero del nodo sinusale risulta accorciato (tranne quando al paziente vengono somministrate sostanze atropino-simili o nella sindrome del “sick sinus”)
- l’effetto sulla conduzione nel nodo atrioventricolare è funzione del tono vagale
- la conduzione è rallentata nel fascio di His e nelle fibre di Purkinje; il tempo di conduzione atrioventricolare è rallentato ma in misura minore rispetto a chinidina
- nella sindrome di Wolff-Parkinson-White la conduzione nelle vie nervose accessorie è rallentata (se vengono rallentate sia la conduzione anterograda sia quella retrograda, la conduzione anterograda viene alterata in misura maggiore rispetto a quella retrograda)

Le proprietà emodinamiche di disopiramide al dosaggio raccomandato comprendono:

- leggero aumento della resistenza periferica
- effetto minimo sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa
- lieve effetto inotropo negativo sul cuore normale. Tale effetto risulta aumentato ad alte dosi e nei pazienti con insufficienza cardiaca pre-esistente.

Disopiramide inoltre possiede altre attività farmacologiche che comprendono un effetto anestetico locale ed effetto anticolinergico, ma nessun effetto sui recettori alfa- o beta- adrenergici.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità orale assoluta di disopiramide è di 80-90% e tali valori sono simili a quella della formulazione standard in capsule.

Dopo somministrazione di una compressa a rilascio prolungato da 250 mg, in condizioni di steady state, la prima comparsa del farmaco nel sangue e l’emivita di assorbimento risultano ritardate rispetto alla formulazione standard.

La massima concentrazione plasmatica nel soggetto sano si raggiunge dopo 7,9 ore dalla somministrazione orale ed è di 4,7 mcg/ml, mentre la concentrazione minima durante un periodo di

24 ore è di 3,3 mcg/ml. Le fluttuazioni giornaliere dei livelli plasmatici del farmaco sono meno pronunciate rispetto a quanto si verifica con la formulazione standard.

L'emivita di eliminazione apparente è di 9,6 ore ed il tempo medio di transizione (tempo di permanenza) è di 17,7 ore. Ambedue i parametri risultano aumentati rispetto alla formulazione standard ed il tempo di transizione risulta aumentato di un fattore di 1,75.

Nel plasma la disopiramide è principalmente legata in modo saturabile all'alfa-1 glicoproteina acida. La frazione libera (in media il 30-50%) varia con la concentrazione totale sia di disopiramide sia della proteina legante.

L'escrezione avviene principalmente per via urinaria (80-90%) ed i due terzi del farmaco escreto sono in forma immodificata ed un terzo come metabolita farmacologicamente attivo (mono N-dealchil disopiramide).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Le DL<sub>50</sub> della disopiramide fosfato nel ratto sono di 558 mg/Kg p.o. e di 217 mg/Kg i.p.

Nel topo le DL<sub>50</sub> sono rispettivamente di 707 mg/Kg p.o. e di 200 mg/Kg i.p.

La disopiramide fosfato somministrata per p.o. per 180 gg nel ratto a dosi giornaliere di 50 e 150 mg/Kg e per 90 gg nel cane a dosi giornaliere di 25 e 70 mg/Kg non ha indotto in entrambe le specie, alcuna modificazione del peso corporeo, delle costanti ematologiche, ematochimiche, urinarie e dell'aspetto macro e microscopico dei principali organi.

La disopiramide fosfato si è dimostrata, negli animali studiati (topo, ratto e coniglio), priva di effetti teratogeni. Negli stessi animali la disopiramide fosfato ha dimostrato di non alterare la fertilità né di possedere una tossicità peri-post natale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

glicerilmonostearato, povidone, saccarosio, magnesio stearato, glucosio anidro, ipromellosa, glicole propilenico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister termosaldato in materiale PVC/PVDC/alluminio.

Scatola da 20 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi-Aventis France SA

1-13 Boulevard Romain Rolland

PARIGI (Francia)

### **Rappresentante per l'Italia:**

Sanofi S.p.A.

Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

RITMODAN 250 mg compresse a rilascio prolungato, 20 compresse: AIC n. 027218015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Luglio 1987

Data del rinnovo più recente: Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco