

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RITMODAN 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene 100 mg di disopiramide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio 33,2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

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

Terapia d'attacco: da 4 a 6 capsule al giorno, da suddividere in 3 - 4 somministrazioni.

Quando nel trattamento dell'aritmia completa o del flutter è controindicato lo shock elettrico, la posologia potrà essere di 8 capsule al giorno.

Terapia di mantenimento: la posologia minima di mantenimento verrà ricercata diminuendo progressivamente la dose: non si dovrà scendere al di sotto di 1 capsula ogni 8 ore possibilmente 1 ogni 6 ore, cioè da 3 a 4 capsule nelle 24 ore.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio di disopiramide deve essere ridotto adeguando l'intervallo tra una somministrazione e l'altra.

Insufficienza epatica

Il dosaggio di disopiramide deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza epatica.

Anziani

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Ritmodan è controindicato nei seguenti casi:

- 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 specialmente torsione di punta (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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, nel paziente con precedente infarto miocardico (da almeno sei giorni e da meno di due anni) e aritmie ventricolari asintomatiche non gravi. 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 dimostrazione 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 su 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 emodinamicamente 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 (effetto inotropo negativo) 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 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 squilibrio potassico, 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.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio di disopiramide deve essere ridotto adeguando l'intervallo tra una somministrazione e l'altra.

Insufficienza epatica

Il dosaggio di disopiramide deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza epatica.

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 lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, 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 atriale, 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 sconsigliate

- 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.

Precauzioni

L'associazione con farmaci induttori di ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4) quali diuretici, amfotericina B, tetracosactide (analogo della corticotrofina), gluco/mineralcorticoidi può ridurre l'azione del medicinale o potenziare gli effetti pro-aritmici.

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.

Da considerare

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 di legame proteico può causare in vivo un aumento dei livelli sierici di disopiramide libera.

Quando si prescrive un farmaco metabolizzato da 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 veicoli e di usare macchinari. (vedere paragrafo 4.8)

4.8 Effetti indesiderati

Effetti Cardiaci (vedere paragrafo 4.3)

- 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 intracardiaca: 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).
- Eccezionalmente: 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 nasogastrico
- somministrazione endovenosa di isoproterenolo, vasopressori, farmaci inotropi positivi
- se necessario: infusione di lattato, magnesio, assistenza elettro-sistolica, cardioversione, inserimento di un catetere con palloncino 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 1A 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:

- 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

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 malattia del nodo del seno)
- 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 di disopiramide dopo somministrazione orale è di 80-90%. La massima concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5 ore (range 0,5 – 3,0) dalla somministrazione orale di 200 mg ed è di 2,7 mcg/mL (range 2,1 – 3,5). Nei pazienti con insufficienza renale la massima concentrazione plasmatica con la stessa dose è di $3,6 \pm 1,2$ mcg/mL a $3,8 \pm 2,2$ ore dalla somministrazione.

L'emivita di eliminazione nel volontario sano varia tra 4,4 e 8,2 ore, mentre nel paziente con grave insufficienza renale è di 17 ± 5 ore.

Il volume di distribuzione è di $42,0 \pm 11,6$ L. Nel plasma la disopiramide è principalmente legata in modo saturabile all'alfa-1 glicoproteina acida. La frazione libera (in media 30-50%) varia con la concentrazione totale di disopiramide e della proteina legante.

L'escrezione avviene sia per via renale sia per via fecale (rispettivamente 80-90% e 10-20%). La quantità escreta nelle urine nelle 24 ore è un terzo della dose somministrata per via orale, di cui il 70% come disopiramide libera ed il 30% come metabolita farmacologicamente attivo (mono N-dealchil disopiramide). Tali proporzioni risultano invertite nell'escrezione per via fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le DL_{50} della disopiramide nel ratto e nel topo sono rispettivamente di 562 e 529 mg/kg per os e di 141 e 134 mg/kg per via i.p. La somministrazione per os di 15-30 mg/kg/die nel ratto per la durata di 180 giorni e di 15-30 mg/kg/die nel cane per 90 giorni non ha provocato alcun segno di tossicità. Nessun effetto teratogeno, nessuna alterazione della fertilità, nessuna tossicità peri- e post-natale è stata riscontrata nel topo, ratto e coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, ossido di ferro (E172), titanio diossido (E171), eritrosina (E127).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termosaldato in materiale plastico/alluminio.

Astuccio da 40 capsule.

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 S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RITMODAN 100 mg capsule rigide, 40 capsule: AIC n. 021894035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Giugno 1970

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco