

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ritmoforine Retard 250 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 322,5 mg disopyramidefosfaat overeenkomend met 250 mg disopyramide base.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

De tabletten zijn wit, rond, biconvex en hebben een breukgleuf aan één zijde met de inscriptie "013" en "E" en het "Roussel" merk aan de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ritmoforine Retard is bestemd voor onderhoudstherapie in de volgende gevallen:

- Ventriculaire extrasystolen
- Voorkoming van ventriculaire aritmie na cardioversie en hartoperatie
- Paroxismale ventriculaire en supraventriculaire tachycardie; bij supraventriculaire ritmestoornissen is disopyramide echter minder effectief dan bij ventriculaire.

Indien een snel effect vereist is, dienen andere toedieningsvormen van disopyramide te worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient individueel te worden ingesteld.

Ritmoforine Retard is bestemd voor onderhoudstherapie en dient niet als startbehandeling toegepast te worden.

Bij patiënten met hartdecompensatie dient de dosering te worden vastgesteld op geleide van de plasmaconcentratie. De onderhoudsdosering is 1 tablet per 12 uur.

Indien deze dosering onvoldoende therapeutisch resultaat oplevert, kan overwogen worden de dosering te verhogen tot tweemaal daags 1½ tablet. Dit is tevens de maximale dosering per dag (750 mg).

De Retard tabletten kunnen worden gehalveerd zonder dat de gereguleerde afgifte van disopyramide beïnvloed wordt.

Pediatrische patiënten

Ritmoforine is gecontra-indiceerd bij deze patiëntengroep (zie rubriek 4.3)

Ouderen

Bij ouderen ≥ 70 jaar is de dosering een halve tablet per 12 uur (2 maal daags een halve tablet).

Lever- en nierinsufficiëntie

Ritmoforine wordt niet aanbevolen bij deze patiëntengroepen (zie rubriek 4.4)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Atrio-ventriculair blok van de tweede en de derde graad.
- Bundeltakblok geassocieerd met een atrio-ventriculair blok van de eerste graad.
- Volledig bundeltakblok, voornamelijk als deze gepaard gaat met een AV-blok van de eerste graad of indien het een rechterblok betreft, gepaard met een linker hemiblok.
- Bestaande verlenging van het QT-interval.
- Ernstige sick-sinussyndroom.
- Ernstig hartfalen, tenzij secundair aan een hartaritmie (zie rubriek 4.4)
- Combinaties met andere anti-aritmica of andere geneesmiddelen die in staat zijn ventriculaire aritmie, met name torsade de pointes, te veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Kinderen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartaandoeningen:

- Klasse Ic (Vaughan Williams) anti-aritmica waren geïncludeerd in de CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) studie, een lange termijn, multicentrische, gerandomiseerde, dubbel-blinde studie bij patiënten met asymptomatische, niet levensbedreigende ventriculaire aritmie met een historie van een recent myocard infarct (> 6 dagen maar < 2 jaar). Een verhoging van de mortaliteit of van het aantal niet fatale hartstiltanden werd geobserveerd bij patiënten die klasse Ic anti-aritmica kregen in vergelijking met die uit de placebogroep. Het is niet bekend of de resultaten van de CAST studie eveneens van toepassing zijn op de andere anti-aritmica en andere patiënten (zonder recent myocard infarct historie). 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 plotselinge dood kan voorkomen noch dat anti-aritmica de overleving verhogen van patiënten met ventriculaire aritmie. Anti-aritmica zouden dus niet moeten voorgeschreven worden voor de behandeling van asymptomatische premature ventriculaire contracties.
- Elk anti-aritmicum kan ongewenste reacties vertonen indien gebruikt bij symptomatische niet levensbedreigende aritmieën; de verwachte voordelen moeten worden afgewogen tegen de nadelen.
- Proaritmie en hartdecompensatie bij patiënten met structurele hartziekten houden een bijzonder risico in voor gebruik van anti-aritmica. Voorzichtigheid is geboden.
- 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.

Lever- en nierinsufficiëntie

Er is geen ervaring met Ritmoforine in patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Ritmoforine wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiëntengroepen (zie rubriek 4.2).

Klinische en ECG bewaking:

- Bij patiënten met hartinsufficiëntie of die vroeger een hartinsufficiëntie vertoond hebben zal disopyramide - wegens zijn negatief inotrope werking - met voorzichtigheid voorgeschreven worden en alleen na een aangepaste digitalisbehandeling.
- Voorzichtigheid is geboden bij bradycardie, syncopale neigingen, arteriële hypotensie en/of electrocardiografische anomalieën (verlenging van het QT-interval of van de atrio-ventriculaire geleiding; meer uitzonderlijk kan zich een verbreding van het QRS-complex > 12/100 sec. of een

bundeltakblok voordoen). Bij het ontstaan van een atrio-ventriculair blok of van een bundeltakblok zal men de behandeling met disopyramide onderbreken.

- Verergering van een bestaande aritmie of het optreden van een nieuw type van aritmie noodzaakt een reëvaluatie van de disopyramide behandeling.

Kaliumfluctuaties:

- Voorzichtigheid is geboden in geval van hypokaliëmie, hyperkaliëmie en eveneens in geval van combinatie met laxativa die de intestinale beweegbaarheid verhogen of diuretica met risico op hypokaliëmie. Een fluctuatie in de kaliumbalans kan aritmieën uitlokken. De kaliumserumwaarden dienen gemonitord en eventueel gecorrigeerd te worden.
- Hypokaliëmie vermindert het effect van disopyramide.

Atropine effecten:

Ritmoforine Retard heeft een anticholinerge werking. Er is risico op:

- Acute myastheniacrisis bij patiënten met myasthenia gravis.
- Urineretentie; tenzij er gepaste maatregelen genomen worden, waaronder draineren via katheter of operatieve ingreep bij patiënten die lijden aan urineretentie. Urineretentie als gevolg van de inname van disopyramide kan zich zowel bij mannen als bij vrouwen manifesteren, echter mannen die lijden aan goedaardige prostaathypertrofie lopen een verhoogd risico.
- Oculaire hypertensie bij patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom. Disopyramide fosfaat moet worden vermeden bij patiënten met glaucoom. Bij patiënten met een geschiedenis of een familiegeschiedenis van glaucoom dient de intra-oculaire druk gemeten te worden voordat de behandeling wordt gestart.
- Paralytische ileus, vooral bij ouderen, in een context van gelijktijdig gebruik met anticholinergica of van verhoging van het plasma niveau van disopyramide (zie rubrieken 4.5 en 4.9).
- Cognitieve aandoening bij oudere patiënten die een medische behandeling vereisten.

Hypoglykemie:

- Gezien het risico op hypoglykemie worden regelmatige bloedglucosecontroles aanbevolen bij ouderen of ondervoede patiënten en diabetici onder behandeling.

Hulpstoffen:

Ritmoforine Retard 250 mg bevat saccharose en glucose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd:
 - Combinaties van anti-aritmica
De combinatie van anti-aritmica is niet voldoende bestudeerd. Het effect van dergelijke combinaties kan onvoorspelbaar zijn. Combinaties van anti-aritmica moeten dus vermeden worden, behalve onder bepaalde omstandigheden (bijv. bètablokkers in geval van angina pectoris; digoxine, bètablokkers en verapamil om atriumfibrillatie te controleren).
 - Anti-aritmica (Vaughan Williams classificatie):
 - Klasse I: zo goed als alle, fenytoïne inbegrepen
 - Klasse II: bètablokkers

- Klasse III: amiodaron, d-sotalol, ibutilide
 - Klasse IV: verapamil, diltiazem.
- Geneesmiddelen met risico op torsade de pointes, namelijk:
 - Tri- en tetracyclische antidepressiva
 - Erythromycine IV
 - Bepaalde antipsychotica (zoals fenothiazines)
 - Bepaalde antihistaminica (zoals terfenadine).
- Niet aanbevolen combinaties:
 - Andere geneesmiddelen met risico op torsade de pointes, zoals:
 - Cisapride
 - Pentamidine
 - Pimozide.
 - Fosfodiësterase type 5-inhibitoren zoals sildenafil, tadalafil en vardenafil 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.
 - Er bestaan aanwijzingen dat disopyramide gemetaboliseerd wordt door het leverenzym CYP3A. Alhoewel er geen studies beschikbaar zijn bij de mens, kan de gelijktijdige toediening van significante inhibitoren van dit iso-enzym (bijv. bepaalde antimycotische macroliden of azolen) het disopyramide serumgehalte doen toenemen. Daarentegen kunnen inductoren van het CYP3A (bijv. 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 combinaties niet aangeraden. Indien de noodzaak van een dergelijke combinatie zich voordoet, is het wenselijk de plasmaspiegel van disopyramide te bepalen en zo nodig de dosis te verhogen.
 - Stimulerende laxativa: gebruik een ander type laxativum.
 - Overige interacties:
 - Geneesmiddelen die hypokaliëmie induceren, zoals diuretica.
 - Atropine en andere anticholinergische geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van disopyramide tijdens de zwangerschap. Disopyramide passeert de placenta. Er zijn aanwijzingen dat disopyramide in de laatste zwangerschapsweken uteruscontracties kan induceren. Dierexperimentele gegevens zijn ontoereikend. Disopyramide mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Disopyramide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Bij een besluit over het staken van de behandeling dan wel het staken van de borstvoeding moeten de voordelen van behandeling voor de vrouw afgewogen worden tegen de voordelen van borstvoeding voor het kind.

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

Gezien de aard van eventueel optredende bijwerkingen, dienen patiënten gewezen te worden op mogelijke beïnvloeding van rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- neutropenie

Niet bekend:

- agranulocytose.

Endocriene aandoeningen

Zelden:

- hypoglykemie, soms ernstig (zie rubriek 4.4).

Niet bekend:

- hypoglykemische coma.

Psychische stoornissen

Zeer zelden:

- psychiatrische aandoeningen.

Niet bekend:

- acute psychosen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

- convulsie.

Zeer zelden:

- duizeligheid
- hoofdpijn.

Niet bekend:

- cognitieve aandoeningen.

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- diplopie
- accommodatiestoornissen.

Hartaandoeningen

Zie ook rubriek 4.4.

Niet bekend:

- Veroorzaken of verergeren van ventriculaire hartritmestoornissen zoals ventrikeltachycardiën, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes. Dit effect gaat meestal samen met de aanwezigheid van hypokaliëmie of het gelijktijdig gebruik van andere antiarrhythmica en/of ernstige structurele hartziekten en/of QT interval verlenging.
- Intracardiale geleidingsstoornissen:
 - verlenging van het QT-interval
 - verbreding van het QRS-complex
 - atrioventriculair blok
 - bundeltakblok.
- Bradycardie, sinusblok.
- Episodes van ernstige hartinsufficiëntie, collapsus of zelfs shock van cardiale oorsprong werden beschreven, in het bijzonder bij patiënten die lijden aan structurele hartziekten. De lage cardiale output die hiervan het gevolg is, kan hypotensie veroorzaken, nierinsufficiëntie en/of acute leverischemie die lijkt op acute hepatocellulaire hepatitis.

- Decompensatio cordis bij patiënten die eerder gedecompenseerd zijn geweest.
- Verergering van bestaand hartfalen.
- Het optreden van 2e/ en 3e/ graads atrioventriculair blok, soms kamerstilstand, is beschreven.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend:

- droge mond
- obstipatie
- misselijkheid
- braken
- anorexia
- diarree
- pijn in het epigastrium.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden:

- cholestatische icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- rash.

Niet bekend:

- exantheem
- anafylactische shock (angio-oedeem + urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden:

- myalgie.

Niet bekend:

- spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:

- acute urineretentie, met name bij prostaataandoeningen
- dysurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend:

- impotentie.

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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met disopyramide kan aanleiding geven tot anticholinerge symptomen, paralytische ileus, ernstige hartritme stoornissen (waaronder torsade de pointes, ventriculaire tachycardieën en ventrikelfibrilleren) en geleidingsstoornissen (waaronder totaal AV-blok en intraventriculaire geleidingsstoornissen). Het ECG kan een verlenging van het QRS-, QT- en PR-interval tonen, evenals een ST-depressie en een negatieve T. Tevens verminderde contractiliteit van het myocard, hypotensie en cardiogene shock, apnoe en coma.

De behandeling is hoofdzakelijk symptomatisch en ondersteunend van aard. Anticholinerge symptomen kunnen behandeld worden met isoprenaline en/of andere vasopressoren en/of positief inotrope stoffen. Indien de tabletten net zijn ingenomen (binnen 60 minuten) kan maagspoelen met achterlating van geactiveerde kool plaatsvinden. Hemodialyse of hemoperfusie kunnen worden overwogen. Hoewel de klaring mogelijk wel toeneemt bij geforceerde diurese, dient men hier bij een ernstig geïntoxiceerde patiënt terughoudend mee te zijn gezien de risico's van overvulling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 1A anti-aritmicum volgens de Vaughan Williams indeling.
ATC-code: C01BA03

Disopyramide is een anti-aritmicum, waarvan het werkingspatroon overeenkomt met dat van kinidine: vermindering van de abnormale automatie, vertraging van de geleiding en verlenging van de refractaire periode.

Er is geen chemische verwantschap tussen disopyramide en kinidine. Het heeft tevens parasymphaticolytische eigenschappen, alsmede een negatief inotroop en dromotroop effect. De therapeutische breedte is beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt 80-100% geresorbeerd, waarvan gemiddeld 55% (46-86%) in de algemene circulatie komt.

Verdeling

Therapeutische spiegels bedragen 2-4 mg/l; verhoging tot maximaal 6 mg/l kan bij uitzondering noodzakelijk zijn, maar de kans op bijwerkingen neemt dan sterk toe.

Maximale spiegels worden 4-6 uur na het innemen bereikt. De werkingsduur is ca. 12 uur.

Bij therapeutische concentraties schommelt de plasma-eiwitbinding tussen 50-90%; de mate van de binding is omgekeerd evenredig met de plasmaconcentratie.

Metabolisering

De plasmahalfwaardetijd is 4-9 uur; bij decompensatio cordis neemt deze waarde sterk toe (12-34 uur), evenals bij nierinsufficiëntie (14-53 uur, afhankelijk van de glomerulusfiltratie).

Eliminatie

De eliminatie vindt voor 75% renaal plaats, waarvan ca. 30% in de vorm van het n-desalkylderivaat, de rest via de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Glycerol monostearaat
Polyvidon (E1201)
Saccharose
Magnesiumstearaat (E470b).

Omhulling:

Hypromellose (E464)
Glucose
Propyleenglycol (E1520).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (opaque PVC/PVDC/Al) à 60 tabletten.
EAV verpakkingen (opaque PVC/PVDC/Al) à 50 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen 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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 08613

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 10 september 1980
Datum van laatste verlenging: 10 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 oktober 2020