

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RYTHMODAN**[®]
(capsules de disopyramide, BP, 100 mg)

Antiarythmique

Code de l'ATC : C01BA03

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
4 octobre 2016

N° de contrôle de la présentation : 196675

Version s-a 4.0 datée du 4 octobre 2016

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RYTHMODAN**[®]
(capsules de disopyramide, BP, 100 mg)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

Code de l'ATC : C01BA03

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chez l'animal comme chez l'homme, les effets électrophysiologiques et hémodynamiques du RYTHMODAN[®] (disopyramide) sont, sur le plan qualitatif, analogues à ceux de la quinidine et de la procainamide.

Bien que le mécanisme d'action exact du RYTHMODAN[®] n'ait pas été complètement élucidé, il appert, selon des études faites sur des animaux, que son effet antiarythmique s'exerce de la façon suivante:

1. Il réduit l'automaticité du réseau de Purkinje en abaissant la courbe de dépolarisation diastolique en phase 4. Cet effet se manifeste autant dans les fibres de Purkinje normales que dans celles qui sont altérées par une ischémie ou un infarctus.
2. Il ralentit la vitesse de conduction dans les oreillettes, le nœud auriculoventriculaire, le réseau de Purkinje et le muscle ventriculaire en ralentissant la vitesse de dépolarisation en phase 0 dans ces fibres.
3. Il prolonge la durée du potentiel d'action et la phase réfractaire effective dans les oreillettes, le réseau de Purkinje et le muscle ventriculaire.
4. Il diminue l'excitabilité des muscles auriculaires et ventriculaires par son effet direct sur le myocarde.
5. Bien que l'effet anticholinergique du RYTHMODAN[®] puisse augmenter la fréquence sinusale du cœur normal, il ralentit habituellement le rythme cardiaque accéléré par une arythmie, avec réduction possible de la tension artérielle. RYTHMODAN[®] produit un effet inotrope négatif sur le muscle cardiaque.

RYTHMODAN[®] est absorbé rapidement après administration orale et produit des taux maxima en 1 à 2 heures. L'absorption des comprimés à longue action est plus lente, le pic sérique étant atteint en 4,5 à 6,2 heures.

Il y a corrélation entre les taux sériques du disopyramide et son effet antiarythmique. Les taux plasmatiques thérapeutiques normaux sont de 2 à 4 mcg/mL. À ces concentrations, la distribution du disopyramide dans le sang se fait à peu près également entre le plasma et les érythrocytes. La liaison du disopyramide aux protéines plasmatiques chez l'homme est fonction des concentrations du médicament. À des concentrations thérapeutiques, la liaison protéinique est d'environ 50 %. Les taux plasmatiques toxiques n'ont pas été déterminés chez l'homme, mais on croit qu'ils sont supérieurs à 10,5 mcg/mL.

La demi-vie plasmatique moyenne du disopyramide, chez le sujet sain, est de 6,7 heures (écart de 4 à 10 heures) tandis que sous sa forme à longue action, elle est de 14,5 heures et même plus chez les patients hospitalisés. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (coefficient d'épuration de la créatinine inférieur à 40 mL/minute), la demi-vie du disopyramide est de 10 à 18 heures. Il est aussi possible que l'insuffisance hépatique prolonge la demi-vie. L'accumulation dans les tissus est faible ou inexistante.

Chez le sujet sain, environ 80 % de la dose se retrouve dans les urines et 10 % dans les fèces, telle quelle ou sous forme de métabolite. Quarante à soixante pour cent (40 - 60%) d'une dose donnée est éliminée dans l'urine sous forme inchangée et de 15 à 25 % sous forme de métabolite mono-N-désalkylé. Le reste est excrété par voie biliaire dans les fèces. La concentration plasmatique de ce métabolite représente environ un dixième de celle du disopyramide.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun antiarythmique n'a démontré une réduction de la fréquence de mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des antiarythmiques sont susceptibles de causer des arythmies dangereuses; certains ont été associés à une fréquence accrue de mort subite. À la lumière de ces faits, les médecins doivent minutieusement évaluer les avantages et les risques d'un traitement antiarythmique pour tous les patients souffrant d'arythmies ventriculaires.

RYTHMODAN[®] (disopyramide) est indiqué pour le traitement des arythmies ventriculaires menaçant la vie du patient, comme la tachycardie ventriculaire soutenue. RYTHMODAN[®] peut également être utilisé pour le traitement des arythmies ventriculaires symptomatiques confirmées, lorsque les symptômes sont suffisamment graves pour nécessiter un traitement. En raison des effets proarythmiques de RYTHMODAN[®], son utilisation doit être réservée aux patients pour qui, selon l'avis du médecin, les avantages du traitement l'emportent largement sur les risques.

Chez les patients qui présentent une tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement avec RYTHMODAN[®] doit être débuté à l'hôpital. Certains autres patients peuvent également nécessiter l'hospitalisation selon leur état cardiaque et la maladie cardiaque sous-jacente.

Les effets de RYTHMODAN[®] chez les patients ayant récemment souffert d'un infarctus du myocarde n'ont pas fait l'objet d'études adéquates; son utilisation ne peut donc être recommandée pour ces cas.

CONTRE-INDICATIONS

RYTHMODAN[®] (disopyramide) est contre-indiqué dans les cas suivants : choc, insuffisance rénale, troubles graves de la conduction intraventriculaire (bloc de branche associé à un bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré, bloc bilatéral [hémibloc postérieur ou antérieur gauche et bloc de branche droit]), bloc auriculoventriculaire préexistant du 2^e et du 3^e degré (en l'absence d'un stimulateur cardiaque), hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition (voir la section FORMES POSOLOGIQUES pour connaître la liste complète des ingrédients).

RYTHMODAN[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent un intervalle QT long (voir la section MISES EN GARDE – AUTRES EFFETS CARDIAQUES, Allongement de l'intervalle QT).

RYTHMODAN[®] est contre-indiqué chez les patients atteints d'un dysfonctionnement grave du nœud sinoauriculaire (voir la section PRÉCAUTIONS – PATIENTS PRÉSENTANT DES MALADIES OU DES ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS, Troubles de la conduction).

RYTHMODAN[®] ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque non compensée ou médiocrement compensée (voir la section MISES EN GARDE).

RYTHMODAN[®] est contre-indiqué chez la plupart des patients atteints de maladie myocardique avancée mais il peut, à l'occasion, être donné à ces mêmes patients, sous l'étroite surveillance d'un cardiologue si, d'après lui, l'état du patient le justifie. Dans de tels cas, il est essentiel que les patients soient sous surveillance ECG continue à l'unité de soins coronariens.

À cause de ses effets anticholinergiques, RYTHMODAN[®] est contre-indiqué chez les patients souffrant de glaucome ou de rétention urinaire (voir la section PRÉCAUTIONS).

L'administration concomitante de RYTHMODAN[®] et d'autres antiarythmiques ou médicaments susceptibles de provoquer des arythmies ventriculaires, particulièrement des torsades de pointe, est contre-indiqué (voir la section PRÉCAUTIONS – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Traitement antiarythmique concomitant et Médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointe).

MISES EN GARDE

◆ GÉNÉRALITÉS

Tous les antiarythmiques peuvent causer des effets indésirables lorsqu'ils sont utilisés pour traiter une arythmie symptomatique ne menaçant pas le pronostic vital. On doit donc s'assurer que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques auxquels le patient est exposé.

Chez les patients atteints d'une cardiopathie structurelle, l'emploi des antiarythmiques comporte des risques particuliers, notamment la survenue d'une proarythmie ou d'une décompensation cardiaque. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces médicaments à de tels patients (voir la section PRÉCAUTIONS – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Traitement antiarythmique concomitant).

Les arythmies potentiellement mortelles et présentant des répercussions hémodynamiques sont difficiles à traiter, et les patients qui en sont atteints sont exposés à des risques importants. Par conséquent, le traitement de ces affections doit être amorcé en milieu hospitalier, quelle que soit la modalité choisie.

◆ MORTALITÉ

Les résultats de l'étude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), menée chez des patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques, ont révélé une augmentation significative du taux de mortalité et d'arrêts cardiaques non fatals chez les patients traités avec l'encainide ou la flécaïnide en comparaison avec un groupe apparié de patients traité avec un placebo. L'étude CAST a été poursuivie selon un protocole révisé et seulement avec les groupes recevant la moricizine et le placebo; on y a prématurément mis fin en raison d'une tendance vers l'augmentation du taux de mortalité dans le groupe traité avec la moricizine.

L'applicabilité de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques est incertaine. Il demeure toutefois prudent de considérer ces résultats avant d'entreprendre un traitement par un antiarythmique, quel qu'il soit.

◆ PROPRIÉTÉS INOTROPES NÉGATIVES

Insuffisance cardiaque

Par son effet inotrope négatif, RYTHMODAN[®] (disopyramide) peut causer ou aggraver l'insuffisance cardiaque congestive. Ainsi, le médicament ne devrait pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque et doit particulièrement être évité chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, sauf dans des circonstances très spéciales, telles que décrites ci-dessous:

Chez les patients dont l'insuffisance est aggravée ou causée par une arythmie, RYTHMODAN[®] peut être employé pour enrayer l'ectopie. Il faut toutefois se rappeler que toute amélioration de la fonction cardiaque peut être annulée par l'effet dépresseur sur le débit cardiaque, et ainsi entraîner une insuffisance plus grave, bien que les méthodes de traitement de routine, y compris la digitalisation maximale, aient été tentées. Dans ces cas, une surveillance attentive devient indispensable.

Les patients dont l'insuffisance cardiaque a été compensée peuvent être traités par RYTHMODAN[®] à condition de porter une attention particulière au maintien de la fonction cardiaque, en incluant une digitalisation optimale. Les effets bénéfiques de RYTHMODAN[®], autant thérapeutiques que prophylactiques, pouvant être accompagnés d'une baisse inacceptable du débit cardiaque, une surveillance étroite est de rigueur.

L'empiètement sur la réserve cardiaque peut, pour la plupart des patients, n'avoir qu'une conséquence clinique minime; cependant, chez les patients dont la réserve est réduite à la suite de troubles de contractilité et/ou d'un déséquilibre du travail cardiaque, le moindre empiètement sur leur réserve peut précipiter une insuffisance cliniquement manifeste, ou en rendre le contrôle plus difficile, et peut même causer une insuffisance cardiaque congestive à débit excessivement bas.

Hypotension

En de rares occasions, RYTHMODAN[®] a été cause de syncope avec perte de conscience soudaine. Dans certains cas, ce problème fut attribué à une action hypotensive excessive du médicament ou, encore, à son association à d'autres agents ayant un effet hypotenseur ou inotrope négatif.

On a observé de l'hypotension grave après l'administration de RYTHMODAN[®], surtout chez les patients souffrant d'une maladie myocardique primaire (cardiomyopathie), ou encore d'une insuffisance cardiaque congestive mal compensée ou d'une maladie myocardique avancée avec diminution du débit cardiaque, ou encore à la suite de son association à un autre médicament hypotensif comme un bêtabloquant ou le vérapamil. On ne doit pas prescrire à ces patients une dose orale d'attaque de RYTHMODAN[®]; la posologie initiale et les ajustements qui y seront subséquentment apportés doivent être établis sous étroite surveillance.

À l'apparition d'hypotension grave, il faut cesser l'administration de RYTHMODAN[®] sans délai (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

◆ AUTRES EFFETS CARDIAQUES

Élargissement du complexe QRS

Un élargissement important (supérieur à 25 %) du complexe QRS peut se produire au cours de l'administration de RYTHMODAN[®]; dans un tel cas, on devrait interrompre la médication.

Allongement de l'intervalle QT

Tout comme avec les autres antiarythmiques de type quinidine, l'administration de RYTHMODAN[®] peut occasionner un allongement de l'intervalle QT (rectifié) et une aggravation de l'arythmie, particulièrement à la suite de doses plus élevées. Les patients qui ont subi un allongement de l'intervalle QT après traitement à la quinidine, constituent un risque particulier. Lorsque l'allongement de l'intervalle QT est supérieur à 25 % et que l'ectopie persiste, une surveillance étroite du patient s'impose et il faut envisager l'arrêt du traitement par RYTHMODAN[®].

Le disopyramide, tout comme les autres antiarythmiques de type quinidine, a été associé à l'apparition de torsades de pointe.

Bloc cardiaque

A l'apparition d'un bloc du 1^{er} degré, chez un patient prenant RYTHMODAN[®], la posologie devrait être réduite. Si le bloc persiste malgré tout, la poursuite du traitement dépendra de l'évaluation des avantages obtenus en regard des risques d'un bloc plus grave. L'apparition de bloc A-V du second ou du 3^e degré ou de bloc unifasciculaire ou trifasciculaire requiert l'interruption du traitement par RYTHMODAN[®] à moins d'un contrôle adéquat du rythme ventriculaire par un stimulateur cardiaque temporaire ou permanent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Activité anticholinergique

Glaucome

L'administration de phosphate de disopyramide doit être évitée chez les patients atteints de glaucome (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients ayant des antécédents médicaux ou familiaux de glaucome, on doit mesurer la pression intraoculaire avant d'entreprendre le traitement.

PRÉCAUTIONS

◆ PATIENS PRÉSENTANT DES MALADIES OU DES ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS

Tachyarythmies auriculaires

RYTHMODAN[®] est habituellement inefficace dans les cas de flutter auriculaire et son utilité dans les cas de fibrillation auriculaire reste à prouver. Si ces cas se présentent, on devra d'abord digitaliser le patient avant d'administrer RYTHMODAN[®] afin d'éviter qu'un changement dans la conduction A-V, provoqué par celui-ci, n'augmente le rythme ventriculaire au-delà des limites physiologiques acceptables.

Troubles de la conduction

Lorsque RYTHMODAN[®] est prescrit à des patients atteints d'un syndrome sinusal (incluant le syndrome bradycardie-tachycardie), d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou d'un bloc de branche, il faut être très attentif, car l'action de RYTHMODAN[®] dans ces cas est

difficile à prévoir. On a rapporté une détérioration de la fonction du nœud sinusal chez certains patients atteints d'un syndrome sinusal traités par le disopyramide (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Intoxication digitalique

On ne possède aucune étude sur l'effet du RYTHMODAN[®] chez les patients intoxiqués à la digitale; on doit donc l'utiliser avec prudence en pareils cas.

Rétention urinaire

De la rétention urinaire peut se manifester chez les patients des 2 sexes, mais les sujets mâles atteints d'hypertrophie prostatique sont particulièrement à risque. Si de la rétention urinaire aiguë apparaît, on doit interrompre temporairement le traitement par RYTHMODAN[®], sauf dans de rares cas où le maintien du contrôle de l'arythmie est jugé essentiel. Dans de tels cas, il faut prendre des mesures accessoires (p. ex., drainage par cathéter ou opération). Si le traitement avec RYTHMODAN[®] est interrompu et repris par la suite, il faut alors utiliser une dose plus faible (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Iléus paralytique

L'emploi du médicament en concomitance avec des médicaments anticholinergiques et des concentrations plasmatiques accrues de disopyramide sont associés à un risque d'iléus paralytique, en particulier chez les personnes âgées (voir la section SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

Myasthénie grave

L'utilisation prudente de RYTHMODAN[®] s'impose en présence de myasthénie grave, car ses effets anticholinergiques peuvent provoquer une crise myasthénique.

Personnes âgées

Les données existantes semblent indiquer que l'emploi, chez des personnes âgées, de médicaments qui possèdent des propriétés anticholinergiques pourrait entraîner des troubles cognitifs au cours du traitement.

Insuffisance rénale

Plus de 50 % du disopyramide est éliminé sous forme inchangée dans l'urine. Par conséquent, chez les insuffisants rénaux, il faut réduire la dose et augmenter l'intervalle posologique (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit surveiller attentivement l'électrocardiogramme afin d'y détecter tout allongement de l'intervalle PR, tout élargissement du QRS ou tout autre signe de surdosage (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et SURDOSAGE: SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique augmente également la demi-vie plasmatique du disopyramide; il faut réduire la dose chez ces patients. L'électrocardiogramme doit être attentivement surveillé afin de détecter tout signe de surdosage.

Hypokaliémie

Bien qu'aucune étude n'ait été faite quant à l'efficacité de RYTHMODAN[®] chez les patients souffrant d'hypokaliémie grave, on sait que d'autres antiarythmiques se révèlent souvent inefficaces, voire dangereux, en pareils cas. Comme les troubles de l'équilibre potassique peuvent eux-mêmes provoquer des arythmies, on doit corriger toute hypokaliémie significative avant d'amorcer un traitement par RYTHMODAN[®].

Les patients qui prennent des diurétiques, des laxatifs stimulants ou d'autres médicaments pouvant abaisser le taux sanguin de potassium en concomitance avec RYTHMODAN[®] sont particulièrement exposés à l'hypokaliémie (voir la section PRÉCAUTIONS – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments susceptibles de provoquer une hypokaliémie).

Lors d'un traitement par le disopyramide, il importe de vérifier la présence éventuelle d'un déséquilibre potassique et de le corriger, au besoin.

Hypoglycémie

À l'occasion, on a signalé une baisse marquée de la glycémie, parfois grave, associée au risque d'occurrence de trouble de conscience incluant coma hypoglycémique, pendant l'administration de disopyramide. Le médecin doit être vigilant devant cette possibilité, particulièrement chez les personnes âgées, les sujets recevant un traitement antidiabétique, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de malnutrition chronique, de maladie hépatique, rénale ou autre, ou ceux qui font usage de médicaments (p. ex., bêtabloquants, alcool) qui pourraient porter atteinte aux mécanismes de régulation du glucose en l'absence de nourriture. Dans ces cas, les taux de glycémie doivent être surveillés de près (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont démontré aucun effet tératogène et n'ont montré que des signes peu importants d'entrave à la fertilité.

On a rapporté que le disopyramide stimule les contractions de l'utérus gravide.

Chez la femme enceinte RYTHMODAN[®] (disopyramide) devrait être utilisé seulement quand il est clairement indiqué et après une évaluation minutieuse de ses avantages en regard de ses risques.

Allaitement

Le disopyramide est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, si l'on doit absolument administrer le médicament aux femmes qui allaitent, on devrait instituer une autre méthode pour alimenter le nourrisson.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de RYTHMODAN[®] n'ont pas été établies chez les enfants. L'emploi de ce médicament n'est donc pas recommandé dans cette population de patients.

◆ CONDUITE D'UN VÉHICULE OU EXÉCUTION DE TÂCHES DANGEREUSES

Certains effets indésirables peuvent altérer les capacités de concentration et de réaction du patient, nuisant ainsi à l'exécution de certaines activités, telles que conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

◆ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Traitement antiarythmique concomitant

L'utilisation concomitante de RYTHMODAN[®] avec un autre *antiarythmique de classe I* ou avec un *bêtabloquant*, ou les 2, doit être réservée aux patients qui présentent une arythmie mettant leur vie en danger et qui, manifestement, ne répondent pas à un traitement avec un seul antiarythmique. Une telle utilisation peut produire des effets inotropes négatifs graves, ou prolonger la conduction de façon excessive. Ceci est à surveiller, surtout chez les patients souffrant ou ayant souffert de décompensation cardiaque de quelque degré que ce soit. Les patients qui reçoivent plus d'un antiarythmique requièrent une étroite surveillance.

Chez les patients atteints d'une cardiopathie structurelle, l'emploi des antiarythmiques comporte des risques particuliers, notamment la survenue d'une proarythmie ou d'une décompensation cardiaque. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ces médicaments à de tels patients (voir la section MISES EN GARDE – GÉNÉRALITÉS).

On doit administrer RYTHMODAN[®] avec prudence aux patients qui ont récemment été traités avec d'autres antiarythmiques. Après l'interruption d'un autre antiarythmique, attendre au moins l'équivalent d'une demi-vie avant d'initier le traitement par RYTHMODAN[®]. (La demi-vie de la quinidine est d'environ 6 heures; celle de la procainamide est d'environ 3 heures). La dose d'attaque de RYTHMODAN[®] ne doit pas être utilisée dans ces cas. Il pourrait en résulter un élargissement du complexe QRS ou un effet inotrope négatif excessif.

Les associations d'antiarythmiques n'ont pas fait l'objet d'études exhaustives, et leurs effets peuvent être imprévisibles. L'emploi de telles associations doit donc être évité.

Quinidine

L'administration concomitante de disopyramide et de quinidine a entraîné de légères augmentations plasmatiques de disopyramide et de légères diminutions des concentrations plasmatiques de quinidine.

Vérapamil

L'utilisation concomitante de vérapamil et de disopyramide peut aggraver ou précipiter l'insuffisance cardiaque congestive ou causer une hypotension excessive; cette interaction n'est, cependant, que peu documentée (voir la section MISES EN GARDE).

Digoxine

Un traitement concomitant à la digoxine et au disopyramide n'a pas entraîné de modification dans les concentrations sériques de digoxine.

Médicaments susceptibles d'entraîner des torsades de pointe

Il n'est pas recommandé d'administrer RYTHMODAN[®] en concomitance avec des médicaments associés à un risque de torsades de pointe (voir la section MISES EN GARDE – AUTRES EFFETS CARDIAQUES, Allongement de l'intervalle QT).

Agents anticholinergiques

L'effet anticholinergique du disopyramide peut être additif à celui d'autres agents ayant des propriétés anticholinergiques (p. ex., l'atropine).

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Des données probantes indiquent que les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 pourraient provoquer un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante du disopyramide et de ces médicaments pouvant accroître cet effet d'allongement, une telle association médicamenteuse n'est pas recommandée.

Médicaments inducteurs des enzymes microsomiques hépatiques

Certaines études ont démontré que le disopyramide était métabolisé par les isoenzymes hépatiques CYP3A.

Bien qu'aucune étude à ce sujet n'ait été réalisée chez des humains, l'administration concomitante de disopyramide et de médicaments qui inhibent significativement ces isoenzymes (notamment certains macrolides, ainsi que les antibiotiques antifongiques azolés) peut accroître les taux sériques de disopyramide.

Les médicaments (p. ex., *phénobarbital*, *rifampine*, *phénytoïne*) qui induisent les enzymes microsomiques hépatiques peuvent accélérer le métabolisme du disopyramide, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques. Lorsque des inducteurs des enzymes microsomiques sont utilisés en concomitance avec le disopyramide, les taux sériques de disopyramide doivent être étroitement surveillés afin d'éviter des concentrations sous-thérapeutiques.

Au moment de prescrire un médicament métabolisé par les isoenzymes CYP3A (tels que la théophylline, les inhibiteurs de la protéase du VIH [p. ex., ritonavir, indinavir et saquinavir], la cyclosporine A ou la warfarine), on doit tenir compte du fait que le disopyramide étant probablement aussi un substrat de ces isoenzymes, une certaine concurrence métabolique pourrait survenir et élever la concentration sérique de ces médicaments.

Comme on ne peut prévoir l'importance des effets que pourraient exercer les associations composées de disopyramide et d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, l'emploi de telles associations n'est pas recommandé.

Érythromycine

On a signalé des cas de patients ayant un état cardiaque stable sur le plan clinique alors qu'ils étaient sous traitement par le disopyramide et chez lesquels l'ajout d'érythromycine a provoqué une tachycardie ventriculaire polymorphe, un allongement de l'intervalle QTc et une élévation des concentrations sériques de disopyramide. L'érythromycine semblerait inhiber le métabolisme hépatique du disopyramide. La possibilité de cette interaction devra être mieux

documentée. Toutefois, une surveillance plus étroite est recommandée lorsque ces 2 médicaments sont associés.

Éthanol

Chez les sujets sains, l'éthanol n'a pas influencé la demi-vie ni la clairance corporelle totale du disopyramide. Toutefois, l'association pourrait provoquer une hypoglycémie chez les patients prédisposés (voir la section PRÉCAUTIONS – Hypoglycémie).

Insuline

On a rapporté des cas de potentialisation de l'effet hypoglycémique de l'insuline par le disopyramide (voir la section PRÉCAUTIONS – Hypoglycémie).

Warfarine

Une potentialisation de l'effet hypoprothrombinémique de la warfarine a été signalée chez plusieurs patients recevant du disopyramide et de la warfarine. Toutefois, dans une étude chez plusieurs patients recevant du disopyramide et de la warfarine en concomitance, l'effet hypoprothrombinémique de la warfarine n'a pas été augmenté et, chez 2 patients, il a, de fait, légèrement diminué. D'autres études seront nécessaires pour établir la possibilité de cette interaction.

Médicaments susceptibles de provoquer une hypokaliémie

Les patients qui prennent RYTHMODAN[®] en concomitance avec des laxatifs stimulants sont particulièrement exposés à l'hypokaliémie; on recommande donc d'éviter cette association médicamenteuse et d'opter pour un autre type de laxatif (voir la section PRÉCAUTIONS – PATIENTS PRÉSENTANT DES MALADIES OU DES ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS, Hypokaliémie).

La prudence est de mise lorsqu'on administre RYTHMODAN[®] avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypokaliémie, tels que les diurétiques pouvant entraîner une déplétion potassique (p. ex., les diurétiques thiazidiques, le furosémide et l'acide éthacrynique), l'amphotéricine B, la cosyntropine (analogue de la corticotrophine), les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes (voir la section PRÉCAUTIONS – PATIENTS PRÉSENTANT DES MALADIES OU DES ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS, Hypokaliémie).

EFFETS INDÉSIRABLES

On a signalé, à de rares occasions, de l'insuffisance cardiaque globale, de l'hypotension, un élargissement du QRS, un arrêt sinusal, une dissociation du rythme nodal, un arrêt cardiaque et un collapsus cardiovasculaire. On a parfois constaté la présence de tachycardie ventriculaire paradoxale évoluant à l'occasion en une fibrillation. Cependant, on n'a pas toujours pu établir une nette relation de cause à effet entre le médicament et ces troubles cardiovasculaires.

Les troubles de la conduction intracardiaque suivants peuvent survenir : allongement de l'intervalle QT, bloc auriculoventriculaire et bloc de branche.

D'autres types d'arythmies comme une bradycardie et un bloc sinusal ont également été signalés.

Les effets indésirables qui accompagnent le plus souvent l'utilisation de RYTHMODAN® sont liés à ses propriétés anticholinergiques. Ils peuvent parfois être passagers, mais ils peuvent également être persistants et graves. Le plus sérieux effet anticholinergique est la rétention urinaire.

On a rapporté les réactions suivantes chez plus de 10 % des patients:

Effets anticholinergiques: sécheresse de la bouche (16 à 30%), rétention urinaire (7 à 13%), constipation.

Troubles gastro-intestinaux: nausées, indigestion, vomissements, diarrhée, flatulence, mauvais goût dans la bouche, anorexie.

On a rapporté les réactions suivantes chez 1 à 10 % des patients:

Effets anticholinergiques: vision brouillée, sécheresse des yeux, du nez et de la gorge.

Troubles cardiovasculaires: hypotension avec ou sans insuffisance cardiaque globale, augmentation de l'insuffisance cardiaque globale, atteintes à la conduction cardiaque, effets proarythmiques (6%), œdème, dyspnée, cyanose, douleur thoracique.

Réactions cutanées: prurit, urticaire, éruptions morbilliformes, éruptions abdominales, photosensibilisation.

Réactions générales: étourdissements, vertiges, somnolence, sudation abondante.

Troubles génito-urinaires: retard de la miction.

Autre: élévation de SGOT.

On a rapporté les réactions suivantes chez moins de 1 % des patients: dysurie, maux de tête, sensation de chaleur, pâleur, paresthésie périphérique, fatigue, sensation de malaise, insomnie, confusion, psychose passagère, élévation de BUN, élévation de la créatinine, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, hypoglycémie (parfois grave, associée au risque d'occurrence de trouble de conscience incluant coma hypoglycémique), neutropénie et réactions idiosyncrasiques au médicament. On a noté quelques cas d'ictère cholestatique, sans toutefois pouvoir établir une relation claire et nette de cause à effet.

On a rapporté de l'impuissance reliée à une concentration plasmatique élevée.

Les effets indésirables visuels de type atropinique comprenaient les troubles de l'accommodation et la diplopie.

On a rapporté d'autres effets de type atropinique, notamment des troubles cognitifs et psychiatriques.

Des cas d'épigastralgie ont également été signalés.

Réactions cutanées : On a rapporté de très rares cas d'éruptions cutanées, de même que des cas isolés de réactions de type anaphylactique (p. ex., œdème de Quincke) pouvant s'aggraver jusqu'au choc (essentiellement observé avec la préparation injectable).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Troubles du système sanguin et lymphatique

Agranulocytose

SURDOSAGE: SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Symptômes

Des patients ayant délibérément pris une dose orale excessive de disopyramide ont présenté une perte prématurée de conscience suivant une crise d'apnée accompagnée d'arythmies cardiaques et de perte spontanée de la respiration conduisant à la mort. Les taux sériques mesurés à des périodes variées après l'ingestion, y compris la période post mortem, atteignaient jusqu'à 114 mg/L chez ces patients.

Les signes cliniques d'un surdosage peuvent également comprendre les suivants : iléus paralytique, mydriase bilatérale; syncope, hypotension ou choc; arrêt cardiaque attribuable à un bloc intraventriculaire ou à une asystolie; symptômes respiratoires et coma (accompagné d'une mydriase bilatérale) dans les cas d'intoxication massive.

Des taux plasmatiques toxiques de disopyramide provoquent un élargissement excessif du complexe QRS et de l'intervalle QT, signe précurseur d'autres arythmies (particulièrement de torsades de pointe pouvant déclencher des syncopes répétées), de même qu'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension, des troubles de conduction de formes et degrés variés, de la bradycardie et finalement de l'asystolie. Des effets anticholinergiques évidents sont aussi observés.

Traitement

Cesser la médication et effectuer un lavage gastrique; aucun antidote spécifique n'a été identifié; le traitement du surdosage doit être symptomatique et peut inclure l'administration d'isoprotérénol, de dopamine, la contreimpulsion diastolique intra-aortique, l'assistance mécanique de la respiration et l'hémoperfusion au charbon de bois.

L'hémodialyse peut être utilisée afin de réduire rapidement la concentration sérique du médicament. Des études *in vitro* sur le sang humain ont montré une bonne 'dialysance'. L'épuration s'est faite au rythme de 33 mL/min avec un débit sanguin de 250 mL/min, quand une concentration plasmatique initiale de 22 mcg/ mL était dialysée à l'aide d'un rein artificiel (Cordis-Dow-4).

L'ECG doit être surveillé attentivement et une thérapie de soutien comprenant des vasopresseurs, des sympathomimétiques, des glycosides cardiaques et des diurétiques doit être employée, au besoin.

En cas de bloc progressif, il faut envisager la stimulation endocardique. En présence de toute déficience de la fonction rénale, des mesures servant à accroître le taux de filtration glomérulaire peuvent réduire la toxicité (le disopyramide est principalement excrété par le rein). En modifiant le pH urinaire chez l'homme, on n'affecte pas la demi-vie plasmatique ou la quantité de disopyramide excrété dans l'urine.

On peut corriger les effets anticholinergiques avec de la néostigmine, à la discrétion du médecin traitant.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de RYTHMODAN[®] doit toujours être adaptée à chaque patient, selon sa réponse, sa tolérance, et son poids.

Capsules

La dose quotidienne usuelle de RYTHMODAN[®] est de 400 à 800 mg, donnée en 4 prises fractionnées. Rarement, un contrôle peut être obtenu quand les doses quotidiennes sont inférieures à 400 mg.

S'il est essentiel d'exercer une maîtrise rapide de l'arythmie, la dose initiale, pour la plupart des adultes, consistera en une dose unique d'attaque de 300 mg, suivie de doses de 100 mg toutes les 6 heures. Si on n'obtient pas un contrôle satisfaisant de l'arythmie avec une dose d'entretien de 100 mg aux 6 heures, augmenter à 150 mg ou, par la suite, à 200 mg aux 6 heures, si nécessaire.

Pour les patients atteints de cardiomyopathie ou de décompensation cardiaque probable, on ne doit pas donner de dose d'attaque et la dose initiale doit être limitée à 100 mg de RYTHMODAN[®] aux 6 heures. Des ajustements posologiques subséquents seront faits de façon graduelle, tout en exerçant une surveillance étroite afin de prévenir l'apparition d'hypotension et/ou de défaillance cardiaque (voir la section MISES EN GARDE).

On recommande de donner aux patients à stature délicate (poids corporel inférieur à 50 kg ou 110 lb) et aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale légère (coefficient d'épuration de la créatinine supérieur à 60 mL/min), une dose d'attaque de 200 mg, suivie de 100 mg toutes les 6 heures. La dose d'entretien recommandée pour ces patients est de 400 mg par jour, à raison de 100 mg toutes les 6 heures.

Aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (coefficient d'épuration de la créatinine inférieur à 50 mL/min), on suggère de donner une dose initiale d'attaque de 100 mg. On exerce une meilleure surveillance de l'état de ces patients par des contrôles répétés du taux plasmatique de disopyramide; le dosage subséquent et la fréquence de l'administration

devraient être basés sur les résultats obtenus au moyen de ces contrôles (voir la section PRÉCAUTIONS).

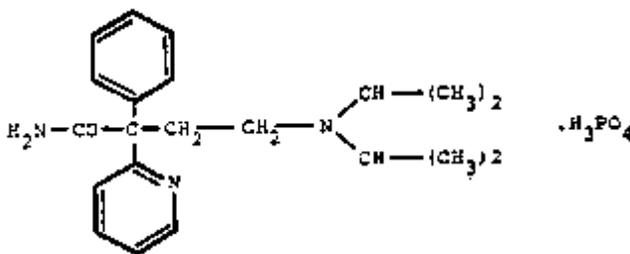
Capsules de RYTHMODAN®			
Intervalle posologique pour les patients insuffisants rénaux			
Coefficient d'épuration de la créatinine (mL/min)	40 - 30	30 - 15	< 15
Écart posologique approximatif des doses d'entretien	aux 8 h	aux 12 h	aux 24 h

Aucune dose d'attaque ne doit être donnée aux patients qu'on vient de transférer d'autres antiarythmiques oraux, telles la quinidine ou la procainamide (voir la section PRÉCAUTIONS – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

(disopyramide)

Formule Développée:



Formule Moléculaire: C₂₁H₂₉N₃O

Poids Moléculaire (base): 339,5

Formule Moléculaire: C₂₁H₂₉N₃O.H₃PO₄
437,5

Poids Moléculaire (phosphate):

Nom Chimique: butyramide du 4-disopropylamino-2-phényl-2 (2-pyridyle).

Description: Le disopyramide est une poudre blanche, stable, insoluble dans l'eau mais soluble dans les acides dilués ou les solvants organiques.

Le phosphate de disopyramide est une poudre blanche, stable, dont le poids moléculaire est de 437,5. Il est soluble dans l'eau.

FORMES POSOLOGIQUES

RYTHMODAN[®], 100 mg se présente sous forme de capsules jaunes et vertes de gélatine dure, portant les lettres RY RL. Chaque capsule contient 100 mg de disopyramide. Disponible en plaquette alvéolées de 84 capsules (6 x 14).

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, talc. *Capsule :* AD&C bleu n° 2, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune.

PHARMACOLOGIE

Activité antiarythmique chez l'animal

Des doses i.v. de 1 à 3 mg/kg et de 5 mg/kg ont aboli, respectivement des arythmies unifocales lentes et multifocales rapides, consécutives à un infarctus provoqué du myocarde. Des arythmies ventriculaires provoquées par l'ouabaine ou l'épinéphrine ont été supprimées à des doses i.v. de 5 à 10 mg/kg chez des chiens anesthésiés.

Un faible effet inotrope négatif s'exerce sur des cœurs isolés et une diminution de la contractilité sur le cœur *in situ*. On a observé une diminution du débit cardiaque (qui n'a pu être évitée par l'administration prophylactique de glycosides cardiaques) chez un beagle anesthésié et opéré à thorax ouvert, et ce, à une dose de 3 mg/kg i.v.

L'anesthésie locale produite chez le cobaye (papule) et la souris (conduction nerveuse) s'avère à peu près la même en intensité, mais de durée plus longue que celle de la lignocaïne.

Électrophysiologie

Sur le cœur de chien *in situ*, on constate un ralentissement de la vitesse de conduction dans les oreillettes, le nœud A-V et le réseau de His-Purkinje. Sur le cœur isolé, on observe une augmentation de la durée du potentiel d'action avec diminution de l'amplitude et du taux d'élévation de la phase 0 du potentiel d'action. Suite à la diminution de la réactivité de la membrane et à l'augmentation de la période réfractaire relative, il s'est produit une élévation des seuils diastoliques et une diminution de l'excitation cardiaque.

Chez l'homme, le disopyramide prolonge la phase réfractaire effective dans les oreillettes et les ventricules. La phase réfractaire effective du nœud A-V est légèrement raccourcie, ou reste inchangée. La phase réfractaire relative du faisceau de His-Purkinje est prolongée. Le disopyramide ne modifie pas le temps de conduction du nœud A-V. Dans le réseau de His-Purkinje, la conduction est inchangée, ou légèrement retardée.

Hémodynamique

Les principales modifications hémodynamiques produites chez l'homme par le disopyramide sont:

1. Fréquence cardiaque - aucun changement ou légère augmentation.
2. Débit cardiaque: inchangé ou diminué de 10-25 %.
3. Résistance périphérique: augmentée ou inchangée.
4. Les effets sur la pression artérielle n'étaient pas constants, mais on a généralement observé une légère chute.
5. Pression diastolique ventriculaire gauche: pas de changement ou légère hausse.
6. L'effet inotrope négatif peut être marqué chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est diminuée.

Pharmacocinétique de RYTHMODAN®-LA

Après administration orale d'une dose unique de 250mg de disopyramide à longue action à des volontaires sains, une concentration plasmatique maximale moyenne de 1,86 mcg/mL a été atteinte après 4,5 heures avec une demi-vie d'élimination de 14,5 heures. Un état d'équilibre a été obtenu après 4 jours.

Chez les malades hospitalisés ayant reçu une dose orale unique, la concentration plasmatique moyenne était de 2,84 mcg/mL et a atteint son maximum en 6,2 heures. Chez ces sujets, la demi-vie était plus longue.

On n'a noté aucune accumulation après un traitement oral au disopyramide à longue action administré à raison de 250 mg, 2 fois par jour, pendant 30 jours chez les malades qui prenaient auparavant 2 x 100 mg, 3 fois par jour, de disopyramide régulier.

Métabolisme

Chez l'homme, le disopyramide se métabolise par N-désalkoylation. Après une dose orale d'environ 6 mg/kg de phosphate de disopyramide administrée à des volontaires normaux, bien portants, on a retrouvé environ 80 % de la dose dans les urines et 15 % dans les fèces. Vingt-neuf pour cent de la quantité récupérée dans l'urine et 64 % de celle trouvée dans les fèces étaient sous forme du métabolite mono-N-désalkoylé. Ceci porte à croire qu'au moins 90 % de la dose orale est absorbée et qu'une quantité importante est excrétée par les voies biliaires. Dans le plasma, 80 % était sous forme inchangée et 7 % sous forme de métabolite monodésalkoylé.

Le disopyramide et, à un degré moindre, son métabolite monodésalkoylé, se lient aux protéines plasmatiques. L'importance de la liaison est fonction de la concentration plasmatique.

TOXICOLOGIE

◆ AIGUË

Voie orale

Chez la souris, la DL₅₀ du disopyramide est de 480 [] 97mg/kg. La dyspnée et les conculstions apparaissent à des doses de 250 mg/kg et plus.

Chez les rats et les souris la DL₅₀ des comprimés RYTHMODAN®-LA dosés à 250 mg était:

Mâles et Femelles combinés:

Rats: 1010 mg/kg (894,5 - 1140,4 mg/kg)

Souris: 800 mg/kg (684 - 936 mg/kg)

Voie intraveineuse

Chez la souris, la DL₅₀ du disopyramide est de 60 - 5,5 mg/kg et celle du phosphate de disopyramide, de 70,8 mg/kg. La dyspnée et les convulsions apparaissent à des doses de 50 mg/kg et plus.

Chez le rat, les DL₅₀ ont été établies comme suit:

Mâles: 133 mg/kg (113 - 157 mg/kg)

Femelles: 148 mg/kg (126 - 173 mg/kg)

Chez les chiens, on a constaté que la dose mortelle minimum était de 35-50 mg/kg lorsque le disopyramide était perfusé à raison de 6 mg/kg/minute. À l'agonie, on a observé des halètements, une exophtalmie, de la cyanose et de l'apnée. La mort a été attribuée à une insuffisance myocardique.

◆ SUBAIGUË

Pendant 3 semaines, des doses intraveineuses de 7.5, 15 et 30 mg/kg ont été administrées à des chiens 1 fois par jour. Aucun animal n'est mort et l'autopsie n'a rien révélé d'important. À des doses de 15 et 30 mg/kg, la plupart des chiens ont eu des haut-le-cœur, des vomissements, de la salivation et des tremblements passagers.

Des rats ont reçu des injections intraveineuses quotidiennes de 12, 30 et 75 mg/kg pendant 3 semaines. Il n'y a pas eu d'accumulation aux doses de 12 et 30 mg/kg. A la dose de 75 mg/kg, 3 rats sont morts immédiatement dès la première dose. Pâleur, respiration accélérée, accroissement du rythme cardiaque et manque de coordination caractérisaient les survivants. Trois autres sont morts lorsque la dose fut ramenée à 60 mg/kg. L'autopsie n'a pas révélé d'effets importants, tant chez les animaux morts, que chez les animaux sacrifiés.

◆ CHRONIQUE

Des doses quotidiennes orales de 100, 200 et 400 mg/kg ont été administrées à des rats pendant 40 semaines et 78 semaines. Dans chaque groupe, on a constaté un arrêt de la croissance relié à la dose, avec diminution correspondante du poids des organes.

On a effectué des études de 26 semaines et de 52 semaines sur des chiens. Les animaux ont reçu chaque jour des doses de disopyramide de 30, 75 et 120 mg/kg dans l'étude de 26 semaines et de 30, 75 et 100 mg/kg dans l'autre, administrées en 3 prises distinctes.

Quatre chiens sur 10 (3 mâles, 1 femelle) sont morts après avoir reçu 120 mg/kg/jour. Peu de temps avant la mort, ils présentaient une faiblesse musculaire généralisée. Les électrocardiogrammes démontraient une dépression myocardique. À l'autopsie, on a relevé des signes de congestion passive du cœur et du foie chez 2 chiens, sans doute due à une insuffisance circulatoire. Dans l'étude de 52 semaines, on a observé chez les mâles, une hypokaliémie légère reliée au traitement.

◆ POUVOIR MUTAGÈNE

On a étudié le pouvoir mutagène au moyen de l'épreuve du micronoyau chez la souris, de l'épreuve de diffusion chez le *E. coli* et de l'épreuve d'Ames. Ces études se sont révélées négatives.

◆ TÉRATOLOGIE

Disopyramide oral

On n'a pas noté d'effets tératogènes lorsque des doses de 50 et de 150 mg/kg ont été administrées à des rates gravides du 1^{er} au 21^e jour de la gestation. La dose la plus forte a produit une augmentation du nombre de petits fœtus (57 % par rapport à 19 % chez les témoins).

La dose la plus faible n'a pas eu d'effets significatifs sur des lapines ayant reçu 30 et 60 mg/kg, du 7^e au 22^e jour de la gestation. La dose de 60 mg/kg a causé des résorptions dans 28 % des cas (par rapport à 7 % chez les témoins) mais elle n'a pas eu d'effets tératogènes.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Baines M W, et al. Some pharmacological effects of disopyramide and a metabolite. *J Int Med Res* 1976; 4 (suppl 1):5.
2. Befeler B. The haemodynamic effects of disopyramide phosphate (1). *Angiology* 1975; 26 (1 Pt 2):99.
3. Caracta A. The electrophysiology of disopyramide phosphate. *Angiology* 1975; 26(1 Pt 2):120.
4. Chien YW, et al. Linear relationships between plasma binding and lipophilicity of disopyramide derivatives. *J Pharm Sci* 1975; 64:961.
5. Chien YW, et al. Comparative binding of disopyramide phosphate and quinidine sulphate to human plasma proteins. *J Pharm Sci* 1974; 63:1877.
6. Danilo P, et al. Effects of disopyramide phosphate on electrophysiologic properties of isolated canine Purkinje fibres. *Am J Cardiol* 1975; 35:130.
7. Dean RR. The pharmacology of disopyramide phosphate. *Angiology* 1975; 26(1 Pt 2):67.
8. Dreifus LS. The electrophysiology of disopyramide phosphate. *Angiology* 1975; 26(1 Pt 2): 111.
9. Ducluzeau R, et al. Cannon waves of ventricular tachycardia during the course of acute intoxication with Sedo-RYTHMODAN®. *Bull Med Leg et Toxicol* 1972; 15(5): 322.
10. ECHT, Debra S et les chercheurs CAST. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
11. Garrett ER, Hinderling PH. Pharmacokinetics of disopyramide in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 234.
12. Hayler AM, et al. Fatal overdose with disopyramide. *Lancet* 1978; 1:968.
13. Haworth E, Burroughs AK. Disopyramide and warfarin interaction. *Br Med J* 1977; 2:866.
14. Heusghem C, et al. Comparative study of the pharmacokinetics of two forms of disopyramide and a study of its metabolism. Non publié.
15. Hinderling PH, et al. Protein binding and erythrocyte partitioning of disopyramide and its monodealkylated metabolite. *J Pharm Sci* 1974; 63: 1684.

16. Hulting J, Rosenhamer G. Antiarrhythmic and haemodynamic effects of intravenous and oral disopyramide phosphate in patients with ventricular arrhythmia. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1): 90,.
17. Hulting J, Rosenhamer G. Hemodynamic and electrocardiographic effects of disopyramide in patients with ventricular arrhythmia. *Acta Med Scand* 1976; 199: 41.
18. Josephson M E, et al. Electrophysiological evaluation of disopyramide in man. *Am Heart J* 1973; 86: 771.
19. Karim A. The pharmacokinetics of disopyramide phosphate. *Angiology* 1975; 26 (1 Pt 2): 85.
20. Karim A, et al. Species differences in the biotransformation of a new antiarrhythmic agent: disopyramide phosphate. *J Pharm Sci* 1972; 61: 889.
21. Kus T, Sasyniuk BI. Effects of disopyramide phosphate on ventricular arrhythmias in experimental myocardial infarction. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196(3): 665.
22. Kus T, Sasyniuk BI. Electrophysiologic actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and Purkinje fibres. *Circulation Res* 1975; 37: 844.
23. Leonard RF. Initiation of uterine contractions by disopyramide during pregnancy. *N Engl J Med* 1978; 299(2): 84.
24. Marrott PK, et al. Disopyramide: a study of its acute electrophysiological and haemodynamic effects. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 373.
25. Marrott PK, et al. A study of the acute electrophysiological and cardiovascular action of disopyramide in man. *Eur J Cardiol, Excerpta Medica* 1976; 4/3: 303.
26. McHaffie DJ, et al. Impotence in patients on disopyramide. *Lancet* 1977; I: 859.
27. Meinertz T, et al. Disopyramide-induced intrahepatic cholestasis. *Lancet* 1977; II: 828.
28. Mokler CM, Van Arman CG. Pharmacology of a new antiarrhythmic agent SC-7031. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 136:114.
29. Nayler WG. The pharmacology of disopyramide. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1): 8.
30. Niarchos AP. Disopyramide-serum level and arrhythmia conversion. *Am Heart J* 1976; 92: 57.
31. Rangno RE, et al. Correlation of disopyramide pharmacokinetics with efficacy in ventricular tachyarrhythmia. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1): 54.

32. Ranney RE, et al. Disopyramide phosphate: pharmacokinetic and pharmacologic relationships of a new antiarrhythmic agent. *Arch Int Pharmacodynamics* 1971; 191:162.
33. Riccioni N, et al. Disopyramide-induced intrahepatic cholestasis. *Lancet* 1977; II: 1362.
34. Sasyniuk BI, Kus T. Cellular electrophysiologic changes induced by disopyramide phosphate in normal and infarcted hearts. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1): 20.
35. Spurrell RAJ, et al. The effects of disopyramide on the human heart: an electrophysiological study. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1): 31.
36. Vismara LA, et al. Evaluation of hemodynamic and peripheral circulatory actions of disopyramide phosphate. A new oral antiarrhythmic agent. *Clin Res* 1976; 24(2):91A.
37. Ward JW, Kinhorn GR. The pharmacokinetics of disopyramide following myocardial infarction with special reference to oral and intravenous dose regimens. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 1):49.
38. Willis PW. The haemodynamic effects of disopyramide phosphate (11). *Angiology* 1975; 26(1 Pt. 2): 102.
39. Yeh BK, et al. Effects of disopyramide on electrophysiological and mechanical properties of the heart. *J Pharm Sci* 1973; 62: 1924.