

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Durbis Retard 250 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller disopyramidfosfat motsvarande 250 mg disopyramid.

Hjälpämne: Sackaros 30 mg, vattenfri glukos 3,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Depottabletterna är vita, runda, filmöverdragna, bikonvexa med skåra, märkta med 013 och E på ena sidan och Roussel Uclaf-symbol på andra, Ø 12 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax och behandling av symptomatiska ventrikulära takykardier. Profylax mot recidiv av förmaksflimmer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Normal dos 1 - 1½ tablett 2 gånger dagligen. Dygnsdosen bör ej överstiga 750 mg. Vid indikationen profylax mot recidiv av förmaksflimmer rekommenderas 1 tablett 2 gånger dagligen. Vid signifikant nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <60 ml/min) rekommenderas övergång till behandling med Durbis kapslar.

Behandlingskontroll

Hjärtinkompensation och hypokalemi bör åtgärdas innan behandling sätts in.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Depottablettbehandling är kontraindicerad hos barn
- Obehandlat AV-block grad II och III.
- Grenblock förknippat med AV-block grad I
- Vänstersidigt skänkelblock samt kombinationen av vänster bakre grenblock eller vänster främre grenblock med högersidigt grenblock.
- Tidigare känd lång QT tid
- Allvarlig funktionsstörning av sinusknutan
- Allvarlig hjärtsvikt, såvida inte sekundär till hjärtrytmrubbning (se avsnitt 4.4)
- Samtidig behandling med andra antiarytmika eller andra läkemedel som kan framkalla kammararytmi och speciellt torsade de pointes (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Alla antiarytmika kan ge oönskade effekter när de används för att behandla symptomatisk men ej livshotande arytm. Den förväntade nyttan ska vägas mot riskerna.

Det finns inga bevis för att förlängt undertryckande av ventrikulär prematur kontraktion med antiarytmika förhindrar plötslig död. Antiarytmika har inte visats öka överlevnaden hos patienter med kammararytmi. Av dessa orsaker ska antiarytmika inte förskrivas vid behandling av patienter med asymptomatisk ventrikulär prematur kontraktion.

Hos patienter med strukturell hjärtsjukdom utgör proarytmi och hjärtsvikt en särskild risk förknippad med antiarytmika. Särskild försiktighet bör iakttas vid förskrivning i detta sammanhang.

En studie på patienter med asymptomatisk icke-livshotande kammararytmi som haft en hjärtinfarkt visade på ökad dödlighet eller icke-dödlig hjärtinfarkt hos patienter som behandlades med antiarytmika klass Ic, vilket kan peka på en risk även för andra antiarytmika (se avsnitt 5.1).

Disopyramid ska inte användas hos patienter med okompenserad kronisk hjärtinsufficiens, såvida inte denna hjärtinsufficiens är sekundär till hjärtarytmi. Om disopyramid ska ges under dessa omständigheter är särskild försiktighet och övervakning nödvändig.

Livshotande och hemodynamiskt signifikant arytm är svår att behandla och dessa patienter utgör en högriskgrupp. Behandling av dessa arytmier, oavsett modalitet, måste påbörjas på sjukhus.

Durbis Retard innehåller sackaros och glukos.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Klinisk och EKG övervakning

Patienter med strukturell hjärtsjukdom kan vara speciellt känsliga för den depressiva effekten (negativ inotrop egenskap) av disopyramid. Behandling ska ges under sträng övervakning och hjärtfunktionen ska monitoreras.

Vid försämring av befintlig arytm eller om en ny typ av arytm uppträder krävs att behandlingen med disopyramid genast omprövas.

På liknande sätt ska behandlingen med disopyramid genast omprövas om atrioventrikulärt eller bifascikulärt block uppträder.

QT intervall och QRS duration måste monitoreras och behandlingen med disopyramid ska avbrytas om dessa förlängs med mer än 25 %.

Störd kaliumbalans

Avvikelse i kalium kan inducera arytm. Serumkalium måste därför monitoreras. All obalans i kalium måste korrigeras, särskilt då diuretika eller stimulerande laxativ ges samtidigt. Antiarytmika kan vara farliga för patienter med hypokalemi.

Njurinsufficiens

Vid njurinsufficiens bör dosen av disopyramid minskas genom att justera administreringsintervallet.

Leverinsufficiens

Disopyramiddosen bör minskas hos patienter med leverinsufficiens.

Antikolinerga effekter

Det finns risk för:

- okulär hypertension hos patienter med trångvinkel-glaukom
- akut urinretention hos patienter med förstorad prostata
- paralytisk ileus, särskilt hos äldre, vid samtidig användning med antikolinerga läkemedel eller ökade plasmanivåer av disopyramid (se även avsnitten njurinsufficiens och leverinsufficiens ovan, 4.5 och 4.9)
- försämring av myastenia gravis
- kognitiva störningar som kräver medicinsk vård hos äldre patienter.

För andra antikolinerga effekter se avsnitt 4.8.

Hypoglykemi

På grund av risk för hypoglykemi, ibland allvarliga, speciellt hos äldre eller undernärda patienter, patienter med behandlad diabetes och patienter med njurinsufficiens, bör blodsockernivåer monitoreras hos dessa patienter.

Erfarenhet saknas från depottablettbehandling av patienter med njurinsufficiens, leverinsufficiens samt barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationsbehandling med läkemedel som associerats med risk för torsade des pointes ska undvikas. Exempel på sådana läkemedel är; *tricykliska- och tetracykliska antidepressiva, intravenöst erytromycin, vincamin och sultoprid*. Kombinationsbehandling med följande läkemedel förknippade med risk för torsade des pointes rekommenderas inte: *astemizol, cisaprid, pentamidin, pimozid, sparfloxacin och terfenadin*.

Hämmare av fosfodiesteras typ 5 såsom sildenafil, tadalafil och vardenafil: Det finns bevis för att hämmare av fosfodiesteras typ 5 eventuellt kan vara associerad med risk för QT-förlängning. Samtidig administrering av disopyramid med sådana läkemedel kan eventuellt öka denna QT-förlängningseffekt och rekommenderas därför inte.

Kombination med andra *antiarytmika* ska undvikas eftersom kombinationsbehandling inte studerats tillräckligt väl och effekten kan vara oförutsägbar, dessutom ökar risken för biverkningar.

Kombinationsbehandling bör undvikas generellt, undantag kan dock göras efter noggrann analys av risk/nytta balansen utförd av läkare baserat på resultaten från adekvata laboratorie- och kliniska undersökningar.

Beta-receptorblockerande medel: Klass I antiarytmika och beta-receptorblockerande medel (inklusive labetalol) har additiva negativt inotropa effekter, vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion.

Atenolol. Atenolol minskar clearance av disopyramid. Medlen har i en experimentell studie visats ha additiva negativa effekter på "cardiac index".

Disopyramid antas metaboliseras av CYP3A och läkemedel som hämmar detta enzym (t ex *makrolidantibiotika, azolantimykotika, HIV proteashämmare och quinupristin/dalfopristin*) kan öka plasmakoncentrationen av disopyramid med ökad risk för biverkningar som följd. Läkemedel som

inducerar CYP3A (t ex *rifampicin* och *fenytoin*) kan minska plasmakoncentrationen av disopyramid. I båda dessa fall kan dosanpassning krävas.

Erytromycin. Två fallrapporter samt *in vitro*-studier med humana levermikrosomer talar för att erytromycin kan hämma metabolismen av disopyramid med förlängt QT-intervall som följd.

Klaritromycin. Livshotande interaktioner (förlängt QT-intervall, VT samt hypoglykemi) har beskrivits i två fall som samtidigt behandlades med disopyramid och klaritromycin, som misstänks kunna hämma metabolismen av disopyramid.

Rifampicin. Rifampicin inducerar metabolismen av disopyramid. Detta leder till minskade halter i plasma av moderföreningen samt till ökande halter av den desalkylerade metaboliten.

Fenytoin. Fenytoin inducerar metabolismen av disopyramid. Detta leder till minskade halter i plasma av moderföreningen samt till ökande halter av den desalkylerade metaboliten.

Warfarin. Ett par kasuistiker talar för att insättning av disopyramid hos patienter behandlade med warfarin kan leda till försämrade effekt av warfarin, sannolikt pga inducerad metabolism.

Azitromycin. En fallrapport talar för att azitromycin kan hämma metabolismen av disopyramid med risk för arytm.

Motilitetsstimulerande laxativ rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).

Hypokalemi-inducerande medel bör användas med försiktighet.

Atropin och andra antikolinerga medel, inklusive phenothiazin, bör användas med försiktighet då antikolinerg effekt kan förstärkas av disopyramid (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Roxitromycin kan förtränga proteinbundet disopyramid och resultera i förhöjda serumnivåer av fri disopyramid.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Disopyramid har visats inducera livmoderkontraktion vid graviditet. Disopyramid passerar över i fostercirkulationen. Det bör användas endast då den förväntade nyttan för modern överväger risken för fostret.

Amning: Disopyramid passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar, t ex yrsel, trötthet och ackommodationssvårigheter, kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga och därmed förmågan att framföra motorfordon eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanligast förekommande är muntorrhet, ca 40 %.

Blodet och lymfsystemet	<i>Sällsynta</i> : Neutropeni.
-------------------------	--------------------------------

Psykliska störningar	<i>Sällsynta:</i> Psykos.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Sällsynta:</i> Polyneuropati.
Ögon	<i>Vanliga:</i> Ackommodationsstörningar.
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Arytmier. <i>Sällsynta:</i> Hypotension.
Magtarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Illamående, kräkning, obstipation, epigastralgi, anorexi, diarré.
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Kolestatisk gulsot.
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket sällsynta:</i> Utslag.
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga:</i> Myalgi, muskelsvaghet. <i>Sällsynta:</i> Hypoglykemi, ibland allvarlig (se avsnitt 4.4 hypoglykemi).
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga:</i> Miktionsbesvär.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> Muntorrhet. <i>Mindre vanliga:</i> Trötthet, yrsel. <i>Sällsynta:</i> Huvudvärk.

Disopyramid kan förvärra eller provocera ventrikulär arytni (ventrikulär takykardi, kammarflimmer och torsade de pointes). Denna proarytmiska effekt inträffar mer sannolikt i närvaro av hypokalemi och/eller samtidig användning av andra antiarytmika och/eller allvarlig strukturell hjärtsjukdom och/eller förlängning av QT-intervall.

Avvikelse i det intrakardiella retledningssystemet kan inträffa: Förlängning av QT-intervall, breddning av QRS komplexet, atrioventrikulärt block och grenblock.

Andra typer av arytmier har rapporterats, såsom bradykardi och sinusblock.

Fall av allvarlig hjärtsvikt, kollaps eller t.o.m. kardiogen chock har också beskrivits, speciellt hos patienter med allvarlig hjärtsjukdom. Detta kan resultera i hypotension, njurinsufficiens och/eller akut leverischemi, liknande hepatocellulär hepatit.

Antikolinerga effekter (se även avsnitt 4.4):

- Urinvägar: dysuri, akut urinretention (särskilt vid prostatism)
- Okulära: okulär hypertension hos patienter med trångvinkel-glaukom, ackommodationsstörningar, dubbelseende
- Gastrointestinala: muntorrhet, förstoppning
- Impotens

- Kognitiva störningar
- Psykiska störningar
- Försämring av myastenia gravis

Isolerade rapporter av anafylaktiska reaktioner (t ex urtikaria, angioödem) eventuellt kulminerande i chock.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Litet terapeutiskt index, stora individuella variationer. 600 mg till 2-åring gav letal intoxication. 2 g till 16-åring gav mycket allvarlig intoxication. I ett stort material var genomsnittlig toxisk dos för vuxna 1,5 g och genomsnittlig letal dos 2,8 g.

Toxiska plasmanivåer reflekteras av onormala EKG såsom:

- tydlig förlängning av QT-intervall som ett varningstecken för andra arytmier, särskilt torsades de pointes, vilket kan resultera i upprepade synkope
- breddökning av QRS-komplex
- variabel grad av AV-block

De kliniska symptomen kommer snabbt, inom 1-2 timmar. Symptomen på överdosering kan inbegripa:

- bilateral mydriasis (tyder på överdosering)
- synkope, hypotension eller chock
- hjärtstillestånd pga intraventrikulärt block eller asystoli
- respiratoriska symptom
- koma (med bilateral mydriasis) vid kraftig överdosering

Obstipation/paralytisk ileus har observerats vid höga plasmanivåer av disopyramid.

Förutom prostigminderivat, som kan användas för att behandla antikolinerga effekter, finns ingen specifik antidot för disopyramid.

Behandling av akut överdosering ska ske på intensivvårdsavdelning under EKG-övervakning. Symptomatiska terapeutiska åtgärder kan inbegripa:

- tidig ventrikeltömning
- administrering av laxermedel följt av aktivt kol oralt eller via ventrikelsond
- intravenös administrering av isoproterenol och/eller kärlsammandragande medel och/eller positivt inotropa medel
- om nödvändigt: infusion av laktat och/eller magnesium, temporär pacemakerbehandling, elkonvertering, inläggande av aortablongpump och mekaniskt assisterad ventilation
- hemodialys, hemofiltration eller hemoperfusion med aktivt kol har använts för att sänka serumkoncentrationen av läkemedlet

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiarytmika, ATC-kod C01BA03

Durbis (disopyramid) är ett klass I antiarytmikum som farmakologiskt påminner om kinidin och prokainamid (klass IA enligt Vaughan Williams). Disopyramid minskar automaticiteten i Purkinjefibrerna genom att reducera depolariseringshastigheten i fas 4. Denna effekt kan ses både i normala och ischemiska Purkinjefibrer. Överledningshastigheten sänks i förmak, AV-nod, Purkinjefibrer och kammarmuskulatur genom en sänkning av depolariseringshastigheten i fas 0.

Disopyramid förlänger aktionspotentialens duration och effektiva refraktärperiod i förmak, Purkinjefibrer och kammarmuskulatur. Dessutom hämmas excitabiliteten i både förmaks- och kammarmuskulatur genom en direkt myokardpåverkan.

Hemodynamiskt uppvisar disopyramid en svag negativ inotrop effekt, vilket bör beaktas vid behandling av patienter med hjärtsvikt eller vid kombinationsbehandling med andra farmaka med negativ inotrop effekt. Disopyramid har i likhet med sin huvudmetabolit en antikolinerg effekt som kan ge en ökning av sinusrytmen på ett friskt hjärta, men den vanliga effekten är en frekvenssänkning vid takykardier som ibland är associerad med en lätt sänkning av blodtrycket.

Antiarytmika som tillhör klass Ic (Vaughan Williams klassificering) inkluderades i Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), en långtids-multicenter randomiserad dubbel blind studie hos patienter med asymptomatisk icke-livshotande kammararytmi, som hade haft en hjärtinfarkt för mer än sex dagar men mindre än två år sedan. En ökad frekvens dödlighet eller icke-dödlig hjärtinfarkt inträffade hos patienter behandlade med antiarytmika tillhörande klass Ic jämfört med matchad placebogrupp. Tillämpligheten av resultaten av CAST på andra antiarytmika och andra populationer är osäker men för närvarande är det klokt att räkna med att risken omfattar även andra arytmika för patienter med strukturell hjärtsjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten är 80-90% och maximala plasmakoncentrationer uppnås vanligtvis mellan 0,5-3 timmar (kapslar). Depotformen ger en jämn och förlängsammad frigörelse av substansen, vilket medför en längre absorptionstid med maximala plasmakoncentrationer efter 4,5 -6 timmar. Terapeutisk effekt kan noteras i koncentrationsområdet 2-9 µg/ml (6-27 µmol/l), men ligger vanligtvis inom området 3-5 µg/ml (9-15 µmol/l).

Disopyramid binds till plasmaproteiner – i huvudsak alfa-glykoprotein. Bindningen är dock koncentrationsberoende, och den minskar vid högre serumkoncentrationer. Vid terapeutiska koncentrationer är proteinbindningen >50%. Distributionsvolymen är 0,4-0,7 l/kg kroppsvikt.

Halveringstiden för disopyramid i plasma hos friska är 5-7 timmar. Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <40 ml/minut) har uppvisat halveringstider på 10-18 timmar. Doseringen ska därför reduceras vid sänkta kreatininclearance-värden. Nedsatt leverfunktion och hjärtinsufficiens kan också förlänga halveringstiden. På friska utgör den renala och fekala utsöndringen 80% respektive 10%. 40-60% utsöndras oförändrad med urinen och 15-25% som mono-N-dealkylerad metabolit (huvudmetaboliten). Återstoden utsöndras via gallan med faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Glycerylmonostearat

Magnesiumstearat

Povidon

Sackaros

Dragering:

Vattenfri glukos

Hypromellos

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Durbis Retard kan dosdispenseras på apotek. Hållbarheten är då 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasburk 100 st.

Blisterförpackning (PVC/PVDC/aluminium) 100 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB

Box 30052

104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9680

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1981-10-16 / 2010-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-06-26