

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 mg de dronédarone (sous forme de chlorhydrate).

Excipient: 41,65 mg de lactose monohydrate par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, oblong, avec une double vague sur l'une des faces et le numéro « 4142 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MULTAQ est indiqué pour le maintien du rythme sinusal après une cardioversion réussie chez les patients adultes cliniquement stables atteints de fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou persistante. En raison de son profil de tolérance (voir rubriques 4.3 et 4.4), MULTAQ ne doit être prescrit qu'après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques.

MULTAQ ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche, ou aux patients avec un antécédent ou présentant un épisode d'insuffisance cardiaque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par MULTAQ ne doit être initié et surveillé que sous le contrôle d'un spécialiste (voir rubrique 4.4).

Le traitement par MULTAQ peut être initié en ambulatoire.

La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour chez l'adulte au moment des repas :

- un comprimé le matin
- un comprimé le soir.

Le jus de pamplemousse ne doit pas être pris lors d'un traitement par MULTAQ (voir rubrique 4.5).

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante sera prise à l'heure habituelle et ne devra pas être doublée.

Le traitement par antiarythmique de classe I ou III (tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol, l'amiodarone) doit être arrêté avant l'initiation de MULTAQ. Il existe des données limitées sur le délai optimal pour le relais de l'amiodarone par MULTAQ. Il doit être pris en compte que l'amiodarone conserve une longue durée d'action après son arrêt, en raison de sa demi-vie longue. Le relais de l'amiodarone par MULTAQ ne doit être réalisé que sous le contrôle d'un spécialiste (voir rubriques 4.3 et 5.1).

Population pédiatrique :

La tolérance et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés :

L'efficacité et la tolérance ont été similaires entre les patients âgés ne souffrant pas d'autres pathologies cardiovasculaires et les patients plus jeunes. La prudence est requise chez les patients de 75 ans ou plus, qui souffrent de comorbidités (voir rubriques 4.3, 4.4, et 5.1). Bien que l'exposition plasmatique chez les femmes âgées ait été augmentée dans une étude de pharmacocinétique réalisée chez des sujets sains, un ajustement posologique n'est pas considéré nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique :

En l'absence de données, MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) <30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les autres patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2^{ème} et 3^{ème} degrés, bloc de branche complet, bloc distal, dysfonction sinusale, troubles de la conduction auriculaire, ou maladie du sinus (à l'exception des patients appareillés avec un stimulateur cardiaque en activité)
- Bradycardie <50 battements par minute (bpm)
- FA permanente d'une durée ≥ 6 mois (ou inconnue), et tentatives pour restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées par le praticien
- Patients présentant des conditions hémodynamiques instables
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque, ou présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche
- Patients ayant présenté une toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone
- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la télithromycine, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir (voir rubrique 4.5)
- Médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, la terfénadine et certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), les antiarythmiques de classe I et III (voir rubrique 4.5)
- Intervalle QTc Bazett ≥500 millisecondes
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaque, hépatique et pulmonaire doit être effectuée au cours du traitement par MULTAQ (voir ci-dessous). En cas de récurrence de fibrillation auriculaire, l'arrêt de la dronédarone doit être envisagé.

Le traitement par MULTAQ devra être interrompu si un patient développe une des situations pouvant conduire à une contre-indication, telle que mentionnée dans la rubrique 4.3. Une surveillance est nécessaire en cas de co-administration avec des médicaments tels que la digoxine et les anticoagulants.

Patients évoluant vers une fibrillation auriculaire permanente au cours du traitement :

Une étude clinique ayant inclus des patients en fibrillation auriculaire permanente (durée ≥ 6 mois ou inconnue) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative des décès d'origine cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque, dans le groupe recevant de la dronédarone (voir rubrique 5.1). Il

est recommandé de réaliser des ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois. En cas d'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente, l'arrêt de MULTAQ doit être envisagé.

Patients ayant une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche :

MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables, ou souffrant d'insuffisance cardiaque, ou ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout symptôme d'insuffisance cardiaque. Des cas spontanés d'insuffisance cardiaque récente ou s'aggravant pendant le traitement avec MULTAQ ont été rapportés. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'une prise de poids, des œdèmes, ou une dyspnée croissante. En cas d'apparition d'insuffisance cardiaque, le traitement par MULTAQ doit être interrompu.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. Si une dysfonction systolique du ventricule gauche est détectée, le traitement par MULTAQ doit être interrompu.

Patients présentant une coronaropathie :

La prudence est nécessaire chez les patients présentant une coronaropathie.

Sujets âgés :

La prudence est requise chez les patients âgés ≥ 75 ans et souffrant de multiples comorbidités (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Insuffisance hépatique

Des atteintes hépatocellulaires incluant des insuffisances hépatiques aiguës mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par MULTAQ au cours du suivi après sa commercialisation. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le début du traitement par la dronédarone, après une semaine et après un mois après l'initiation du traitement, puis renouvelés tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 mois et à 12 mois, puis régulièrement par la suite.

Si les ALAT (alanine aminotransférases) sont ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), les taux doivent être contrôlés dans les 48 à 72 heures. Si ces taux sont confirmés comme étant $\geq 3 \times$ LSN après contrôle, le traitement par la dronédarone doit être interrompu. Un suivi clinique rapproché des patients et des explorations appropriées doivent être poursuivis jusqu'à normalisation des ALAT.

Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'atteinte hépatique potentielle (tel que survenue d'une douleur abdominale prolongée, anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, ictère, urines foncées ou démangeaisons).

Conduite à tenir en cas d'augmentation de la créatinine plasmatique

Une augmentation de la créatinine plasmatique (en moyenne de 10 $\mu\text{mol/L}$) a été observée chez les sujets sains et les patients traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour. Chez la majorité des patients, cette augmentation apparaît précocément après le début du traitement et atteint un plateau après 7 jours. Il est recommandé de mesurer les valeurs de créatinine plasmatique avant l'initiation et 7 jours après l'initiation de la dronédarone. En cas d'augmentation de la créatininémie, la créatinine plasmatique doit être à nouveau contrôlée 7 jours plus tard. Si aucune nouvelle augmentation de la créatinine plasmatique n'est observée, cette valeur doit être utilisée comme nouvelle valeur de référence, sachant que cette augmentation peut être observée sous dronédarone. En revanche, si la créatinine plasmatique a continué d'augmenter, l'arrêt du traitement et des examens complémentaires doivent être envisagés.

Une augmentation de la créatininémie ne doit pas nécessairement entraîner l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II).

Selon les données de suivi après commercialisation, des augmentations plus importantes de la créatinine plasmatique ont été observées, après l'initiation de la dronédarone. Des cas d'augmentation de l'urée sanguine ont également été rapportés. Dans la majorité des cas, ces effets semblent réversibles après arrêt du traitement.

Patients insuffisants rénaux

MULTAQ est contre-indiqué chez les patients présentant une ClCr <30 ml/min (voir rubrique 4.3).

Perturbations électrolytiques

Comme les médicaments antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez les patients en hypokaliémie, tout déficit potassique ou magnésique doit être corrigé avant l'initiation et pendant le traitement par la dronédarone.

Allongement de l'intervalle QT

L'activité pharmacologique de la dronédarone peut entraîner un allongement modéré de l'intervalle QTc Bazett (environ 10 msec), liée à une prolongation de la repolarisation. Ces modifications sont liées à l'effet thérapeutique de la dronédarone et non le reflet d'une toxicité. Un suivi, comprenant un ECG (électrocardiogramme), est recommandé pendant le traitement. Si l'intervalle QTc Bazett est ≥ 500 millisecondes, la dronédarone doit être arrêtée (voir rubrique 4.3).

Sur la base de l'expérience clinique, la dronédarone présente un faible effet arythmogène et a démontré une diminution de la mortalité d'origine arythmique dans l'étude ATHENA (voir rubrique 5.1).

Néanmoins, des effets arythmogènes peuvent apparaître dans des situations particulières telles qu'une administration simultanée de médicaments favorisant une arythmie et/ou des perturbations électrolytiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux :

Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive pourrait être liée à une atteinte pulmonaire, ainsi une surveillance clinique étroite des patients doit être réalisée. Le traitement doit être arrêté si l'atteinte pulmonaire est confirmée.

Interactions (voir rubrique 4.5)

Digoxine. L'administration concomitante de la dronédarone chez les patients recevant de la digoxine entraîne une augmentation de la digoxinémie plasmatique et accroît ainsi les signes et symptômes liés à une toxicité de la digoxine. Un suivi clinique, électrocardiographique, et biologique est recommandé et la dose de digoxine doit être réduite de moitié. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est également possible.

L'administration concomitante de **bêta-bloquants ou d'antagonistes calciques ayant un effet ralentisseur sur le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire** doit être réalisée avec prudence. Ces médicaments doivent être initiés à faible dose et la titration doit être réalisée uniquement après contrôle ECG. Chez les patients recevant déjà un antagoniste calcique ou un bêta-bloquant au moment de l'initiation de la dronédarone, un ECG doit être réalisé, et leur dose doit être ajustée si nécessaire.

Anticoagulation

Les patients doivent être correctement anticoagulés selon les recommandations cliniques de prise en charge de la FA. L'INR (International Normalized Ratio) doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients sous AVK, conformément à leur RCP (Résumé des Caractéristiques Produit).

Dabigatran

La dronédarone augmente l'exposition au dabigatran (voir rubrique 4.5). Aucune donnée clinique relative à l'association de ces médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association n'est pas recommandée.

Les médicaments puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis sont déconseillés.

Les IMAO pourraient diminuer la clairance du métabolite actif de la dronédarone et doivent être en conséquence utilisés avec précaution.

Les statines doivent être utilisées avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée avec une surveillance de l'apparition de signes cliniques de toxicité musculaire.

Les patients traités par la dronédarone doivent être prévenus que la prise de jus de pamplemousse doit être évitée.

Patients intolérants au galactose :

En raison de la présence de lactose, les patients ne doivent pas prendre ce médicament en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase Lapp.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La dronédarone est principalement métabolisée par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). En conséquence, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent potentiellement agir sur la dronédarone. La dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur faible du CYP2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp). La dronédarone peut donc potentiellement interagir sur les médicaments substrats des glycoprotéines P, du CYP3A4 ou du CYP2D6. La dronédarone et/ou ses métabolites peuvent également inhiber *in vitro* les familles de protéines de transport d'anions organiques (OAT), de polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et de transporteurs de cations organiques (OCT).

La dronédarone n'est pas un inhibiteur potentiellement significatif des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 and CYP2B6.

Une interaction pharmacodynamique potentielle peut aussi être observée avec les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les digitaliques.

Médicaments induisant des torsades de pointes

Les médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépridil, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), la terfénadine et les antiarythmiques de classe I et III, sont contre-indiqués en raison du risque arythmogène potentiel (voir rubrique 4.3). De plus, la co-administration de bêtabloquants ou de digoxine doit être réalisée avec précaution.

Effets d'autres médicaments sur MULTAQ

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration de doses répétées de 200 mg par jour de kétoconazole a entraîné une exposition à la dronédarone augmentée de 17 fois. En conséquence, l'utilisation concomitante du kétoconazole, ainsi que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le ritonavir, la télithromycine, la clarithromycine ou la néfazodone, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

Erythromycine

L'érythromycine, un macrolide oral, peut induire des torsades de pointes et, par conséquent, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Des doses répétées d'érythromycine (500 mg trois fois par jour pendant 10 jours) ont entraîné une augmentation de 3,8 fois l'exposition à la dronédarone.

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques, le diltiazem et le vérapamil sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4. De plus, en raison de leur propriétés bradycardisantes, le vérapamil et le diltiazem peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique.

Des doses répétées de diltiazem (240 mg deux fois par jour), de vérapamil (240 mg une fois par jour) et de nifédipine (20 mg deux fois par jour) ont entraîné une augmentation de l'exposition à la dronédarone respectivement de 1,7; 1,4 et 1,2 fois. La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a également augmenté l'exposition aux inhibiteurs calciques (1,4 fois pour le vérapamil et 1,5 fois pour la nisoldipine). Dans les études cliniques, 13% des patients ont reçu des inhibiteurs calciques en association avec la dronédarone. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'hypotension, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque.

En général, en raison du risque d'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les inhibiteurs calciques avec effets dépresseurs sur le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire tels que le vérapamil et le diltiazem, doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec la dronédarone. Ces traitements doivent être débutés à faible dose et toute augmentation doit être réalisée uniquement après évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous inhibiteurs calciques au moment de l'introduction de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de l'inhibiteur calcique doit être adaptée, si besoin (voir rubrique 4.4).

Autres inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

D'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 sont aussi susceptibles d'augmenter l'exposition à la dronédarone.

Inducteurs du CYP3A4

La rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue l'exposition à la dronédarone de 80% sans modifications majeures sur son métabolite actif. En conséquence, la co-administration de la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis, est déconseillée car ils diminuent l'exposition à la dronédarone.

Inhibiteurs de la MAO

Dans une étude *in vitro* la MAO a été impliquée dans le métabolisme du métabolite actif de la dronédarone. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Effets de MULTAQ sur d'autres médicaments

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4

- **Statines**

La dronédarone peut augmenter l'exposition aux statines qui sont des substrats du CYP3A4 et/ou de la P-gp.

La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté respectivement par 4 et 2 fois l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide. On peut s'attendre à ce que la dronédarone augmente également l'exposition à la lovastatine et l'atorvastatine dans la même proportion que la simvastatine. Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et l'atorvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,7 fois l'exposition de l'atorvastatine). Dans les essais cliniques, il n'y a pas de signal suggérant un problème de tolérance lors de la co-administration de la dronédarone avec des statines métabolisées par le CYP3A4.

Il a été observé une faible interaction entre la dronédarone et les statines transportées par l'OATP, telles que la rosuvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,4 fois l'exposition de la rosuvastatine).

Les statines à doses élevées augmentant le risque de myopathie, la co-administration des statines doit être réalisée avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée en fonction du résumé des caractéristiques du produit en vigueur des statines avec une surveillance pour détecter l'apparition éventuelle de signes cliniques de toxicité musculaire (voir rubrique 4.4).

- **Inhibiteurs calciques**

L'interaction de la dronédarone avec les inhibiteurs calciques est décrite ci-dessus (voir rubrique 4.4).

- **Sirolimus, tacrolimus**

La dronédarone pourrait augmenter les concentrations plasmatiques du tacrolimus et du sirolimus. La surveillance de leurs concentrations plasmatiques et un ajustement approprié de leur posologie est recommandée en cas de co-administration avec la dronédarone.

- **Contraceptifs oraux**

Aucune diminution de l'éthinylestradiol et de lévonorgestrel n'a été observée chez les sujets sains recevant de la dronédarone (800 mg deux fois par jour) et sous contraceptif oral.

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP2D6 : bêtabloquants, antidépresseurs

- **bêtabloquants**

La dronédarone peut augmenter l'exposition aux bêtabloquants métabolisés par le CYP2D6. De plus, les bêtabloquants peuvent interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. La dronédarone à la posologie de 800 mg par jour a augmenté l'exposition du métoprolol de 1,6 fois et celle du propranolol de 1,3 fois (soit un niveau bien inférieur que la différence de 6 fois observée entre les patients métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6). Dans les essais cliniques, il a été observé une fréquence des bradycardies plus élevée lors de la co-administration de la dronédarone avec des bêtabloquants.

En raison de l'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution lors de la co-administration avec la dronédarone. Ces médicaments doivent être instaurés à faible dose et une augmentation posologique doit être réalisée seulement après une évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous bêtabloquants au moment de l'initiation de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de bêtabloquant doit être ajustée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

- **Antidépresseurs**

La dronédarone étant un faible inhibiteur du CYP2D6 chez l'homme, une interaction limitée sur les antidépresseurs métabolisés par le CYP2D6 est attendue.

Interaction avec les substrats de la P-gp

- **Digoxine**

La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à la digoxine de 2,5 fois par inhibition du transporteur gp-P. De plus, les digitaliques peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est possible. Dans les essais cliniques, une élévation des taux de digitaliques et/ou des troubles gastro-intestinaux, indiquant une toxicité des digitaliques ont été observés lors de la co-administration de la dronédarone avec les digitaliques.

La dose de digoxine doit être diminuée d'environ 50%, la digoxinémie doit être étroitement surveillée, un suivi clinique et électrocardiographique est recommandé.

- **Dabigatran**

Lors de l'administration de 150 mg de dabigatran etexilate en une prise par jour, en association à 400 mg de dronédarone 2 fois par jour, l'AUC de 0 à 24 heures et la Cmax du dabigatran étaient augmentées de 100% et 70%, respectivement. Aucune donnée clinique relative à l'association de ces 2 médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Interaction avec la warfarine et losartan (substrats du CYP2C9)

- **Warfarine et autres antivitamines K**

La dronédarone (600 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,2 fois la S-warfarine sans changement sur la R-warfarine avec seulement une augmentation de l'INR d'un facteur 1,07.

Cependant, des élévations cliniquement significatives de l'INR (≥ 5) ont été généralement rapportées au cours de la première semaine de traitement par la dronédarone chez des patients recevant un traitement anticoagulant. En conséquence, l'INR doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients recevant un traitement par antivitamines K conformément à leur RCP (Résumé des Caractéristiques Produit).

- **Losartan et autres ARAII (inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II)**

Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et le losartan et une interaction entre la dronédarone et les autres ARAII n'est pas attendue.

Interaction avec la théophylline (substrat du CYP1A2)

La dronédarone 400 mg deux fois par jour n'augmente pas la concentration à l'équilibre de la théophylline.

Interaction avec la metformine (substrat de l'OCT1 et de l'OCT2)

Aucune interaction n'a été observée entre la dronédarone et la metformine, substrat de l'OCT1 et de l'OCT2.

Interaction avec l'oméprazole (substrat du CYP2C19)

La dronédarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'oméprazole, substrat du CYP2C19.

Interaction avec le clopidogrel

La dronédarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du clopidogrel et de son métabolite actif.

Autre information

Le pantoprazole (40 mg une fois par jour), un médicament augmentant le pH gastrique sans aucun effet sur le cytochrome P450, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la dronédarone.

Jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4)

Des doses répétées de 300 ml de jus de pamplemousse trois fois par jour ont augmenté de 3 fois l'exposition à la dronédarone. En conséquence, les patients traités par la dronédarone devront être informés d'éviter de prendre des boissons à base de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité

Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'altération de la fécondité.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la dronédarone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). MULTAQ n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la dronédarone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la dronédarone et de ses métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec MULTAQ en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance de la dronédarone 400 mg deux fois par jour chez les patients avec une fibrillation auriculaire (FA) ou un flutter atrial (FLA) repose sur 5 études contrôlées versus placebo, totalisant 6285 patients randomisés (3282 patients ont reçu la dronédarone 400 mg deux fois par jour, et 2875 ont reçu le placebo). La durée moyenne d'exposition au cours de ces études a été de 13 mois. Dans l'étude ATHENA, le suivi maximum a été de 30 mois.

L'évaluation des facteurs intrinsèques tels que le sexe ou l'âge sur l'incidence des événements indésirables tout traitement confondu a montré une interaction avec le sexe (féminin) sur l'incidence des événements indésirables graves ou non.

Dans les essais cliniques, les arrêts prématurés dus à un événement indésirable sont apparus chez 11,8% des patients traités par la dronédarone et chez 7,7% du groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement avec MULTAQ ont été les troubles gastro-intestinaux (3,2% des patients versus 1,8% dans le groupe placebo).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la dronédarone 400 mg deux fois par jour dans les 5 études ont été les diarrhées, les nausées et les vomissements, fatigue et asthénie.

b. Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables associés à la dronédarone 400 mg deux fois par jour chez les patients en FA ou FLA, par classe de système d'organes et suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : effets indésirables

Système classe- organe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Affections du système nerveux			Dysgueusie	Ageusie
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (voir sous-rubrique c)	Bradycardie		
Affections respiratoires, thoraciques, et médiastinales			Affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires (voir sous-rubrique c)	
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Vomissements Nausées Douleurs abdominales Dyspepsie		
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de la fonction hépatique		Atteinte hépatocellulaire, incluant insuffisance hépatique aiguë mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash (incluant rash généralisé, maculaire, maculo-papulaire) Prurit	Erythèmes (incluant érythème et rash érythémateux) Eczéma Réaction de photosensibilité Dermatite allergique Dermatite	
Troubles généraux et anomalies liées à		Fatigue Asthénie		

Système classe- organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
l'administration				
Investigations	Augmentation de la créatinémie* Allongement du QTc Bazett [#]			

* ≥10% 5 jours après l'initiation du traitement

[#] >450 msec chez l'homme, >470 msec chez la femme

c. Description de certains effets indésirables

Dans les 5 études contrôlées vs placebo, une insuffisance cardiaque a été rapportée à des taux comparables dans le groupe dronédarone et dans le groupe placebo (très fréquent, 11,2 % vs 10,9 %). Ce taux doit être considéré dans le contexte d'une incidence sous-jacente élevée d'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de FA. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été également rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4).

Dans les 5 études contrôlées vs placebo, des événements pulmonaires ont été rapportés chez 0,6% des patients dans le groupe dronédarone versus 0,8% des patients dans le groupe placebo. Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée). Un certain nombre de ces patients a été exposé préalablement à l'amiodarone.

4.9 Surdosage

On ne sait pas si l'élimination de la dronédarone et/ou de ses métabolites peut être obtenue par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

Il n'existe pas d'antidote spécifique disponible. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être instauré en vue de traiter les symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiarythmique, code ATC : C01BD07.

Mécanisme d'action

Chez les animaux, la dronédarone prévient la fibrillation auriculaire ou rétablit le rythme sinusal normal selon le modèle utilisé. Elle prévient également la survenue de tachycardie et de fibrillation ventriculaire dans plusieurs modèles animaux. Ces effets découlent certainement de ses propriétés électrophysiologiques appartenant aux quatre classes de Vaughan-Williams. La dronédarone est un inhibiteur multicanal inhibant les courants potassiques (incluant IK (Ach), IK_{Kr}, IK_{Ks}) et prolongeant ainsi le potentiel d'action cardiaque et les périodes réfractaires (Classe III). Elle inhibe aussi les courants sodiques (Classe Ib) et les courants calciques (Classe IV). C'est un antagoniste adrénergique non-compétitif (Classe II).

Propriétés pharmacodynamiques.

Dans des modèles animaux, la dronédarone réduit la fréquence cardiaque. Elle prolonge la longueur du cycle de Wenckebach et les intervalles AH, PQ, QT; sans effet marqué ou avec une augmentation faible de l'intervalle QTc, et sans changement sur les intervalles HV et QRS. Elle augmente les périodes réfractaires effectives (PRE) de l'oreillette et du noeud auriculo-ventriculaire. Les PRE ventriculaires sont légèrement prolongées avec un degré minimal de relation inverse à la fréquence. La dronédarone diminue la pression artérielle et la contractilité myocardique (dP/dt max) sans modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et réduit la consommation d'oxygène myocardique.

La dronédarone a des propriétés vasodilatatrices au niveau des artères coronaires (liées à l'activation de la voie oxyde nitrique) et des artères périphériques.

La dronédarone montre des effets antiadrénergiques indirects et un antagonisme partiel à la stimulation adrénérergique. Sur la pression artérielle, elle réduit la réponse alpha-adrénérergique à l'adrénaline et les réponses β_1 et β_2 à l'isoprénaline.

Données cliniques

Réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA

L'efficacité de la dronédarone dans la réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA a été démontrée chez des patients présentant une FA ou ayant un antécédent de FA et des facteurs de risque supplémentaires dans l'étude internationale ATHENA, multicentrique, randomisée, contrôlée, versus placebo en double aveugle.

Les patients devaient avoir au moins un facteur de risque (incluant âge, hypertension, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral, diamètre de l'oreillette gauche ≥ 50 millimètres ou FEVG $< 0,40$) associé à un épisode de FA/FLA avec retour en rythme sinusal, documenté dans les 6 derniers mois. Les patients ayant reçu de l'amiodarone dans les 4 semaines précédant la randomisation n'ont pas été inclus. Les patients pouvaient être en FA/FLA ou en rythme sinusal après cardioversion spontanée ou suivant n'importe quelle procédure.

Quatre mille six cent vingt-huit (4 628) patients ont été randomisés et traités pour un maximum de 30 mois (suivi médian : 22 mois) avec soit de la dronédarone 400 mg deux fois par jour (2 301 patients) soit un placebo (2 327 patients), en plus d'un traitement standard incluant les bêtabloquants (71%), IEC ou ARAII (69%), digitaliques (14%), inhibiteurs calciques (14%), statines (39%), anticoagulants oraux (60%), antiagrégants plaquettaires au long cours (6%) et/ou diurétiques (54%).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était le délai avant une première hospitalisation pour des raisons cardiovasculaires ou un décès toute cause.

L'âge des patients était compris entre 23 et 97 ans et 42% d'entre eux avaient plus de 75 ans.

Quarante-sept pour cent (47%) des patients étaient de sexe féminin et une majorité était caucasienne (89%).

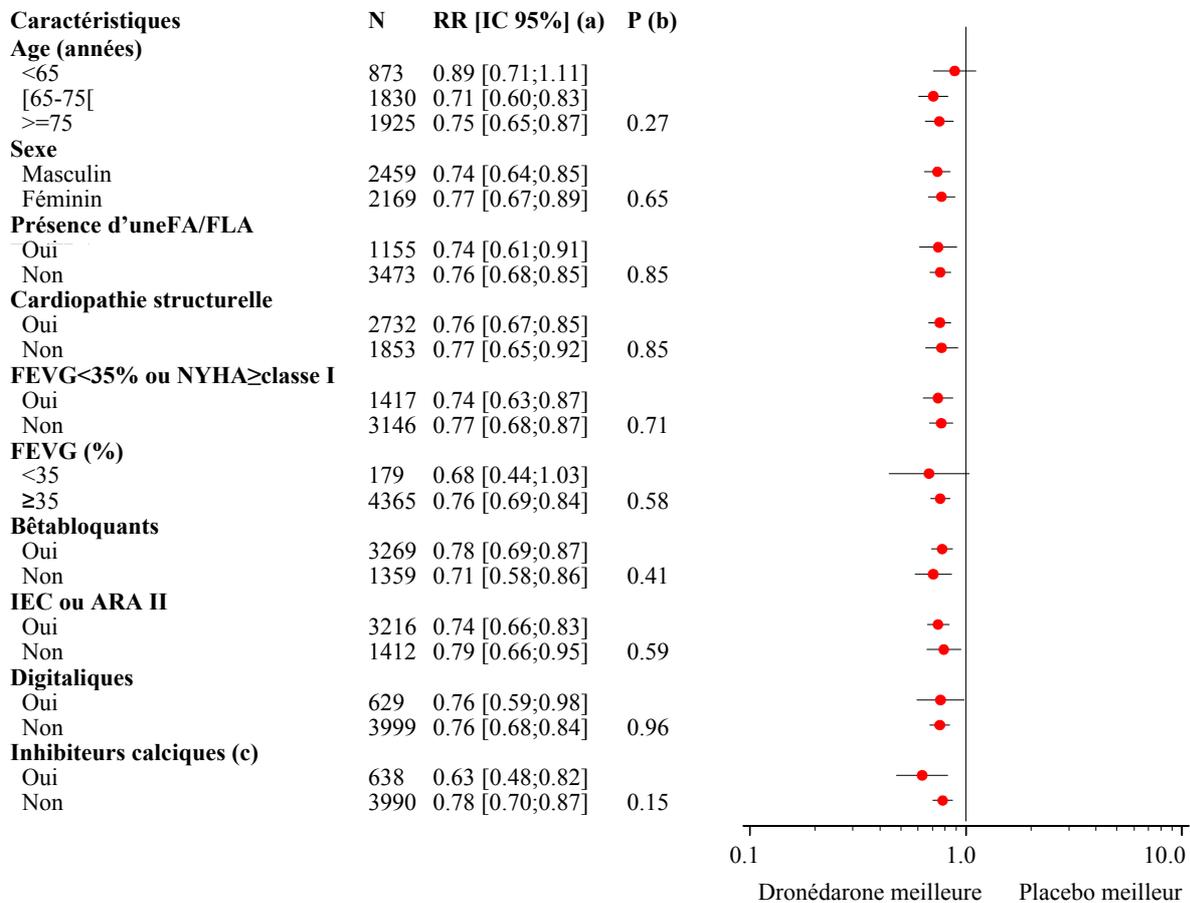
La majorité présentait une hypertension (86 %) et une cardiopathie structurale (60%) (incluant les cardiopathies ischémiques : 30%; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30%; FEVG $< 45\%$: 12%).

Vingt-cinq pour cent (25%) étaient en FA à l'inclusion.

La dronédarone a réduit l'incidence de survenue d'une hospitalisation cardiovasculaire ou d'un décès toute cause de 24.2% ($p < 0,0001$) comparée au placebo.

La réduction des hospitalisations cardiovasculaires ou des décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques ou les traitements à l'inclusion (IEC ou ARAII, bêtabloquants, digitaliques, statines, inhibiteurs calciques, diurétiques) (voir la figure 1).

Figure 1 – Estimation du risque relatif de première hospitalisation cardiovasculaire ou de décès de toute cause (dronédarone 400 mg deux fois par jour versus placebo) avec un intervalle de confiance à 95% selon les caractéristiques à l'inclusion.



a Déterminé par un modèle de régression de Cox.

b Valeur de p pour l'interaction entre les caractéristiques à l'inclusion et le traitement selon un modèle de régression de Cox.

c Inhibiteurs calciques avec un effet ralentisseur de la fréquence cardiaque comprenant le diltiazem, le vérapamil et le bépridil

Des résultats équivalents ont été obtenus sur l'incidence des hospitalisations cardiovasculaires avec une réduction du risque de 25,5% ($p < 0,0001$).

Durant l'étude, le nombre de décès toute cause était comparable entre les groupes dronédarone (116/2 301) et placebo (139/2 327).

Maintien du rythme sinusal

Dans EURIDIS et ADONIS, au total, 1 237 patients ambulatoires présentant un antécédent de FA ou FLA ont été randomisés et traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour (n=828) ou placebo (n=409) en plus d'un traitement standard (incluant anticoagulants oraux, bêtabloquants, IEC ou ARAII, antiagrégants plaquettaires au long cours, diurétiques, statines, digitaliques et inhibiteurs calciques). Les patients avaient eu au moins un épisode de FA/FLA documenté par ECG dans les 3 derniers mois, étaient en rythme sinusal pendant au moins une heure et ont été suivis pendant 12 mois. Chez des patients qui prenaient de l'amiodarone, un ECG devait être réalisé 4 heures après la première administration pour vérifier la bonne tolérance. Les autres traitements antiarythmiques devaient être arrêtés au moins 5 demi-vies plasmatiques avant la première administration.

L'âge des patients était compris entre 20 et 88 ans, la majorité était caucasienne (97%), de sexe masculin (69%).

Les co-morbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (56,8%) et les cardiopathies structurales (41,5%) incluant les cardiopathies ischémiques (21,8%).

Dans l'analyse poolée des données d'EURIDIS et ADONIS comme dans les études prises individuellement, la dronédarone a systématiquement retardé le délai avant la première récurrence de FA/FLA (critère primaire d'évaluation). Par rapport au placebo, la dronédarone a réduit de 25 % ($p=0,00007$) le risque de première récurrence de FA/FLA pendant la durée de l'étude qui était de 12 mois. Le délai médian entre la randomisation et la première récurrence de FA/FLA dans le groupe dronédarone a été de 116 jours, soit 2,2 fois plus long que dans le groupe placebo (53 jours).

L'étude DIONYSOS a comparé l'efficacité et la tolérance de la dronédarone (400 mg deux fois par jour) versus amiodarone (600 mg par jour pendant 28 jours, puis 200 mg par jour ensuite) pendant au moins 6 mois. Un total de 504 patients avec une FA documentée ont été randomisés, 249 ont reçu de la dronédarone et 255 de l'amiodarone. L'incidence du critère primaire d'évaluation d'efficacité défini comme la première récurrence de FA ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude pour intolérance ou manque d'efficacité à 12 mois était de 75% dans le groupe dronédarone et de 59% dans le groupe amiodarone (hazard ratio=1,59, log-rank $p < 0,0001$). La fréquence des récurrences de FA était respectivement 63,5% versus 42%. Les récurrences de FA (incluant l'absence de cardioversion) étaient plus fréquentes dans le groupe dronédarone, tandis que les arrêts prématurés du traitement à l'étude pour intolérance étaient plus fréquents dans le groupe amiodarone. L'incidence du critère principal d'évaluation de la tolérance défini comme la survenue d'événements spécifiques thyroïdiens, hépatiques, pulmonaires, neurologiques, cutanés, oculaires ou gastrointestinaux ou l'arrêt prématuré du traitement à l'étude après n'importe quel événement indésirable a été réduite de 20% dans le groupe dronédarone par rapport au groupe amiodarone ($p=0,129$). Cette réduction est principalement liée à la survenue d'un nombre significativement inférieur d'événements thyroïdiens et neurologiques, une tendance à moins d'événements cutanés ou oculaires et moins d'arrêts prématurés du traitement à l'étude, par rapport au groupe amiodarone.

Dans le groupe dronédarone, il a été observé plus d'événements indésirables gastrointestinaux, majoritairement des diarrhées (12,9% versus 5,1%).

Patients avec symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou lors d'efforts minimes durant le dernier mois, ou ayant été hospitalisés pour insuffisance cardiaque pendant le mois précédent.

L'étude ANDROMEDA a inclus 627 patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, hospitalisés pour découverte ou aggravation d'une insuffisance cardiaque et qui avaient présenté au moins un épisode d'essoufflement au repos ou lors d'efforts minimes (classe III NYHA ou classe IV NYHA) ou une dyspnée nocturne paroxystique dans le mois précédent l'inclusion.

L'étude a été arrêtée prématurément en raison de l'observation d'un déséquilibre du nombre de décès dans le groupe dronédarone [n=25 versus 12 (placebo), $p=0,027$] (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients en fibrillation auriculaire permanente

L'étude PALLAS est une étude randomisée, contrôlée versus placebo qui avait pour objectif d'évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la dose de 400 mg, deux fois par jour, en plus d'un traitement conventionnel, chez des patients en FA permanente et présentant des facteurs de risque

cardiovasculaire additionnels (patients avec une insuffisance cardiaque congestive ~69%, une coronaropathie ~41%, un antécédent d'AVC ou d'AIT ~27%, une FEVG \leq 40% ~20,7% et patients âgés \geq 75 ans hypertendus et diabétiques ~18%).

L'étude a été prématurément interrompue après randomisation de 3 149 patients (placebo=1 577 ; dronédarone=1 572) en raison d'une augmentation significative de la survenue d'insuffisance cardiaque [placebo = 33 ; dronédarone = 80 ; HR = 2.49 (1,66 – 3,74)] ; d'AVC [placebo = 8 ; dronédarone = 17 ; HR = 2.14 (0,92 – 4,96)] ; et de décès d'origine cardiovasculaire [placebo = 6 ; dronédarone = 15 ; HR = 2.53 (0,98 – 6,53)] (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, en présence de nourriture, la dronédarone est bien absorbée (au moins 70%). Cependant, en raison d'un premier passage métabolique présystémique, la biodisponibilité absolue de la dronédarone (prise avec l'alimentation) est de 15%. Une prise de nourriture concomitante augmente la biodisponibilité de la dronédarone de 2 à 4 fois en moyenne.

Après administration orale en présence de nourriture, les concentrations plasmatiques maximales de la dronédarone et de son principal métabolite actif circulant (métabolite N-débutylé) sont atteintes en 3 à 6 heures. Après administration répétée de 400 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint en 4 à 8 jours de traitement et le facteur d'accumulation de la dronédarone varie de 2,6 à 4,5. La concentration maximale (C_{max}) moyenne à l'état d'équilibre de la dronédarone se situe entre 84 et 147 ng/ml et l'exposition au métabolite principal N-débutylé est semblable à celle du produit parent. Les paramètres pharmacocinétiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé s'écartent modérément de la dose proportionnalité : une augmentation de 2 fois la dose correspond approximativement à une augmentation de 2,5 et 3,0 fois pour la C_{max} et l'AUC, respectivement.

Distribution

La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques de la dronédarone et de son métabolite N-débutylé est respectivement de 99,7% et 98,5% et n'est pas saturable. Les deux produits se lient principalement à l'albumine. Après administration intraveineuse (IV) le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est compris entre 1 200 et 1 400 l.

Métabolisme

La dronédarone est fortement métabolisée, principalement par le CYP 3A4 (voir rubrique 4.5). La voie métabolique principale inclut une N-débutylation formant le principal métabolite actif circulant suivi d'une oxydation et d'une désamination oxydative, formant le métabolite inactif, l'acide propanoïque, suivie d'une oxydation et enfin d'une oxydation directe. Les Monoamines Oxydases participent partiellement au métabolisme du métabolite actif de la dronédarone (voir rubrique 4.5).

Le métabolite N-débutylé présente une activité pharmacodynamique mais 3 à 10 fois moins puissante que celle de la dronédarone. Ce métabolite contribue à l'activité pharmacologique de la dronédarone chez l'homme.

Elimination

Après administration orale, environ 6% de la dose marquée est excrétée dans l'urine principalement sous forme de métabolites (aucun produit inchangé n'est excrété dans l'urine) et 84% sont excrétés dans les fèces principalement sous forme de métabolites. Après administration IV, la clairance plasmatique de la dronédarone est comprise entre 130 et 150 l/h. La demi-vie d'élimination finale de la dronédarone est d'environ 25-30 heures et celle de son métabolite N-débutylé d'environ 20-25 heures. Chez les patients, la dronédarone et son métabolite sont complètement éliminés du plasma au cours des 2 semaines suivant l'arrêt du traitement à 400 mg deux fois par jour.

Populations spécifiques

La pharmacocinétique de la dronédarone chez des patients ayant une fibrillation auriculaire est cohérente avec celle des sujets sains. Le sexe, l'âge et le poids sont des facteurs qui influencent la pharmacocinétique de la dronédarone. Chacun de ces facteurs a une influence limitée sur la dronédarone.

Sexe

Chez la femme, l'exposition à la dronédarone et à son métabolite N-débutylé est en moyenne 1,3 à 1,9 fois plus élevée que chez l'homme.

Sujets âgés

Sur l'ensemble des sujets inclus dans les études cliniques de la dronédarone, 73% avaient 65 ans et plus, et 34% avaient 75 ans et plus. Chez des patients âgés de 65 ans et plus, l'exposition à la dronédarone était plus élevée de 23% par rapport à celle des patients de moins de 65 ans.

Insuffisance hépatique

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, l'exposition à la dronédarone libre est multipliée par deux. Celle du métabolite actif est diminuée de 47% (voir rubrique 4.2). L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la dronédarone n'a pas été évalué par une étude spécifique. On ne s'attend pas à ce qu'une insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la dronédarone du fait qu'il n'y a pas d'excrétion urinaire de produit inchangé et que seulement environ 6% de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Le test du micronoyau *in vivo* chez la souris et quatre tests *in vitro* ont montré l'absence d'effet génotoxique de la dronédarone.

Dans des études de cancérogénèse par voie orale pendant 2 ans, la plus forte dose de dronédarone administrée pendant 24 mois était de 70 mg/kg/jour chez le rat et de 300 mg/kg/jour chez la souris. On a observé une incidence accrue de tumeurs de la glande mammaire chez la souris femelle, des sarcomes histiocytaires chez la souris et des hémangiomes au niveau des ganglions mésentériques chez le rat, toutes à la dose la plus forte uniquement (correspondant à une exposition 5 à 10 fois supérieure à celle de la dose thérapeutique humaine). Les hémangiomes ne sont pas des lésions précancéreuses et n'évoluent pas en angiosarcomes malins que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Aucune de ces observations n'est considérée pertinente pour l'homme.

Dans les études de toxicité chronique, une phospholipidose légère et réversible (accumulation de macrophages spumeux) a été observée dans des ganglions mésentériques principalement chez le rat. Cet effet est considéré comme spécifique à cette espèce et non pertinent pour l'homme.

A des doses élevées chez le rat, la dronédarone a induit des effets marqués sur le développement embryofœtal comme une augmentation des pertes post-implantatoires, une réduction des poids foetaux et placentaires ainsi que des malformations externes, viscérales et squelettiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau des comprimés:

hypromellose (E464),
amidon de maïs,
crospovidone (E1202),
poloxamère 407,
lactose monohydraté,
silice colloïdale anhydre,
stéarate de magnésium (E572).

Enrobage / polissage des comprimés :

hypromellose (E464),
macrogol 6000,
dioxyde de titane (E171),
cire de carnauba (E903).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 20,50 et 60 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques thermoformées en PVC/Aluminium.
- 100x1 comprimés pelliculés sous plaquettes opaques thermoformées en PVC/Aluminium pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/591/001 - boîtes de 20 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/002 - boîtes de 50 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/003 - boîtes de 60 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/004 - boîtes de 100x1 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 Novembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
France

Chinoi Pharmaceutical and Chemical Works Private Co.Ltd
2112 Veresegyhaz Lévai u.5
Hongrie

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les professionnels de santé qui prescrivent et délivrent MULTAQ ont à leur disposition un RCP, un document d'aide à la prescription et une Carte d'Informations MULTAQ.

Le contenu et le format de la Carte d'Informations MULTAQ, le document d'aide à la prescription, ainsi que le plan de communication et de diffusion devront être approuvés par l'Autorité Nationale Compétente de chaque état membre préalablement à sa diffusion.

1. La Carte d'Informations MULTAQ doit comporter les messages-clés de tolérance suivants :

- Les patients présentant l'une des pathologies suivantes ne doivent pas recevoir MULTAQ :
 - FA permanente d'une durée ≥ 6 mois (ou durée inconnue) et tentatives pour restaurer un rythme sinusal ne sont plus envisagées par le praticien : en cas d'évolution vers une FA permanente au cours du traitement, MULTAQ doit être arrêté
 - Conditions hémodynamiques instables
 - Insuffisance cardiaque ou antécédent d'insuffisance cardiaque, ou dysfonction systolique du ventricule gauche
 - Toxicité hépatique ou pulmonaire liée à une utilisation antérieure d'amiodarone
 - Insuffisance hépatique sévère
 - Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Le traitement doit être arrêté si le patient développe une des contre-indications mentionnées (voir rubrique 4.3 du RCP)
- Si le relais de l'amiodarone par MULTAQ est envisagé, celui-ci doit être réalisé sous le contrôle d'un spécialiste, du fait du peu de données disponibles sur le délai optimal de ce relais.
- La surveillance et le suivi des patients, avant et après l'initiation de MULTAQ, comprennent :
 - Evaluation du type de FA : ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois
 - Evaluation de l'insuffisance cardiaque et de la fonction ventriculaire gauche
 - Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant et pendant le traitement (après une semaine puis après un mois de traitement, ensuite tous les mois pendant 6

mois, à 9 mois et à un an, puis régulièrement par la suite). Si les taux d'ALAT sont confirmés comme étant $\geq 3 \times$ LSN après contrôle, le traitement par la dronédarone doit être arrêté.

- Evaluation de la fonction pulmonaire : MULTAQ doit être arrêté si l'atteinte pulmonaire est confirmée
 - Mesure des valeurs de la créatinine plasmatique avant et 7 jours après l'initiation de la dronédarone. Si la créatinine plasmatique a continué d'augmenter, l'arrêt du traitement ainsi que des examens complémentaires doivent être envisagés. Le taux de créatinine plasmatique peut initialement augmenter en raison d'une inhibition de l'excrétion tubulaire rénale de la créatinine et ne reflète pas nécessairement une altération de la fonction rénale.
 - Mesure de l'INR en cas de co-prescription d'un traitement par AVK conformément aux recommandations cliniques de prise en charge de la FA.
- La Carte d'Informations MULTAQ et le document d'aide à la prescription n'incluant pas l'ensemble des mises en garde ou des contre-indications, il est nécessaire de consulter le RCP, avant de prescrire MULTAQ ou d'autres traitements chez un patient déjà traité par MULTAQ.
 - Les patients doivent être informés que :
 - ❖ ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque ;
 - ❖ ils doivent signaler immédiatement à un médecin tout symptôme d'atteinte hépatique potentielle ;
 - ❖ ils doivent consulter un médecin en cas de dyspnée ou de toux non productive
 - ❖ MULTAQ interagit avec de nombreux autres médicaments :
 - s'ils consultent d'autres médecins, ils doivent les informer qu'ils prennent MULTAQ ;
 - ils ne doivent pas prendre du millepertuis avec MULTAQ ;
 - ils doivent éviter le jus de pamplemousse.
2. La Carte d'Informations MULTAQ doit contenir une liste des produits qui interagissent avec MULTAQ, classés selon la sévérité de l'interaction (ie traitement contre-indiqué, déconseillé, à utiliser avec précaution).
- Associations contre-indiquées :
 - ❖ les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la télithromycine, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir.
 - ❖ les inducteurs potentiels de torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le bépripil, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et certains macrolides oraux.
 - ❖ les antiarythmiques de classe I ou III.
 - Associations déconseillées/à éviter :
 - ❖ le jus de pamplemousse,
 - ❖ les inducteurs potentiels du CYP3A4 tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis,
 - ❖ le dabigatran.
 - Associations à utiliser avec précaution : en association avec la digoxine, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les statines et les antivitaminés K.
3. Le document d'aide à la prescription doit lister l'ensemble des informations permettant au médecin d'évaluer si son patient est - et continue à être - éligible à un traitement par MULTAQ.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de Pharmacovigilance, présentée dans le Module 1.8.1 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionnel avant et pendant la mise sur le marché de la spécialité.

Plan de Gestion de Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à conduire les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans sa version 5.3 (du 22 septembre 2011) du Plan de Gestion de Risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour ultérieure du PGR approuvée par le CHMP.

Conformément au Guideline du CHMP sur les PGRs des médicaments destinés à une utilisation chez l'homme, le PGR mis à jour doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise :

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter le profil de sécurité d'emploi, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

PSURs

La soumission du PSUR d'un médicament doit suivre un cycle de 6 mois sauf accord du CHMP.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte de 20,50,60 ou 100x1 comprimés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés
dronédarone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient: dronédarone 400 mg (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

20 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
100x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON**

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/591/001 20 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/002 50 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/003 60 comprimés pelliculés
EU/1/09/591/004 100x1 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MULTAQ 400 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Blisters de 10 comprimés et blisters de 10x1 comprimé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MULTAQ 400 mg comprimés
dronédarone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

MULTAQ 400 mg comprimés pelliculés dronédarone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que MULTAQ et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MULTAQ
3. Comment prendre MULTAQ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver MULTAQ
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MULTAQ ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

MULTAQ contient une substance active appelée la dronédarone. Elle appartient à une classe de médicaments appelée antiarythmiques qui aident à régulariser votre rythme cardiaque.

MULTAQ est utilisé si vous avez actuellement un problème avec votre rythme cardiaque (votre cœur bat de façon irrégulière, fibrillation auriculaire) et si vous avez eu un traitement appelé cardioversion qui a modifié votre rythme cardiaque en un rythme normal.

MULTAQ prévient la répétition de votre problème de battements cardiaques irréguliers.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE MULTAQ

Ne prenez jamais MULTAQ si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la dronédarone ou à l'un des autres composants contenus dans MULTAQ (voir rubrique 6),
- vous avez un problème de conduction cardiaque (bloc cardiaque). Votre cœur pourrait battre très lentement ou vous pourriez avoir des vertiges. Si vous avez un stimulateur cardiaque pour ce problème, vous pouvez prendre MULTAQ,
- vous avez un rythme cardiaque très ralenti (inférieur à 50 battements par minute),
- votre ECG (électrocardiogramme) montre un « allongement de l'intervalle QT corrigé » (cet intervalle est supérieur à 500 millisecondes),
- vous avez un type de fibrillation auriculaire (FA) appelé fibrillation auriculaire permanente. Dans la FA permanente, la FA est présente depuis longtemps (au moins 6 mois) et une décision a été prise de ne pas modifier votre rythme cardiaque en un rythme auriculaire normal par un traitement appelé cardioversion,
- vous avez ou avez eu un problème du fait que votre cœur ne peut pas faire circuler votre sang dans l'ensemble de votre organisme comme il le devrait (maladie appelée insuffisance cardiaque) et votre problème n'est pas contrôlé. De ce fait, vous pouvez avoir des œdèmes des jambes ou des pieds, des difficultés respiratoires lorsque vous êtes allongé ou lorsque vous dormez, un essoufflement lorsque vous vous déplacez.

- le pourcentage de sang que votre cœur éjecte à chaque contraction est trop faible (maladie appelée dysfonction ventriculaire gauche),
- vous avez déjà pris de l'amiodarone dans le passé et avez souffert de problèmes au niveau des poumons ou du foie,
- vous prenez des médicaments pour une infection (incluant les mycoses ou le SIDA), pour une allergie, pour un trouble du rythme, pour une dépression, après une greffe (voir rubrique ci-dessous « Prise d'autres médicaments ». Cette rubrique vous donnera plus de détails précis sur les médicaments exacts que vous ne devez pas prendre avec MULTAQ),
- vous souffrez d'un problème hépatique sévère,
- vous souffrez d'un problème rénal sévère.

Si vous pensez être dans l'un de ces cas, vous ne devez pas prendre MULTAQ.

Faites attention avec MULTAQ

- si vous avez un problème entraînant un faible taux sanguin de potassium ou de magnésium. Ce problème doit être corrigé avant le début du traitement par MULTAQ,
- si votre fibrillation auriculaire devient permanente pendant un traitement par MULTAQ. Dans ce cas vous devez arrêter de prendre MULTAQ,
- si vous êtes âgé de plus de 75 ans,
- si vous avez une maladie dans laquelle les vaisseaux qui conduisent le sang dans le muscle cardiaque deviennent rigides et étroits (maladie artérielle coronarienne)

Prévenez votre médecin

- si vous avez des œdèmes des jambes ou des pieds, des difficultés respiratoires lorsque vous êtes allongé ou lorsque vous dormez, un essoufflement lorsque vous vous déplacez ou une prise de poids,
- si vous présentez un de ces signes ou symptômes causés par un problème hépatique : gêne ou douleur au niveau de l'estomac (abdomen), perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse), urines foncées de façon inhabituelle, fatigue (notamment en association avec les autres symptômes listés ci-dessus), démangeaisons,
- si vous avez un essoufflement ou une toux sèche. Votre médecin examinera vos poumons.

Si l'une des situations mentionnées s'applique à votre cas (ou si vous avez un doute), vous devez en avertir votre médecin ou votre pharmacien.

MULTAQ est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Examens cardiaques et sanguins

Pendant votre traitement par MULTAQ, votre médecin peut être amené à vous prescrire des examens pour surveiller votre traitement.

- Votre médecin peut surveiller l'activité électrique de votre cœur en réalisant un électrocardiogramme.
- Votre médecin vous prescrira des examens sanguins pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant le début du traitement par MULTAQ et pendant le traitement. Dans certains cas, il pourra être nécessaire d'arrêter le traitement par MULTAQ.
- Votre médecin peut également prescrire d'autres examens sanguins. MULTAQ peut modifier le résultat de l'un de ces tests (taux de créatinine sanguine). Votre médecin considérera cette valeur comme la nouvelle valeur de référence de votre taux de créatinine sanguine.

Veuillez informer toute personne réalisant des examens sanguins que vous prenez MULTAQ.

Prise d'autres médicaments

Votre médecin peut vous prescrire un médicament qui empêche la formation de caillots dans le sang, en fonction de votre maladie.

MULTAQ et certains autres médicaments peuvent interagir entre eux et entraîner des effets indésirables graves. Votre médecin peut être amené à modifier la posologie des autres traitements que vous prenez.

Vous ne devez pas prendre les traitements suivants avec MULTAQ :

- autres médicaments utilisés pour contrôler un rythme cardiaque irrégulier ou rapide tels que la flécaïnide, la propafénone, la quinidine, le disopyramide, le dofétilide, le sotalol, l'amiodarone,
- certains médicaments utilisés contre les mycoses tels que le kétoconazole, le voriconazole, l'itraconazole, ou le posaconazole,
- certains médicaments contre les infections appelés macrolides,
- certains médicaments antidépresseurs appelés antidépresseurs tricycliques,
- certains médicaments tranquilisants appelés phénothiazines,
- le bépridil en cas de douleur thoracique causée par une maladie cardiaque,
- la télichromycine, l'érythromycine, ou la clarithromycine (antibiotiques pour les infections),
- la terfénadine pour les allergies,
- la néfazodone pour la dépression,
- le cisapride pour un reflux gastro-oesophagien d'acide ou d'aliments,
- le ritonavir pour une infection par le virus du SIDA.

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- autres médicaments pour une hypertension artérielle, pour des douleurs thoraciques dues à une maladie cardiaque, ou pour une autre maladie cardiaque, tels que le vérapamil, le diltiazem, la nifédipine, le métoprolol, le propranolol ou la digoxine,
- les médicaments pour réduire le cholestérol sanguin (tels que la simvastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine ou la pravastatine),
- certains médicaments empêchant la formation de caillots sanguins, tel que le dabigatran ou la warfarine,
- certains médicaments contre l'épilepsie tels que le phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne,
- le sirolimus et le tacrolimus (utilisés après une greffe),
- le millepertuis, une plante médicinale contre la dépression,
- la rifampicine en cas de tuberculose.

Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou des plantes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Prendre un comprimé le matin et le soir au cours des repas.

Ne pas boire de jus de pamplemousse lors d'un traitement par MULTAQ. L'effet habituel de ce traitement peut en être affecté.

Grossesse et allaitement

- MULTAQ est déconseillé si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- Ne prenez pas MULTAQ si vous êtes une femme en âge de procréer et si vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.
- Arrêtez votre traitement et informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte.
- En cas d'allaitement, vous devez en parler à votre médecin avant de prendre MULTAQ.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été conduite.

Informations importantes concernant certains composants de MULTAQ

MULTAQ contient du lactose, qui est un type de sucre. Si votre médecin vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, vous devez le contacter avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE MULTAQ

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous étiez traité par amiodarone (autre médicament utilisé en cas de rythme cardiaque irrégulier) et que votre médecin vous prescrit MULTAQ, ce changement sera réalisé avec précaution.

Posologie

La posologie habituelle est d'un comprimé à 400 mg deux fois par jour. Prendre :

- Un comprimé pendant le repas du matin et
- Un comprimé pendant le repas du soir.

Si vous pensez que votre médicament est trop fort ou trop faible, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode d'administration

Avalez les comprimés en entier avec un verre d'eau pendant le repas.

Si vous avez pris plus de MULTAQ que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou le service d'urgences le plus proche ou l'hôpital. Prenez avec vous votre boîte de médicament.

Si vous oubliez de prendre MULTAQ

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante comme d'habitude.

Si vous arrêtez de prendre MULTAQ

Contactez votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter votre traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, MULTAQ peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ce médicament :

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes:

- très fréquent (touchant au moins 1 patient sur 10 ou plus)
- fréquent (touchant 1 à 10 patients sur 100)
- peu fréquent (touchant 1 à 10 patients sur 1000)
- rare (touchant 1 à 10 patients sur 10 000)
- très rare (touchant moins de 1 patient sur 10 000)
- fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Très fréquent

- modification du résultat d'un test sanguin : votre taux de créatinine sanguine,
- modifications de votre ECG (électrocardiogramme),
- apparition d'un essoufflement ou d'une augmentation du volume de vos chevilles dû au fait que votre cœur ne pompe pas normalement le sang dans votre corps (insuffisance cardiaque congestive). Au cours des études cliniques, cela a été observé de façon comparable chez les patients traités par MULTAQ et chez les patients sous placebo.

Fréquent

- problèmes digestifs tels que diarrhée, nausée, vomissement et douleur d'estomac,
- sensation de fatigue,
- ralentissement de votre rythme cardiaque,
- problèmes cutanés tels que rash ou prurit,
- modifications des résultats d'examens sanguins réalisés pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

Peu fréquent

- autres problèmes cutanés tels que rougeur de la peau ou eczéma (rougeur, prurit, sensation de brûlure ou apparition de vésicules),
- votre peau peut être plus sensible au soleil,
- modification du goût,
- maladie inflammatoire des poumons (y compris lésion cicatricielle et épaississement).

Rare

- perte du goût.
- problèmes hépatiques dont insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Si un de ces effets indésirables devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER MULTAQ

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser MULTAQ après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser MULTAQ si vous remarquez des signes visibles de détérioration (voir rubrique 6 « Qu'est-ce que MULTAQ et contenu de l'emballage extérieur »).

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient MULTAQ

- La substance active est la dronédarone.
Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de dronédarone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants au niveau du noyau du comprimé pelliculé sont l'hypromellose, l'amidon de maïs, la crospovidone, le poloxamère 407, le lactose monohydraté, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium.
- Les autres composants au niveau du pelliculage du comprimé pelliculé sont l'hypromellose, le

macrogol 6000, le dioxyde de titane (E171), la cire de carnauba.

Qu'est-ce que MULTAQ et contenu de l'emballage extérieur

Le comprimé de MULTAQ est blanc, ovale, pelliculé (comprimé) avec une double vague sur l'une des faces et le numéro « 4142 » gravé sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de MULTAQ sont présentés dans une boîte en carton contenant 20,50 ou 60 comprimés sous plaquettes opaques thermoformées en PVC et aluminium, et 100x1 comprimés sous plaquettes opaques thermoformées en PVC et aluminium pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

sanofi-aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris - France

Fabricants

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave,
F-33565 Carbon Blanc cedex - France

Chinoi Pharmaceutical and Chemical Works Private Co.Ltd
2112 Veresegyhasz Lévai u.5
Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom
sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) <http://www.ema.europa>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES
CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ANNEXE II, DE LA NOTICE ET DE L'ANNEXE
RELATIVE A L'ARTICLE 127A, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES
MEDICAMENTS**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Multaq

Informations générales

La dronédarone est un agent antiarythmique appartenant à la classe de composés antiarythmiques des benzofuranes incluant l'amiodarone. La dronédarone présente des caractéristiques électro-physiologiques appartenant aux quatre classes de Vaughan-Williams de composés antiarythmiques: elle bloque les canaux à sodium, présente une activité antiadrénergique non compétitive, prolonge la durée du potentiel d'action et les périodes réfractaires et présente des propriétés d'antagoniste calcique.

Multaq a été approuvé initialement pour une utilisation chez les patients adultes cliniquement stables, qui présentent des antécédents ou un état actuel de fibrillation auriculaire (FA) non permanente, pour prévenir la récurrence de FA ou pour diminuer la fréquence ventriculaire, et a reçu une autorisation de mise sur le marché via la procédure centralisée, le 26 novembre 2009. À ce moment-là, l'essai clinique considéré comme étude pivot pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (ATHENA) montrait un bénéfice statistiquement significatif pour la dronédarone en tant qu'agent antiarythmique chez les patients FA en termes de contrôle du rythme et de la fréquence, par comparaison avec un placebo.

En décembre 2010, deux cas d'insuffisance hépatique engageant le pronostic vital nécessitant une greffe de foie ont été signalés, qui ont déclenché une analyse exhaustive de toutes les données disponibles relatives à la toxicité hépatique potentielle de la dronédarone. En conséquence, le CHMP a recommandé en janvier 2011 qu'il était nécessaire d'introduire de nouvelles mises en garde et précautions d'emploi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour s'assurer que la fonction hépatique des patients soit testée avant l'instauration du traitement, étroitement suivie pendant le traitement et que ce dernier soit arrêté si des signes de lésions hépatiques potentielles sont détectés.

Au vu des éléments ci-dessus, la Commission européenne a lancé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004. La Commission européenne a demandé au CHMP, le 21 janvier 2011, d'évaluer les problèmes ci-dessus et leur impact sur le rapport bénéfice/risque pour Multaq, ainsi que de rendre un avis relatif aux mesures nécessaires pour assurer une utilisation efficace et sans risque de Multaq et à la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché pour ce produit doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée.

Le 7 juillet 2011, alors que l'examen de la sécurité hépatique de la dronédarone était en cours, le titulaire de l'AMM a informé le CHMP de la fin prématurée de l'étude PALLAS (une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, visant à évaluer le bénéfice clinique de la dronédarone à la posologie de 400 mg deux fois par jour (BID), en plus d'un traitement standard, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire permanente et des facteurs de risques supplémentaires). Cette décision était fondée sur les recommandations du comité de suivi des données, qui examinait les données après la levée de l'insu et qui a conclu qu'il y avait un nombre excédentaire hautement significatif d'événements dans le groupe dronédarone, tant pour les critères co-principaux que pour la totalité des hospitalisations et des événements d'insuffisance cardiaque, sans preuve d'un bénéfice en ce qui concerne d'autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Le 8 juillet 2011, la Commission européenne a élargi le champ de l'examen en cours au titre de l'article 20, pour permettre d'examiner d'autres données, notamment les nouvelles données de l'étude PALLAS, préalablement à l'adoption d'un avis relatif au rapport bénéfice/risque de Multaq.

Discussion scientifique

Les bénéfices de la dronédarone au moment de l'autorisation incluaient des propriétés de contrôle de la fréquence et du rythme chez les patients présentant une FA non permanente, notamment chez des patients présentant certains facteurs de risques, comme les patients âgés et les patients hypertendus. Aucune augmentation de la mortalité n'a été observée et il y avait même un bénéfice en termes de réduction des décès cardiovasculaires. Le profil des interactions entre la dronédarone et des médicaments cardiovasculaires couramment utilisés (bêta-bloquants, digoxine) paraissait gérable avec une surveillance appropriée. La principale limite reconnue pour cet ensemble de données était la sous-représentation des patients présentant une insuffisance cardiaque stable de classe III NYHA ou avec une FEVG ≤ 35 %; il a donc été recommandé de ne pas utiliser la dronédarone chez ces sujets. Les patients présentant une insuffisance cardiaque instable de classe III et IV NYHA ont été contre-indiqués. Les résultats de l'étude DIONYSOS (étude randomisée, en double aveugle, à bras parallèles, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la dronédarone 400 mg BID versus amiodarone 600 mg quotidiennement pendant 28 jours, puis 200 mg quotidiennement, sur au moins 6 mois pour le maintien du rythme sinusal chez les patients présentant une FA) ont été utiles, parce qu'ils ont permis une comparaison directe avec l'utilisation de l'amiodarone. Il a été considéré que la dronédarone était moins efficace que l'amiodarone, mais son profil de sécurité était plus favorable en raison d'une incidence plus faible d'événements indésirables thyroïdiens, neurologiques, cutanés et oculaires. Des mises en garde appropriées ont été incluses dans les informations sur le produit et des activités de pharmacovigilance, ainsi que des mesures de minimisation des risques, ont été mises en place, concernant d'importants problèmes de sécurité: gestion du signal d'augmentation de la créatinine sérique, interactions entre médicaments, utilisation chez des patients présentant un état hémodynamique instable, surveillance pour détecter des effets similaires à ceux de l'amiodarone.

Les nouvelles données récemment devenues disponibles sur la toxicité hépatique de la dronédarone ont suscité de graves inquiétudes concernant son profil de sécurité. Il y a des raisons de considérer que la dronédarone et l'amiodarone peuvent avoir le même mécanisme d'hépatotoxicité, bien que les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à la comparabilité des deux substances sur ce point. Plusieurs activités de minimisation des risques ont été mises en œuvre à la suite d'un examen du CHMP en janvier 2011. Il en a résulté une recommandation que la surveillance des enzymes hépatiques doit commencer avant le début du traitement et se poursuivre mensuellement pendant six mois, puis les mois 9 et 12 et périodiquement par la suite. La dernière analyse de cas d'hépatotoxicité apparue dans les 30 jours après l'instauration du traitement indique que 50 % des événements surviennent dans les 7 premiers jours. Les patients sous dronédarone doivent donc faire l'objet d'une surveillance plus étroite des enzymes hépatiques pendant le premier mois de traitement. Le CHMP estime que des activités de pharmacovigilance supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le mécanisme d'hépatotoxicité et par conséquent le titulaire de l'AMM mènera des études mécanistiques non cliniques, des études de surveillance et pharmaco-épidémiologiques et une étude pharmacogénomique et il étendra les études cas-témoins emboîtées existantes pour élucider plus avant cette question. Ces activités supplémentaires de pharmacovigilance ont été incluses dans le plan de gestion des risques.

L'existence d'une toxicité pulmonaire avec la dronédarone a également été évaluée. Des cas ont été signalés dans le cadre du suivi post-commercialisation et dans certains cas il existe des informations relatives à une relation temporaire, lors de la prise du médicament, de son interruption («dechallenge») et de sa reprise («rechallenge»), suggérant un lien de causalité. Des données expérimentales semblent suggérer un mécanisme similaire à celui de l'amiodarone, bien que là encore il soit impossible d'estimer si ce risque est plus élevé pour la dronédarone que pour l'amiodarone ou *vice versa*. Les patients sous dronédarone doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter toute modification de la fonction pulmonaire.

Pendant que l'examen de la toxicité hépatique et pulmonaire se poursuivait, les résultats de l'étude PALLAS sont devenus disponibles. L'étude PALLAS a été réalisée avec un groupe de patients différent de celui étudié pour l'indication actuellement autorisée pour la dronédarone, présentant une FA permanente et davantage de facteurs de risques. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux

bras de l'étude en ce qui concerne les caractéristiques de ligne de base. Comme dans le cas de la précédente étude de survie ANDROMEDA, l'étude a été arrêtée prématurément, parce que le rapport de risque (RR) du critère principal d'évaluation était significativement augmenté dans le groupe dronédarone par comparaison avec le groupe placebo (première composante: attaque cérébrale, infarctus du myocarde, embolie systémique ou mort cardiovasculaire, RR = 2,16 (IC à 95 %: 1,17 - 3,99; p = 0,0117); seconde composante: première hospitalisation cardiovasculaire non programmée et décès toutes causes confondues, RR = 1,62 (IC à 95 %: 1,20 - 2,17; p = 0,0013)). Les temps écoulés avant la première mort CV, avant la première attaque cérébrale et avant la première hospitalisation CV ont été rapportés respectivement avec un HR = 2,53 (IC à 95 %: 0,98 - 6,53); RR = 2,14 (IC à 95 %: 0,92 - 4,96) et RR = 1,56 (IC à 95 %: 1,15 - 2,12).

Ce déséquilibre des événements est observé dans les deux premières semaines de l'administration de dronédarone, du fait d'une incidence plus élevée d'attaque cérébrale et de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il n'a été mis en évidence de façon permanente aucun facteur de risque ayant un effet statistiquement significatif sur les différents résultats; certaines analyses ont montré des liens possibles avec la classe NYHA, une FEVG ≤ 35 %, des antécédents d'insuffisance cardiaque et une maladie coronarienne. Toutefois, les caractéristiques de ligne de base de la population indiquent clairement que la population de l'étude PALLAS présentait plus de facteurs de risques et un pronostic plus défavorable que les patients présentant une FA non permanente recrutés dans l'étude ATHENA et pour lesquels la dronédarone est actuellement approuvée. La prévalence des différentes co-morbidités était plus faible dans l'étude ATHENA que dans l'étude PALLAS. Une analyse plus poussée montre qu'en utilisant les critères d'évaluation étudiés dans l'essai PALLAS, il apparaîtrait encore un bénéfice significatif dans la population de l'étude ATHENA. Aucun facteur de risque permanent ne s'est avéré avoir un impact négatif sur ces bénéfices.

La cause probable de nombre plus élevé de cas d'insuffisance cardiaque rapportés dans le groupe dronédarone de l'étude PALLAS pourrait être l'effet inotropique négatif de la dronédarone, en particulier lorsqu'elle est co-administrée avec des bêta-bloquants ou des bloqueurs des canaux à calcium non dihydropyridine chez des patients prédisposés. Un facteur possible contribuant à l'augmentation de la mortalité CV dans le groupe dronédarone pourrait être une interaction pharmacocinétique entre la dronédarone et la digoxine chez les patients sensibles, mais cela n'a pas pu être prouvé et n'est pas étayé par les données de l'étude ATHENA. L'utilisation de digoxine en soi pourrait indiquer une dysfonction hémodynamique plus grave. L'incidence plus élevée d'attaque cérébrale pourrait être liée à une sous-utilisation d'anticoagulants oraux dans le groupe dronédarone, bien qu'un lien direct n'ait pas pu être établi.

Le groupe consultatif scientifique (GCS) sur les problèmes cardiovasculaires a été consulté et était d'avis que, bien que les nouvelles informations aient un impact significatif sur le rapport bénéfice/risque du produit et que son utilisation doit être limitée, il y a néanmoins une place pour la dronédarone dans la pratique clinique en tant qu'alternative aux médicaments antiarythmiques existants. Comparée à l'amiodarone, la dronédarone s'est peut-être avérée moins efficace avec une toxicité hépatique et pulmonaire similaire, mais du fait de l'absence d'événements indésirables thyroïdiens et cutanés graves, elle peut tout de même être considérée comme une option thérapeutique dans une population restreinte de patients placés sous surveillance étroite. La majorité des experts du GCS étaient d'avis que le traitement doit être instauré par des spécialistes.

Le comité a estimé que les résultats négatifs de l'étude PALLAS semblent confirmer et élargir les effets délétères précédemment rapportés chez les patients insuffisants cardiaques. Il est reconnu que cette étude a été menée chez des patients présentant une FA permanente et un taux élevé d'insuffisance cardiaque ou de dysfonctionnement ventriculaire gauche, chez lesquels Multaq ne serait pas indiqué ou serait même contre-indiqué selon l'actuel résumé des caractéristiques du produit. Cependant, cela peut tout de même avoir des implications pour l'utilisation de la dronédarone en pratique clinique. La fibrillation auriculaire est un état continu, qui passe d'épisodes courts et rares à des crises plus longues et plus fréquentes et avec le temps de nombreux patients développeront des formes soutenues avec une baisse de la fonction myocardique.

Afin de refléter les résultats de l'étude PALLAS, il convient de contre-indiquer la dronédarone chez les patients présentant une fibrillation auriculaire permanente. De plus, la contre-indication existant actuellement pour les patients présentant une insuffisance cardiaque instable de classe III et IV NYHA doit être élargie pour inclure tout patient présentant un état hémodynamique instable, une insuffisance cardiaque antérieure ou actuelle et une dysfonction ventriculaire systolique gauche.

Sur la base des données de l'étude PALLAS relatives à la sécurité rénale, il serait approprié de fournir des informations supplémentaires aux prescripteurs sur le degré d'augmentation de la créatinine sérique à attendre et sur les moments auxquels les tests doivent être effectués, afin de permettre de faire une distinction entre les cas de créatinine sérique augmentée en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine (dans laquelle elle atteindrait un plateau) et les cas d'insuffisance rénale «réelle» (dans laquelle la créatinine sérique continuerait à augmenter).

Concernant l'hépatotoxicité, étant donné qu'un pourcentage significatif de cas apparaîtra très tôt, une surveillance plus fréquente des enzymes hépatiques pendant les premières phases du traitement est nécessaire. Au cours du traitement, les patients doivent également être suivis pour la détection d'événements indésirables pulmonaires. Il est probable que l'amiodarone et la dronédarone aient le même mécanisme d'action pour la toxicité hépatique et pulmonaire; il y a donc une possibilité de cumul des toxicités lors du passage de l'amiodarone à la dronédarone, en raison de la longue demi-vie de l'amiodarone. Des informations limitées sont disponibles sur le passage d'une substance à l'autre et il est par conséquent recommandé qu'il se fasse avec prudence et sous la supervision d'un spécialiste. Les patients âgés présentant des co-morbidités multiples peuvent avoir un risque accru et requièrent par conséquent une attention particulière.

Il est reconnu qu'il y a un besoin médical d'alternatives thérapeutiques pour la prévention de la FA, en particulier chez les patients plus jeunes, qui sont souvent symptomatiques et chez lesquels la fibrillation auriculaire peut récidiver malgré le traitement. Du point de vue clinique, cette prévention consiste souvent en essais et erreurs avant de trouver le traitement optimal. La flécaïnide, la propafénone et le sotalol sont tous connus pour être arythmogènes. Une surveillance adéquate de l'ECG est donc nécessaire lors de l'utilisation de ces agents, non seulement au début, mais aussi pendant le traitement. De plus, ces médicaments peuvent également avoir des effets inotropiques négatifs. La dronédarone présente l'avantage d'un potentiel pro-arythmique plus faible. Il est reconnu qu'il existe des données très limitées pour permettre une comparaison des différents agents antiarythmiques. L'étude DYONISOS a montré que l'amiodarone est plus efficace que la dronédarone, alors que la dronédarone est plus sûre pour certains aspects. Les données actuellement disponibles suggèrent que la dronédarone présente la même toxicité hépatique et pulmonaire que celle que l'on connaît déjà pour l'amiodarone; elle conserve cependant des avantages, dus principalement à une incidence plus faible de troubles thyroïdiens, neurologiques, oculaires et cutanés. La dronédarone peut donc être d'une importance particulière pour les patients qui développent des troubles thyroïdiens, neurologiques, oculaires et cutanés suite à l'utilisation d'amiodarone.

L'existence de données d'efficacité et de sécurité comparatives pour les différents antiarythmiques faciliterait l'identification précise de la population exacte de patients qui peuvent tirer un plus grand bénéfice du traitement par la dronédarone. Ces informations n'étant cependant pas disponibles, le comité a estimé qu'il est nécessaire de réviser de manière significative l'indication thérapeutique de Multaq, pour s'assurer qu'il est utilisé seulement après avoir considéré d'autres agents antiarythmiques. Il ne doit pas non plus être utilisé chez les patients présentant une FA permanente, ni chez les patients insuffisants cardiaques ou qui souffrent d'une dysfonction ventriculaire systolique gauche.

Même en restreignant l'utilisation de la dronédarone comme décrit, les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite, pour éviter des réactions indésirables très graves et pour s'assurer qu'ils restent dans le cadre de l'indication approuvée. Il est par conséquent considéré comme approprié qu'un spécialiste assure l'instauration et la surveillance du traitement et que Multaq soit soumis à prescription médicale restreinte. De plus, le titulaire de l'AMM mettra en place un programme d'évaluation de l'utilisation de la

dronédarone et de l'efficacité des mesures de minimisation des risques et présentera régulièrement au comité un rapport concernant les résultats.

Conclusion et recommandations

Après examen de toutes les données disponibles relatives à la toxicité hépatique et pulmonaire, ainsi que des données de l'étude PALLAS, le comité a recommandé la restriction de l'indication thérapeutique de la dronédarone et plusieurs modifications du résumé des caractéristiques du produit, de l'Annexe II et de la notice.

Le comité a également approuvé les activités supplémentaires de pharmacovigilance pour clarifier davantage le risque de toxicité hépatique et pulmonaire. Le comité a accepté des activités supplémentaires de minimisation des risques, telles que la diffusion d'une communication directe aux professionnels de la santé pour les informer des résultats du présent examen, ainsi que le développement d'un programme d'information médicale continue pour les prescripteurs.

Le comité, au vu des restrictions mentionnées ci-dessus et de la nécessité d'un suivi des patients pour la détection de réactions indésirables très graves, est d'avis que l'instauration et la surveillance du traitement doivent être effectuées sous la supervision d'un spécialiste et que Multaq doit par conséquent être soumis à prescription médicale restreinte, conformément à l'article 71, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Le comité, tenant compte des restrictions, des mises en garde et des mesures de minimisation des risques convenues, a estimé que le rapport bénéfice/risque de Multaq pour

le maintien du rythme sinusal après une cardioversion efficace chez les patients adultes cliniquement stables, qui présentent une fibrillation auriculaire paroxysmale ou persistante. En raison de son profil de sécurité, Multaq ne doit être prescrit qu'après avoir considéré d'autres options de traitement. MULTAQ ne doit pas être administré aux patients qui présentent une dysfonction ventriculaire systolique gauche, ni aux patients présentant des épisodes actuels ou antérieurs d'insuffisance cardiaque,

est positif dans les conditions normales d'utilisation.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'annexe II, de la notice et de l'annexe relative à l'article 127a

Le comité a examiné les données disponibles relatives à la toxicité hépatique et pulmonaire, ainsi que les données de l'étude PALLAS.

Le comité a considéré que l'étude PALLAS indique un effet négatif de la dronédarone chez les patients présentant une fibrillation auriculaire permanente, une dysfonction ventriculaire systolique gauche et/ou des épisodes actuels ou antérieurs d'insuffisance cardiaque et que l'utilisation de la dronédarone doit être limitée en conséquence.

Le comité a estimé qu'il existe des risques importants associés à l'utilisation de la dronédarone, notamment des réactions indésirables hépatique et pulmonaires, mais que ces risques sont gérables en pratique clinique à l'aide de contre-indications appropriées, de mises en garde et de mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Le comité, au vu des restrictions mentionnées ci-dessus et de la nécessité d'un suivi pour la détection de réactions indésirables très graves, est d'avis que l'instauration et la surveillance du traitement doivent être réalisées sous la supervision d'un spécialiste et que Multaq doit par conséquent être soumis à prescription médicale restreinte, conformément à l'article 71, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Le comité a considéré qu'au vu du profil de risques des autres traitements de la fibrillation auriculaire, il existe néanmoins des patients susceptibles de tirer un bénéfice significatif de l'utilisation de la dronédarone, à condition que les risques soient correctement minimisés à l'aide des mesures décrites.

En conséquence, le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque de Multaq pour

le maintien du rythme sinusal après une cardioversion efficace chez les patients adultes cliniquement stables, qui présentent une fibrillation auriculaire paroxysmale ou persistante. En raison de son profil de sécurité, Multaq ne doit être prescrit qu'après avoir considéré d'autres options de traitement. MULTAQ ne doit pas être administré aux patients qui présentent une dysfonction ventriculaire systolique gauche, ni aux patients présentant des épisodes actuels ou antérieurs d'insuffisance cardiaque,

est positif dans les conditions normales d'utilisation.

Le CHMP a donc recommandé la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Multaq, la modification des informations sur le produit, comme exposée dans les annexes I, II et IIIB, ainsi que la mise à jour de l'annexe relative à l'article 127a.