



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3403

BUENOS AIRES, 11 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011114-10-5 y Disposición N° 1971/10 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la rectificación de la Disposición N° 1971/10.

Que mediante la disposición arriba mencionada esta Administración Nacional autorizó la especialidad medicinal denominada MULTAQ / DRONEDARONA, Certificado N° 55.523.

01) Que en los presentes actuados se presenta la firma recurrente requiriendo la corrección de tal acto dispositivo manifestando que se habría consignado un error en las fojas de los proyectos de prospectos autorizados.

Que los procedimiento para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3403

Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 61 obra el informe de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquese los anexos I y III de la disposición N° 1971/10, según los datos que figuran en el anexo de autorización de modificaciones de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al certificado N° 55.523, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3403

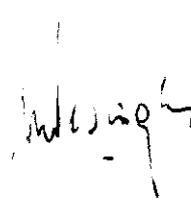
ARTÍCULO 3º.- Anótese, gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-011114-10-5

DISPOSICION N°

m.b.

3403



Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....**3.4.0.3** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.523 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: MULTAQ / DRONEDARONA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1971/10,  
Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-013.604-09-4.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos:	Disposición N° 1971/10.	Prospectos de fojas 7 a 59, corresponde desglosar de fojas 7 a 24.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a  
SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. Certificado de Autorización N° 55.523  
Ciudad de Buenos Aires,.....a los días **11 MAY 2011**, del mes de .....

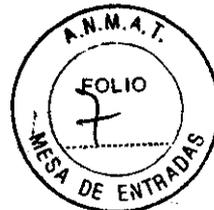
Expediente N° 1-0047-0000-011114-10-5

DISPOSICION N° **3403**

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

34031



PROYECTO DE PROSPECTO

**MULTAQ®**  
**DRONEDARONA 400 mg**  
 Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA FRANCESA

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Dronedarona 400 mg (como dronedarona clorhidrato 426 mg)

Excipientes: Hipromelosa (6 mPa.s) 26 mg; Almidón de maíz 45,50 mg; Crospovidona (tipo A) 65 mg; Poloxámero 407: 40 mg; lactosa monohidrato 41,65 mg; Sílice anhidro coloidal 2,60 mg; Estearato de magnesio 3,25 mg; *Recubrimiento*: Hipromelosa (6 mPa.s) 7,25 mg; Dióxido de titanio (E171) 1 mg; Macrogol 6000: 1,75 mg; Cera de carnauba trazas.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

**ADVERTENCIA: INSUFICIENCIA CARDÍACA**

**Multaq está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase IV según la NYHA (New York Heart Association) o insuficiencia cardíaca Clase II – III según NYHA con descompensación reciente que requirió hospitalización o derivación a una institución especializada en insuficiencia cardíaca.**

**En un estudio controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que requirieron hospitalización reciente o derivación a institución especializada en insuficiencia cardíaca por empeoramiento de los síntomas (Estudio Andrómeda), los pacientes que recibieron dronedarona tuvieron un incremento en la mortalidad de más del doble. No debería prescribirse dronedarona a estos pacientes.**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiarrítmico.

Código ATC: C01BD.

**INDICACIONES**

MULTAQ® esta indicado para reducir el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular (paroxística o persistente) o aleteo auricular, con un episodio reciente de fibrilación auricular o aleteo auricular y factores de riesgo cardiovascular asociados (por ejemplo, edad >70 años; hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro auricular izquierdo  $\geq 50$  mm o factor de eyección ventricular izquierda <40%), que se encuentren en ritmo sinusal o que serán cardiovertidos.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de dronedarona es desconocido. Dronedarona tiene propiedades antiarrítmicas pertenecientes a las cuatro clases de Vaughan –Williams, pero la contribución de cada una de estas actividades al efecto clínico son desconocidas.

**Farmacodinamia****Efectos electrofisiológicos**

La dronedarona exhibe propiedades de todas las clases antiarrítmicas de Vaughn-Williams, aunque no está claro cuáles de estas son importantes para producir los efectos clínicos de la dronedarona. El efecto de dronedarona sobre los parámetros del ECG de 12 derivaciones (frecuencia cardíaca, PR y QTc) fue investigado en pacientes sanos luego de dosis repetidas orales de hasta 1.600 una vez por día u 800 mg dos veces por día durante 14 días y 1600 mg

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Héctor Estevez  
 Farmacéutico - M.N. 13.585  
 Co-Director Técnico

3403



dos veces por día durante 10 días. En el grupo de dronedarona de 400 mg dos veces al día, no hubo efecto manifiesto sobre la frecuencia cardíaca; un moderado efecto en la disminución de la frecuencia cardíaca (aproximadamente 4 lpm) se observó con 800 mg dos veces por día. Hubo un claro efecto dosis dependiente en el intervalo PR con un incremento de +5 ms a 400 mg dos veces por día y hasta +50 ms a 1600 mg dos veces al día. Hubo un efecto dosis dependiente moderado en el intervalo QTc con un incremento de +10 ms a 400 mg dos veces al día y hasta +25 ms con 1600 mg dos veces al día.

#### Estudio DAFNE

DAFNE fue un estudio de dosis-respuesta en pacientes con FA recurrente, en el que se evaluó el efecto de dronedarona en comparación con el placebo para mantener el ritmo sinusal. Las dosis de dronedarona en este estudio fueron de 400, 600 y 800 mg dos veces al día. En este pequeño estudio, las dosis por encima de 400 mg no fueron más efectivas y con una tolerancia menor.

#### Farmacocinética

La dronedarona se metaboliza extensamente y tiene una biodisponibilidad sistémica baja; su biodisponibilidad aumenta con las comidas. Su vida media de eliminación es de 13-19 horas.

#### Absorción

Debido al metabolismo presistémico, la biodisponibilidad absoluta de dronedarona sin alimentos es baja, aproximadamente 4%. Aumenta a aproximadamente 15% cuando se administra dronedarona con una comida con alto contenido en grasas. Después de la administración oral en condición post prandial, las concentraciones plasmáticas pico de dronedarona y el principal metabolito activo circulante (metabolito N-debutilo) se alcanzan dentro de las 3 a 6 horas. Después de la administración repetida de 400 mg dos veces por día, el estado constante se alcanza dentro de los 4 a 8 días del tratamiento y la relación de acumulación media para los rangos de dronedarona es de 2,6 a 4,5. El estado constante  $C_{max}$  y la exposición del metabolito principal N-debutilo son similares a la del compuesto madre. Tanto la farmacocinética de dronedarona como la de su metabolito N-debutilo, se desvían moderadamente de las dosis en forma proporcional: un incremento de 2 veces en la dosis resultan en un incremento aproximado de 2,5-3,0 veces con respecto a la  $C_{max}$  y el AUC.

#### Distribución

La unión in vitro de dronedarona y de su metabolito N-debutilo a proteínas plasmáticas es >98% y no saturable. Ambos compuestos se unen principalmente a la albúmina. Después de la administración endovenosa (IV), el volumen de distribución a un estado constante es de aproximadamente 1400 L.

#### Metabolismo

Dronedarona se metaboliza extensamente, principalmente por la CYP 3A. La vía metabólica inicial incluye la N-debutilación para formar el metabolito activo N-debutilo, la desaminación oxidativa para formar el metabolito inactivo del ácido propanoico y la oxidación directa. Los metabolitos son sometidos a metabolismo adicional para dar más de 30 metabolitos no caracterizados. El metabolito N-debutilo muestra actividad farmacodinámica pero es 1/10 a 1/3 tan potente como la dronedarona.

#### Excreción/eliminación

En un estudio de equilibrio de masa con dronedarona administrada oralmente (marcada con  $C^{14}$ ) aproximadamente 6% de la dosis marcada se excretó a través de la orina, principalmente como metabolitos (ningún compuesto inalterado excretado por orina) y 84% se excretó a través de las heces, principalmente como metabolitos. La dronedarona y su metabolito activo N-debutilo representaron menos del 15% de la radioactividad resultante en el plasma.

Después de la administración IV, el *clearance* plasmático de dronedarona está dentro del rango de 130 a 150 L/h. La vida media de eliminación de dronedarona está en el rango de 13 a 19 horas.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
ApoDERADA

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico

3403



## Poblaciones especiales

### Sexo

La exposición a la dronedarona es en promedio un 30% más elevada en las mujeres que en los hombres.

### Raza

Las diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza no fueron evaluadas formalmente. Sin embargo, basándose en la comparación de un estudio cruzado, luego de la administración de una dosis única (400 mg), los pacientes de sexo masculino asiáticos (japoneses) tienen aproximadamente una exposición 2 veces más elevada que los pacientes de sexo masculino caucásicos. La farmacocinética de dronedarona en otras razas no fue evaluada.

### Anclanos

Del total de pacientes en los estudios clínicos de dronedarona, 73% tenían 65 años de edad o más y 34% tenían 75 o más. En pacientes de 65 años de edad y más, las exposiciones a la dronedarona fueron 23% más altas que en los pacientes menores de 65 años de edad [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

### Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, la exposición media a dronedarona aumentó en 1,3 veces con relación a los pacientes con función hepática normal y la exposición media del metabolito N-debutilo disminuyó en aproximadamente 50%. Los datos farmacocinéticos fueron significativamente más variables en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética de dronedarona no fue evaluado [ver *Contraindicaciones*].

### Insuficiencia renal

De manera consistente con la excreción renal baja de dronedarona, no se observó ninguna diferencia farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada comparada con pacientes con función renal normal [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. No se observó ninguna diferencia farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal leve a severa en comparación con pacientes con función renal normal.

### Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastorno de la fertilidad

En estudios en los cuales se administró dronedarona a ratas y ratones durante hasta dos años a una dosis de hasta 70 mg/kg/día y 300 mg/kg/día respectivamente, hubo una mayor incidencia de sarcomas histiocíticos en ratones machos tratados con dronedarona (300 mg/kg/día o 5X la dosis humana máxima recomendada basada en comparaciones de AUC), adenocarcinomas mamarios en ratones hembra tratados con dronedarona (300 mg/kg/día o 8X DMRH basada en las comparaciones de AUC) y hemangiomas en ratas macho tratadas con dronedarona (70 mg/kg/día o 5X DMRH basada en comparaciones de AUC). (DMRH: dosis máxima recomendada en humanos)

Dronedarona no demostró potencial genotóxico en la prueba *in vivo* de micronúcleo de ratones, el ensayo de mutación bacteriana de Ames, el ensayo de síntesis de ADN no planificado o en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos. Sin embargo, la dronedarona procesada con S-9, fue positiva en el ensayo V79 del hámster chino transfectado V79.

En los estudios de fertilidad con ratas hembras, la dronedarona suministrada antes de concepción y el implante, causó un incremento en los ciclos irregulares y la cesación de ciclos a dosis  $\geq 10$  mg/kg (equivalente a 0,12X la DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

El cuerpo lúteo, los implantes y los fetos vivos disminuyeron a 100 mg/kg (equivalente a 1,2X la DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). No se informaron efectos sobre el comportamiento de apareamiento o la fertilidad de las ratas macho a dosis de hasta 100 mg/kg/día.

### Toxicidad del Desarrollo

Dronedarona fue teratogénica en ratas que recibieron dosis orales  $\geq 80$  mg/kg/día (una dosis equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos [DHRD] sobre una base en mg/m<sup>2</sup>).



Los fetos mostraron malformaciones externas, viscerales y esqueléticas (cranosquisis, paladar hendido, invaginación incompleta del cuerpo pineal, braquignatia, arterias carótidas parcialmente fusionadas, tronco arterioso, lobulación anormal del hígado, vena cava inferior parcialmente duplicada, braquidactilia, ectrodactilia, sindactilia, y pies zambos anterior y/o posterior). En conejos, dronedarona provocó un incremento de las anomalías esqueléticas (jaula torácica y vértebras anómalas, asimetría pélvica) a dosis  $\geq 20$  mg/kg (la dosis más baja probada y aproximadamente la mitad de la DMRH sobre una masa de  $\text{mg/m}^2$ ).

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Estudio ATHENA

ATHENA fue un estudio internacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, con control de placebo de dronedarona en 4628 pacientes con antecedentes recientes de FA/AA que estaban en ritmo sinusal o que debían someterse a conversión al ritmo sinusal. El objetivo del estudio fue determinar si dronedarona podría demorar la muerte por cualquier causa o la hospitalización por causas cardiovasculares.

Inicialmente los pacientes debían ser  $\geq 70$  años, o  $< 70$  años de edad con por lo menos un factor de riesgo (incluyendo hipertensión, diabetes, antecedente de accidente cerebrovascular, diámetro de aurícula izquierda  $\geq 50$  mm o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $< 0.40$ ). Los criterios de inclusión fueron modificados posteriormente de manera tal que los pacientes fueran  $\geq 75$  años o  $\geq 70$  años de edad con por lo menos un factor de riesgo. Los pacientes debían tener tanto FA/AA como ritmo sinusal documentados dentro de los 6 meses anteriores. Los pacientes podían encontrarse en FA/AA o en ritmo sinusal al momento de la randomización, pero se esperaba que los pacientes que no estaban en ritmo sinusal fueran cardiovertidos eléctrica o químicamente a ritmo sinusal normal después de la anticoagulación.

Los pacientes fueron randomizados y tratados durante hasta 30 meses (seguimiento medio: 22 meses) con MULTAQ 400 mg dos veces por día (2301 pacientes) o placebo (2327 pacientes), además de la terapia convencional para enfermedades cardiovasculares que incluyó betabloqueantes (71%), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARBs) (69%), digoxina (14%), antagonistas del calcio (14%), estatinas (39%), anticoagulantes orales (60%), aspirina (44%), otra terapia antiplaquetaria crónica (6%) y diuréticos (54%).

El punto final primario del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa. También se exploraron el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa, el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares y el tiempo transcurrido hasta la muerte de origen cardiovascular.

La edad de los pacientes osciló entre 23 y 97 años; 42% tenían 75 años de edad o más. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes fueron mujeres y la mayoría eran Caucásicos (89%). Aproximadamente el setenta por ciento (71%) de los que se incorporaron no tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección media fue del 60%. El veintinueve por ciento (29%) de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca, principalmente de clase II según la NYHA (17%). La mayoría tenía hipertensión (86%) y enfermedad cardíaca estructural (60%).

Los resultados se muestran en la Tabla 1. MULTAQ redujo el punto final combinado de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% cuando se comparó con placebo. Esta diferencia fue completamente atribuible a su efecto sobre la hospitalización cardiovascular, principalmente la hospitalización relacionada con la FA.

Otros puntos finales, muerte por cualquier causa y primera hospitalización por causas cardiovasculares, se muestran en la Tabla 1. Los puntos finales secundarios cuentan todos los primeros eventos de un tipo en particular, ya sea que hayan estado precedidos o no por un tipo diferente de evento.

3403

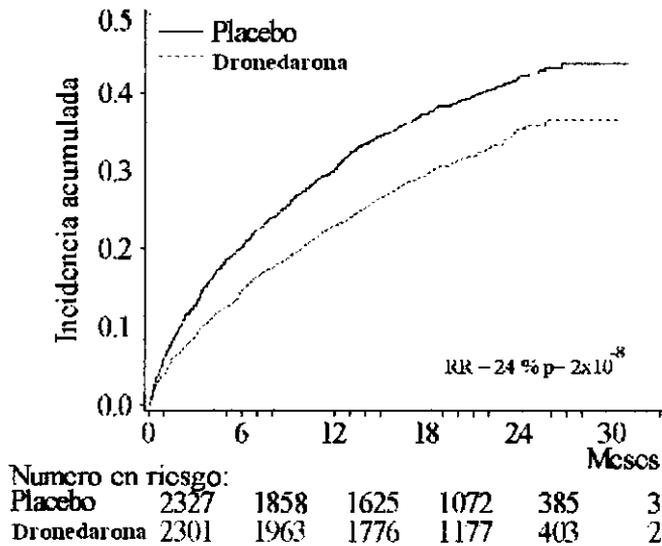


Tabla 1: Incidencia de Eventos de los puntos finales

	Placebo (N=2327)	MULTAQ 400mg 2 veces por día (N=2301)	HR	95% IC	Valor p
<b>Punto final primario</b>					
Hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa	913 (39.2%)	727 (31.6%)	0.76	[0.68 – 0.83]	<0.0001
<b>Componentes del punto final primario (como primer evento)</b>					
• Hospitalización cardiovascular	856 (36.8%)	669 (29.1%)			
• Muerte por cualquier causa	57 (2.4%)	58 (2.5%)			
<b>Puntos finales secundarios (cualquier momento del estudio)</b>					
Muerte por cualquier causa	135 (5.8%)	115 (5.0%)	0.86	[0.67 – 1.11]	0.24
Hospitalización cardiovascular	856 (36.8%)	669 (29.1%)	0.74	[0.67 – 0.82]	<0.0001
<b>Componentes del punto final de hospitalización cardiovascular (como primer evento)</b>					
• FA y otros trastornos del ritmo supraventricular	456 (19.6%)	292 (12.7%)	0.61	[0.53 – 0.71]	<0.0001
• Otros	400 (17.2%)	377 (16.4%)	0.89	[0.77 – 1.03]	0.11

Las curvas de incidencia acumulativa de Kaplan Meier que muestran el tiempo transcurrido hasta el primer evento aparecen en la Figura 1. Las curvas de eventos se separaron pronto y continuaron divergiendo durante el periodo de seguimiento de 30 meses.

Figura 1: Curvas de Incidencia Acumulativa de Kaplan Meier desde la Randomización hasta la Primer Hospitalización Cardiovascular o Muerte por Cualquier Causa



Las razones para la hospitalización incluyeron hemorragia mayor (1% en ambos grupos), síncope (1% en ambos grupos) y arritmia ventricular (<1% en ambos grupos). La reducción de la hospitalización de causa cardiovascular o la muerte por cualquier causa fue generalmente consistente en todos los subgrupos en base a las características basales o a los

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada

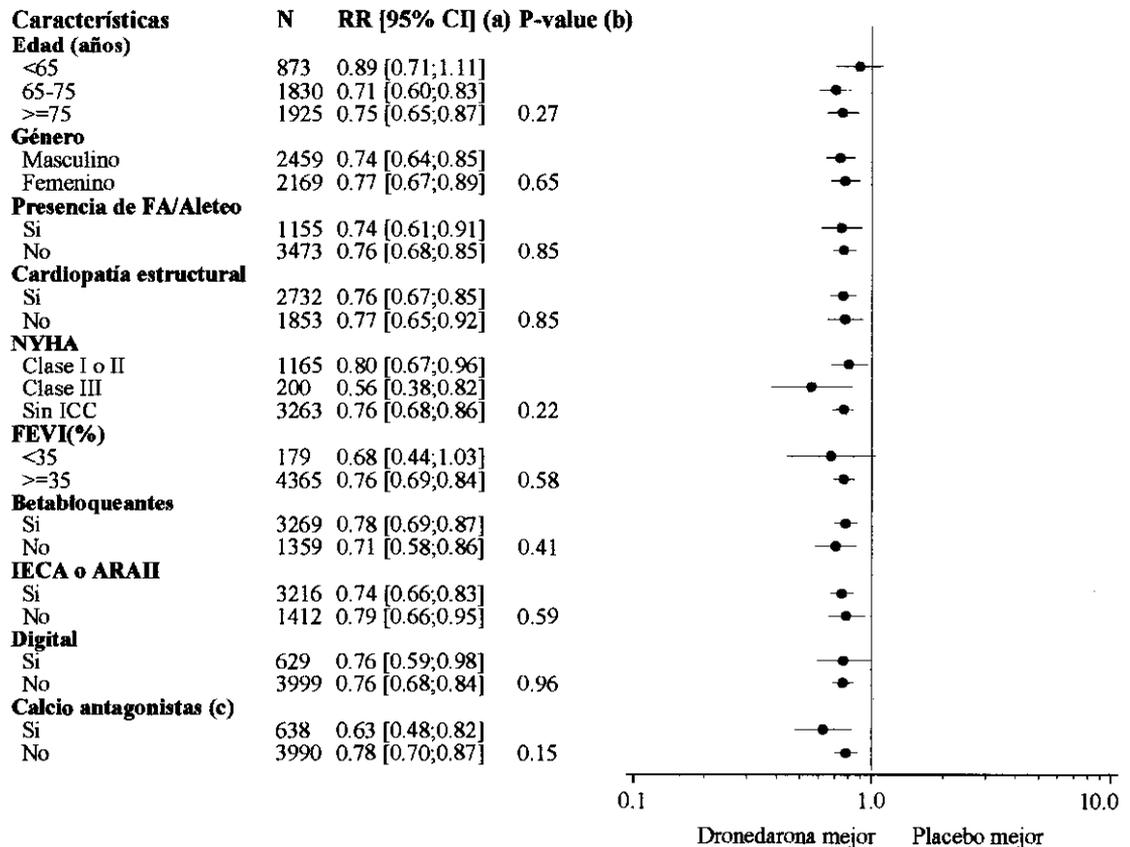
sanofi-aventis Argentina  
Hernán Estévez  
Farmacéutico - M.N. 13.110  
Director Técnico

3403



medicamentos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o ARBs, betabloqueantes, digoxina, estatinas, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos) (ver la Figura 2).

**Figura 2: Estimaciones del Riesgo Relativo (MULTAQ versus placebo) con Intervalos de Confianza del 95% de acuerdo con las Características Seleccionadas del Nivel Basal: Primer Hospitalización Cardiovascular o Muerte por Cualquier Causa.**



- a. Determinado a partir del modelo de regresión de Cox
- b. Valor P de interacción entre las características del nivel basal y el tratamiento basado en el modelo de regresión de Cox
- c. Antagonistas del calcio con efectos reductores de la frecuencia cardíaca restringidos a diltiazem, verapamilo y bepridil

**Estudios EURIDIS y ADONIS**

En los estudios EURIDIS y ADONIS, un total de 1237 pacientes en ritmo sinusal con un episodio previo de FA o AA fueron randomizados en un medio ambulatorio y tratados ya sea con MULTAQ 400 mg dos veces por día (n=828) o placebo (n=409) además de las terapias convencionales (incluyendo anticoagulantes orales, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o ARBs, agentes antiplaquetarios crónicos, diuréticos, estatinas, digoxina y bloqueantes de los canales de calcio). Los pacientes tenían por lo menos un episodio de FA/AA documentado por ECG durante 3 meses previos al ingreso al estudio pero estuvieron en ritmo sinusal durante por lo menos una hora. La edad de los pacientes osciló entre los 20 y los 88 años. La mayoría fue de raza Caucásica (97%), de sexo masculino (70%). Las co-morbilidades más comunes fueron hipertensión (56,8%) y enfermedad cardíaca

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico



estructural (41,5%), incluyendo enfermedad cardíaca coronaria (21,8%). Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses.

En los datos agrupados provenientes de los estudios EURIDIS y ADONIS al igual que en los ensayos individuales, dronedarona demoró el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de FA/AA (punto final primario), reduciendo el riesgo de la primera recurrencia de FA/AA durante el periodo de estudio de 12 meses en alrededor del 25%, con una diferencia absoluta en el tasa de recurrencia de alrededor del 11% a los 12 meses.

#### **Estudio ANDROMEDA (Incremento de la Mortalidad en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Severa).**

Pacientes recientemente hospitalizados con insuficiencia cardíaca sintomática y disfunción sistólica ventricular izquierda severa (índice de movimiento de la pared  $\leq 1.2$ ) fueron randomizados a MULTAQ 400 mg dos veces por día o al placebo correspondiente, con un punto final primario compuesto de mortalidad por todas las causas u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Después de la incorporación de 627 de 1000 pacientes previstos (310 y 317 en los grupos de dronedarona y placebo, respectivamente) y un seguimiento medio de 63 días, el ensayo terminó debido al exceso de mortalidad en el grupo dronedarona. Veinticinco (25) pacientes del grupo dronedarona (8,1%) versus 12 pacientes del grupo placebo (3,8%) murieron, Hazard ratio 2.13; CI del 95%: 1.07 a 4.25;  $p=0.027$ . La causa principal de muerte fue el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

También hubo exceso de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo dronedarona (71 versus 51 para placebo) [ver Advertencias y Contraindicaciones en el recuadro].

Las poblaciones incorporadas a los estudios ANDROMEDA y ATHENA fueron significativamente diferentes. Los pacientes incorporados a ANDROMEDA tuvieron insuficiencia cardíaca relativamente severa y habían sido hospitalizados, o derivados a una clínica especializada en insuficiencia cardíaca, por síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, particularmente dificultad respiratoria. Cabe observar que estos pacientes pueden haber mejorado clínicamente en el momento de su incorporación al estudio y que aquello que los caracterizaba son los antecedentes de descompensación. Los pacientes incorporados a ANDROMEDA fueron predominantemente de Clase II (40%) y III (57%) según la NYHA y sólo el 38% tenía antecedentes de FA/AA (25% tenía FA en el momento de la randomización). En contraste con ello, en ATHENA, el 71% de los pacientes no tenía insuficiencia cardíaca, el 25% eran de Clase I ó II según la NYHA y sólo el 4% eran de Clase III. Todos los pacientes tenían antecedentes de FA/AA.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Adultos:** la única dosis recomendada es de 400 mg 2 veces al día. Los comprimidos se deben tomar como se indica a continuación:

- Un comprimido con el desayuno
- Un comprimido con la cena

El tratamiento con los antiarrítmicos de Clase I o III (como amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol) o drogas que son fuertes inhibidores de CYP3A (por ejemplo ketoconazol) deben interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con MULTAQ® (ver Contraindicaciones).

#### **CONTRAINDICACIONES**

MULTAQ® está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad a dronedarona o cualquiera de los excipientes.

- Insuficiencia cardíaca Clase IV según la NYHA, o insuficiencia cardíaca Clases II – III según la NYHA con descompensación reciente que haya requerido hospitalización o derivación a una clínica especializada en insuficiencia cardíaca [ver recuadro de Advertencia y Estudios Clínicos].

B403



- Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado o síndrome de nodo enfermo (excepto cuando se usa en conjunción con un marcapasos en funcionamiento).
- Bradicardia <50 lpm.
- Uso concomitante de inhibidores de CYP3A fuertes, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir [ver Interacción Medicamentosas ]
- Uso concomitante de drogas o productos a base de hierbas que prolongan el intervalo QT y pueden incrementar el riesgo de *Torsade de Pointes*, tales como antipsicóticos fenotiazínicos, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos orales y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Intervalo QTc Bazett  $\geq 500$  ms o intervalo PR >280 ms.
- Insuficiencia hepática severa.
- Embarazo (Categoría X): MULTAQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. MULTAQ está contraindicado en mujeres que están o pueden llegar a estar embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, se debe advertir a la paciente sobre el peligro potencial para el feto [ver Uso en Poblaciones Específicas]
- Mujeres en Período de Lactancia [ver Uso en Poblaciones Específicas]

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Pacientes con insuficiencia cardíaca nueva o que empeora durante el tratamiento

Se debe advertir a los pacientes para que consulten a un médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como incremento de peso, edema dependiente o incremento de la dificultad respiratoria. Hay información limitada disponible para pacientes con FA/AA que desarrollaron un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con MULTAQ®. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca o ésta empeora, considerar la suspensión o discontinuación de MULTAQ®.

##### Hipocalemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio

Se puede producir hipocalemia o hipomagnesemia con la administración concomitante de diuréticos reductores del potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de MULTAQ® y mantenerse en el rango normal durante la administración de MULTAQ®.

##### Prolongación del intervalo QT

Dronedarona induce una prolongación moderada de QTc (Bazett) (promedio de alrededor de 10 ms pero se han observado efectos mucho mayores [ver Farmacología Clínica y Estudios Clínicos]. Si el intervalo QTc Bazett es  $\geq 500$  ms, se debe suspender MULTAQ® [ver Contraindicaciones].

##### Incremento de la creatinina luego del inicio del tratamiento

Los niveles de creatinina sérica se incrementan alrededor de 0,1 mg/dL luego del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta luego de 7 días y es reversible luego de la discontinuación. Si se produce un incremento de la creatinina sérica y su meseta, este valor incrementado debe utilizarse con el nuevo nivel basal del paciente. Se demostró que el cambio en los niveles de creatinina es el resultado de una inhibición en la secreción tubular de creatinina, sin ningún efecto sobre la tasa de filtrado glomerular.

##### Mujeres con potencial procreativo

Las mujeres pre-menopáusicas que no hayan sido sometidas a histerectomía u ooforectomía deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el uso de MULTAQ®. La dronedarona causó daños fetales en estudios con animales en dosis equivalentes a las recomendadas en humanos. Se debe asesorar a las mujeres con potencial procreativo sobre la elección del método anticonceptivo apropiado tomando en consideración sus condiciones médicas subyacentes y las preferencias del estilo de vida [ver Uso en Poblaciones Específicas].

3403



## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La dronedarona se metaboliza principalmente por la CYP3A y es un inhibidor moderado del CYP3A y del CYP2D6 [ver Farmacología Clínica]. Los niveles de dronedarona en sangre pueden ser afectados por inhibidores e inductores de la CYP3A, y la dronedarona puede interactuar con drogas que son sustratos de la CYP3A y la CYP2D6.

La dronedarona no tiene un potencial significativo para inhibir CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2B6. Tiene el potencial de inhibir el transporte de la P-glicoproteína (P-gP).

Se pueden esperar interacciones farmacodinámicas con betabloqueantes; antagonistas de calcio y digoxina [ver *Interacciones Medicamentosas*].

En ensayos clínicos, los pacientes tratados con dronedarona recibieron medicamentos concomitantes incluyendo betabloqueantes, digoxina y antagonistas del calcio (incluyendo aquéllos con efectos de disminución del ritmo cardíaco), estatinas y anticoagulantes orales.

### Interacciones farmacodinámicas

#### Drogas que prolongan el intervalo QT (incluyendo *Torsade de Pointes*)

La co-administración de drogas que prolongan el intervalo QT (tales como ciertas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos y antiarrítmicos de Clase I y III) está contraindicada por su riesgo potencial de taquicardia ventricular de tipo *Torsade de Pointes* [ver *Contraindicaciones*].

#### Digoxina

La digoxina puede potenciar los efectos electrofisiológicos de la dronedarona (tales como disminución de la conducción del nodo AV). En ensayos clínicos, se observaron niveles elevados de digoxina cuando se co-administró dronedarona con digoxina. Los trastornos gastrointestinales también se incrementaron.

Debido a la interacción farmacocinética [ver *Interacción de Drogas*] y a la posible interacción farmacodinámica, reconsiderar la necesidad de terapia con digoxina. Si se continúa con el tratamiento con digoxina, disminuir a la mitad la dosis de digoxina, monitorear cuidadosamente los niveles séricos y observar la toxicidad.

#### Bloqueantes de los canales de calcio

Los bloqueantes de los canales de calcio con efectos depresores sobre el nodo sinusal y aurículoventricular pueden potenciar los efectos de la dronedarona sobre la conducción.

Administrar inicialmente dosis bajas de bloqueantes de los canales de calcio y aumentar sólo luego de la verificación de una buena tolerancia mediante ECG [ver *Interacciones Medicamentosas*].

#### Betabloqueantes

En ensayos clínicos, se observó bradicardia con mayor frecuencia cuando se administró dronedarona en combinación con betabloqueantes

Administrar inicialmente dosis bajas de betabloqueantes y aumentar sólo luego de la verificación de la buena tolerancia mediante ECG [ver *Interacciones Medicamentosas*].

### Efectos de otras drogas sobre la dronedarona

#### Ketoconazol y otros potentes inhibidores de CYP3A

Las dosis repetidas de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, dieron como resultado un incremento de 17 veces en la exposición a la dronedarona y un incremento de 9 veces en la  $C_{max}$ . El uso concomitante de ketoconazol así como también de otros potentes inhibidores de CYP3A tales como itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona está contraindicado [Ver *Contraindicaciones*].

#### Jugo de pomelo

El jugo de pomelo, un inhibidor moderado de CYP3A, dio como resultado un incremento de 3 veces en la exposición a la dronedarona y un incremento de 2.5 veces en la  $C_{max}$ . Por lo tanto, los pacientes deben evitar las bebidas de jugo de pomelo mientras tomen MULTAQ®.



### Rifampicina y otros inductores de CYP3A

La rifampicina disminuyó la exposición a la dronedarona en un 80%. Evitar rifampicina u otro inductor de la CYP3A, tales como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con dronedarona porque disminuyen la exposición significativamente.--  
Bloqueadores de los canales del calcio.

### Bloqueantes de los canales de calcio

El Verapamilo y el diltiazem son inhibidores moderados de CYP3A e incrementan la exposición a la dronedarona en aproximadamente 1.4 a 1.7 veces [ver *Interacciones Medicamentosas*].

### Pantoprazol

El Pantoprazol, una droga que incrementa el pH gástrico, no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de la dronedarona.

### Efectos de la dronedarona sobre otras drogas

#### Estatinas

La dronedarona aumentó la exposición a la simvastatina/ácido de simvastatina en 4 y 2 veces, respectivamente. Debido a los múltiples mecanismos de interacción con las estatinas (CYPs y transportadores), seguir las recomendaciones de la prescripción de estatinas para el uso con los inhibidores de CYP3A y P-gP como la dronedarona.

#### Bloqueantes de los canales del calcio

La dronedarona incrementa la exposición a los bloqueantes de los canales del calcio (verapamilo, diltiazem o nifedipina) en 1,4 a 1,5 veces [ver *Interacciones Medicamentosas*].

#### Sirolimus, tacrolimus y otros sustratos de CYP3A con rango terapéutico estrecho

La dronedarona puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, sirolimus, y otros sustratos de CYP 3A con un rango terapéutico estrecho cuando se administran oralmente. Monitorear las concentraciones de plasma y ajustar la dosis apropiadamente.

#### Betabloqueantes y otros sustratos de CYP 2D6

La dronedarona aumentó la exposición al propranolol en aproximadamente 1,3 veces luego de la administración de dosis únicas. La dronedarona aumentó la exposición al metoprolol en 1,6 veces luego de la administración de dosis múltiples [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Otros sustratos CYP 2D6 incluyendo otros betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) pueden tener un mayor incremento en la exposición en la co-administración con dronedarona.

#### Sustratos digoxina y P-glicoproteína

La dronedarona aumentó la exposición a la digoxina en 2,5 veces al inhibir el transportador de P-gP [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Se espera que otros sustratos P-gP presenten un incremento en la exposición cuando se los co-administre con dronedarona.

#### Warfarina y Losartán (sustratos CYP 2C9)

En pacientes sanos, dronedarona a una dosis de 600 mg dos veces al día aumentó la exposición a la S-warfarina en 1,2 veces sin cambios en la R-warfarina y sin incremento clínicamente significativo en el RIN. En los estudios clínicos en pacientes con FA/AA, no se observó riesgo excesivo de sangrado comparado con el placebo cuando se co-administró dronedarona con los anticoagulantes orales. Monitorear el RIN de acuerdo con el prospecto de la warfarina.

No se observó ninguna interacción entre dronedarona y Losartán.

#### Teofilina (sustrato CYP 1A2).

La dronedarona no aumenta la exposición a la teofilina de estado constante.

#### Anticonceptivos orales

No se observaron disminuciones en las concentraciones de etinilestradiol y levonorgestrel en pacientes sanas que recibieron dronedarona concomitantemente con anticonceptivos orales.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Aprobado

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.585  
Co-Director Técnico



## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

Categoría Embarazo X [ver *Contraindicaciones*]

MULTAQ® puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios animales, la dronedarona fue teratogénica en ratas a la máxima dosis humana recomendada (DMRH) y en conejos a la mitad de la DMRH. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, se debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Cuando las ratas preñadas recibieron dronedarona a dosis orales mayores o iguales a la DMRH (sobre una base mg/m<sup>2</sup>), los fetos presentaron un incremento en los índices de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas (craneosquisis, paladar hendido, invaginación incompleta del cuerpo pineal, braquignatia, arterias carótidas parcialmente fusionadas, tronco arterioso, lobulación anormal del hígado, vena cava inferior parcialmente duplicada, braquidactilia, ectrodactilia, sindactilia, y pies zambos anterior y/o posterior). Cuando las conejas preñadas recibieron dronedarona, a una dosis aproximada de la mitad de la DMRH (sobre una base mg/m<sup>2</sup>), los fetos tuvieron un mayor índice de anomalías esqueléticas (jaula torácica y vértebras anómalas, asimetría pélvica) a dosis  $\geq 20$  mg/kg (la dosis más baja probada y aproximadamente la mitad de la DMRH sobre una base mg/m<sup>2</sup>).— Dosis animal real: rata ( $\geq 80$  mg/kg/día); conejo ( $\geq 20$  mg/kg).

### Mujeres en Período de Lactancia

No se sabe si MULTAQ se excreta a través de la leche humana. La dronedarona y sus metabolitos se excretan a través de la leche en ratas. Durante un estudio pre y post natal en ratas, la administración de dronedarona en las madres estuvo asociada con una menor ganancia de peso corporal en las crías. Como muchas drogas se excretan a través de la leche en humanos y debido al potencial de reacciones adversas serias por MULTAQ® en los lactantes, debe tomarse una decisión con respecto a la discontinuación de la lactancia o la discontinuación de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre [ver *Contraindicaciones*].

### Uso Pediátrico

No se estableció la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

### Uso Geriátrico

Más de 4.500 pacientes con FA o AA de 65 años o más, fueron incluidos en el programa clínico de MULTAQ® (de los cuales más de 2.000 pacientes tenían 75 años o más). La eficacia y la seguridad fueron similares en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes más jóvenes.

### Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal fueron incluidos en estudios clínicos. Debido a que la excreción renal de dronedarona es mínima [ver *Farmacología Clínica*], no se necesita ajuste de la dosis.

### Insuficiencia Hepática

La dronedarona se metaboliza extensamente en el hígado. Existe poca experiencia clínica en insuficiencia hepática moderada y ninguna con insuficiencia severa. No se recomienda el ajuste de la dosis para la insuficiencia hepática moderada [ver *Contraindicaciones y Farmacología Clínica*].

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes preocupaciones en materia de seguridad también se describen en el prospecto:

- Insuficiencia cardíaca nueva o que empeora [ver *Advertencias y Precauciones*].

3403



- Hipocaliemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio [ver Advertencias y Precauciones].
- Prolongación de QT [ver Advertencias y Precauciones].

La evaluación de seguridad de dronedarona 400 mg dos veces al día en pacientes con FA o AA se basa en 5 estudios controlados con placebo, ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO y DAFNE. En estos estudios, un total de 6285 pacientes fueron randomizados y tratados, 3282 pacientes con MULTAQ® 400 mg dos veces al día, y 2875 con placebo. La exposición media a lo largo de los estudios fue de 12 meses. En el estudio ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses.

En los ensayos clínicos, la discontinuación prematura debido a reacciones adversas ocurrió en el 11,8% de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% del grupo tratado con placebo. Las razones más comunes para la discontinuación de la terapia con MULTAQ® fueron los trastornos gastrointestinales (3,2% contra 1,8% en el grupo de placebo) y prolongación del QT (1,5% contra 0,5% en el grupo de placebo).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los pacientes tratados con dronedarona 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y astenia.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas más comunes con la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día en pacientes con FA y aleteo auricular en comparación con placebo, presentados por clase por órganos y sistemas, y en orden decreciente de frecuencia. Las reacciones adversas de laboratorio y del electrocardiograma se muestran por separado en la tabla 3.

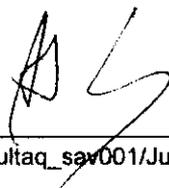
**Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas ocurridas en al menos el 1% de los pacientes y que fueron más frecuentes que con placebo**

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)
<b>Desórdenes Gastrointestinales</b>		
Diarrea	6%	9%
Nausea	3%	5%
Dolor abdominal	3%	4%
Vómitos	1%	2%
Signos y síntomas de dispepsia	1%	2%
<b>Trastornos generales</b>		
Condiciones asténicas	5%	7%
<b>Desórdenes cardíacos</b>		
Bradicardia	1%	3%
<b>Piel y Tejido celular subcutáneo</b>		
Rash (generalizado, macular, máculo-papular, eritematoso); prurito; eczema; dermatitis, dermatitis alérgica	3%	5%

También fueron reportadas en pacientes tratados con Multaq® reacciones de fotosensibilidad y disgeusia con una incidencia menor al 1%

Además, los siguientes datos de laboratorio/parámetros de ECG se informaron con Multaq® 400 mg dos veces al día.

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada



  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Hernán Estevez  
 Farmacéutico - M.N. 13.585  
 Co-Director Técnico

3403



**Tabla 3: Datos de laboratorio y parámetros de ECG no necesariamente reportados como eventos adversos.**

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces al día (N=3282)
Incremento de la creatinina sanguínea $\geq 10\%$ cinco días después del inicio del tratamiento	21%	51%
Prolongación del QTc Bazett ( $>450$ mseg en hombres y $>470$ mseg en mujeres)	19%	28%

La evaluación de los factores demográficos, como ser el género o la edad, sobre la incidencia de eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento no sugirieron un exceso de eventos adversos en ningún subgrupo en particular.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se debe controlar en el paciente el ritmo cardíaco y la presión arterial. El tratamiento debe ser de soporte y basado en los síntomas.

No se conoce si la dronedarona y/o sus metabolitos pueden ser eliminados por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

No hay un antídoto específico disponible.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar MULTAQ® y cada vez que lo reponga. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza el hecho de hablar con su médico acerca de su condición clínica o su tratamiento.**

MULTAQ® debe administrarse con una comida. Debe advertirse a los pacientes para que no tomen MULTAQ® con jugo de pomelo.

En caso de dejar de tomar una dosis, los pacientes deben tomar la dosis siguiente en el horario programado regularmente y no deben duplicar la dosis.

Debe aconsejarse a los pacientes que consulten a un médico en caso de desarrollar signos o síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca tales como incremento agudo de peso, edema dependiente o incremento de la dificultad respiratoria.

Debe aconsejarse a los pacientes que informen a su médico sobre cualquier antecedente de insuficiencia cardíaca, trastorno del ritmo diferente de la fibrilación o el *ateo* auricular o condiciones predisponentes tales como la hipocaliemia no corregida.

MULTAQ® puede interactuar con algunas drogas, por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes que informen a su médico sobre el uso de cualquier otra prescripción, medicamentos no prescritos o productos en base a hierbas, en particular la hierba de St. John's Wort.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer antes de tomar MULTAQ?**

MULTAQ® no es para personas con insuficiencia cardíaca severa. Las personas con insuficiencia cardíaca severa que toman MULTAQ® tienen mayores posibilidades de morir. Insuficiencia cardíaca significa que su corazón no bombea la sangre a través de su cuerpo como debería.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Hernán Estevez  
Farmacéutico - M.N. 13.583  
Director Técnico

3408



**No tome MULTAQ en caso de tener insuficiencia cardíaca severa:**

- En el caso que cualquier actividad física provoca dificultad respiratoria o usted tiene dificultad respiratoria mientras está en reposo o después de un mínimo ejercicio.
- Si estuvo hospitalizado por insuficiencia cardíaca dentro del último mes inclusive si se siente mejor ahora.

**Llame a su médico inmediatamente si usted tiene alguno de los signos y síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca:**

- Dificultad respiratoria o sibilancias en reposo
- Sibilancias, opresión en el pecho o expectoración espumoso en reposo, por la noche o después de un mínimo ejercicio
- Trastornos del sueño o despertar por la noche por problemas respiratorios
- Utilizar más almohadas para acomodarse hacia arriba por la noche para poder respirar más fácilmente
- Incremento de más de 2 Kg rápidamente
- Incremento de la hinchazón de pies o piernas

**¿Qué es MULTAQ?**

MULTAQ® es un medicamento de venta bajo receta para reducir la probabilidad de que usted necesite concurrir al hospital por problemas cardíacos. Está destinado a personas que han tenido un ritmo cardíaco anormal denominado fibrilación auricular o aleteo auricular en los últimos seis meses pero que no tienen ese ritmo anormal ahora o están por ser sometidos a conversión a un ritmo normal. Puede ser utilizado en forma segura por las personas que han tenido fibrilación auricular y aleteo auricular que también tienen problemas clínicos tales como hipertensión arterial, accidente cerebrovascular o diabetes.

**No se sabe si MULTAQ es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.**

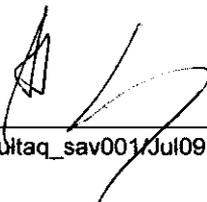
**¿Quiénes no deben tomar MULTAQ®?**

Ver "Cuál es la información más importante que debo conocer para tomar MULTAQ®?"

**No tome MULTAQ si:**

- Tiene insuficiencia cardíaca severa o recientemente ha estado en el hospital por insuficiencia cardíaca, aún si se siente mejor ahora.
- Tiene problemas hepáticos severos.
- Toma ciertos medicamentos que pueden cambiar la cantidad de MULTAQ® que incorpora a su cuerpo. No utilice estos medicamentos con MULTAQ®:
  - Nefazodona para la depresión
  - Ritonavir para la infección por HIV
  - Ketoconazol, itraconazol y voriconazol para las infecciones fúngicas (por hongos)
  - Telitromicina, claritromicina para las infecciones bacterianas
  - Ciclosporina para el transplante de órganos
- Toma ciertos medicamentos que pueden provocar un ritmo cardíaco anormal peligroso:
  - Algunos medicamentos para enfermedades mentales denominados fenotiazinas
  - Algunos medicamentos para la depresión denominados antidepresivos tricíclicos
  - Algunos medicamentos para el ritmo cardíaco anormal o latidos cardíacos acelerados
  - Algunos medicamentos para las infecciones bacterianas
- Si usted es hipersensible a la dronedarona y a cualquiera de los excipientes.

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada



  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Hernán Estevan  
 Farmacéutico - M.N. 13.580  
 Co-Director Técnico

**Pregunte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de los que se indicaron más arriba.**

- Usted está embarazada o tiene previsto quedar embarazada. No se sabe si MULTAQ® dañará al feto. Hable con su médico si usted está embarazada o planifica quedar embarazada.
- Usted está en período de lactancia o tiene previsto estar en período de lactancia. No se conoce si MULTAQ® pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si usted tomará MULTAQ® o si optará por la lactancia. No deben hacer ambas cosas.

**¿Qué debo decirle a mi médico antes de iniciar el tratamiento con MULTAQ®?**

- Si usted tiene algún otro problema cardíaco
  - Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que tome, incluyendo cualquier medicamento nuevo
- Incluir todos los medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas y remedios en base a hierbas. MULTAQ® y algunos otros medicamentos pueden reaccionar con cada uno de los otros, provocando efectos adversos serios

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de los medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando adquiera un medicamento nuevo.

Asegúrese de decirles a su médico y a su farmacéutico si usted toma:

- Medicamentos para la hipertensión arterial, el dolor de pecho, u otras condiciones cardíacas
- Medicamentos con estatinas para reducir el colesterol en sangre
- Medicamentos para tuberculosis
- Medicamentos para las convulsiones
- Medicamentos para el transplante de órganos
- Suplemento de hierbas denominado hierba de San Juan (St. John's Wort)

Algunos de estos medicamentos podrían impedir que MULTAQ® actúe correctamente o podrían hacer que usted tenga más posibilidades de experimentar efectos adversos.

**¿Cómo debo tomar MULTAQ®?**

- Tome MULTAQ® exactamente como se lo indique su médico.
- Tome MULTAQ® dos veces por día con la comida, una vez con el desayuno y una vez con la cena.
- No deje de tomar MULTAQ® aún si se siente mejor durante un período prolongado. El medicamento puede estar actuando.
- Si usted deja de tomar una dosis, espere y tome la dosis siguiente en el horario previsto. No tome 2 dosis a la misma hora. No intente recuperar una dosis perdida.

**¿Qué debo evitar mientras estoy tomando MULTAQ®?**

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando MULTAQ®. El jugo de pomelo puede incrementar la cantidad de MULTAQ® en sangre y aumentar la probabilidad de que usted experimente efectos adversos de MULTAQ®.

**¿Cuáles son los efectos adversos posibles de MULTAQ®?**

- Disminución de los latidos cardíacos (bradicardia)
- Problemas estomacales tales como
  - Diarrea
  - Náuseas
  - Vómitos
  - Dolor en el área del estómago (abdominal)
  - Indigestión

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepcion A. M. Cantón  
 Apoderada

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Hernán Estevé  
 Farmacéutico - M.N. 13.158  
 Co-Director Técnico



- Sensación de cansancio y debilidad
- Problemas cutáneos tales como enrojecimiento, erupción y picazón

Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que lo incomode o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos adversos posibles de MULTAQ®. Para obtener mayor Información, pregunte a su médico o farmacéutico. Consulte a su médico para consejo médico sobre eventos adversos.

#### Cómo debo almacenar Multaq®?

Almacene a Multaq® a temperatura ambiente (15-30 °C)

#### Información General sobre MULTAQ®

A veces los medicamentos se utilizan para fines no mencionados en una Guía del Medicamento. No utilice MULTAQ® para una condición para la cual no haya sido prescripto. No administre MULTAQ® a otras personas, aún si tienen los mismos síntomas o la misma condición ya que puede ocasionarles algún perjuicio.

Este folleto resume la información más importante sobre MULTAQ®. Si usted desea obtener mayor información:

- **Hable con su médico**
- **Solicite a su médico o a su farmacéutico la información sobre MULTAQ® que fue escrita para los profesionales del ámbito de la salud.**

#### ¿Cuáles son los ingredientes de MULTAQ®?

Ingrediente activo: dronedarona

Ingredientes inactivos: hipromelosa, almidón, crospovidona, poloxámero 407, lactosa monohidrato, dióxido coloidal de silicona, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, cera carnauba

#### PRESENTACIONES

Envase con 20, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado en Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

#### sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 - 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción Estevez  
Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas  
M.N. 13.585  
Responsable Técnico



3403

**Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767**  
**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.**

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**  
Av. Andrés Bello N° 2711, Oficina 1202, Las Condes, Santiago.  
Licencia: sanofi-aventis, Francia  
Reg. I.S.P. N° .....

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.  
Distribuido por NOVOFARMA SERVICE S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.  
**Centro de Información Toxicológica 56 (2) 6353800**

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**

Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción  
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.  
Reg. M.S.P. y B.S. N° ..... Venta bajo receta.  
D. Técnica: Q.F. Mirna Benítez Otto - Reg. Prof. N° 1854

**En caso de sobredosis, favor concurrir al Centro de Toxicología-Emergencias Médicas**  
**Prof. Dr. Luis Ma. Argaña. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 204-800**

**sanofi-aventis Uruguay S.A.**

Ellauri 938 - 11300 - Montevideo  
Reg. M.S.P. N° ..... - Ley 15.443

Venta bajo receta profesional  
Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chaín

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de toxicología del Hospital de Clínicas: teléfono 1722.**

**ÚLTIMA REVISIÓN: sav001/Jul09 – Aprobado por Disposición N°**

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Concepción A. M. Cantón  
Apoderada

  
sanofi-aventis Argentina  
Hernán Estev  
Farmacéutico - M.F. ....  
Co-Director Técnico

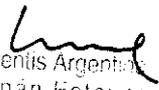
3403



**HISTORICO DE CAMBIOS**

Versión	Motivo del cambio / documentos	
<b>Multaq_sav001/Jul09</b>	Aprobado ANMAT	
	Safety information	FDA NDA 22-425 approval letter 1jul2009
	RCP/SmPC	FDA NDA 22-425 approval letter 1jul2009
	Creación. Nuevo producto según PI FDA y folleto información para pacientes EU. Circuito 1 terminado en espera de approval letter de FDA. Circuito 2 según PI FDA terminado 31-Jul-2009 <b>14dic09:</b> en respuesta a requerimiento ANMAT, se agrega código ATC del grupo C01BD (recibido de Corporate por mail el 11dic09)	

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Concepción A. M. Cantón  
 Apoderada

  
 sanofi-aventis Argentina  
 Hernán Estevan  
 Farmacéutico - M.N. 11  
 Co-Director Técnico

