



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **2701**

BUENOS AIRES, 10 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020107-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MULTAQ / DRONEDARONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg,
aprobada por Certificado Nº 55.523.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **2701**

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable 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:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MULTAQ / DRONEDARONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg, aprobada por Certificado Nº 55.523 y Disposición Nº 1971/10, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 93 a 160.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1971/10 los prospectos autorizados por las fojas 93 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **2701**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.523 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copla autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020107-11-9

DISPOSICION N° **2701**

js


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






"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2701**..... a los efectos de su anexo 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., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MULTAQ / DRONEDARONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1971/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013604-09-4.-

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1879/11.-	Prospectos de fs. 93 a 160, corresponde desglosar de fs. 93 a 114.-

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

Ⓟ B



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

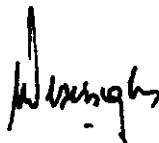
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.523 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **10 MAY 2012**.....

Expediente N° 1-0047-0000-020107-11-9

DISPOSICIÓN N°

js

2701


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







2701



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 en pacientes con aleteo o fibrilación auricular paroxística o persistente, que se encuentran en ritmo sinusal o que vayan a ser cardiovertidos para:

- Mantener el ritmo sinusal y/o
- Reducir el riesgo de hospitalización por causa cardiovascular o muerte

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



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 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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.986
Directora Técnica

Handwritten mark or signature at the bottom left.



2701



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.

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.

Ancianos

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

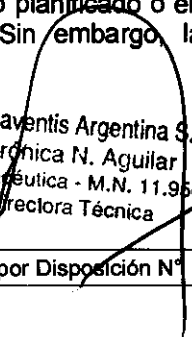
De manera consistente con la excreción renal baja de dronedarona, no se observó ninguna diferencia farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada comparada con pacientes con función renal normal [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. No se observó ninguna diferencia farmacocinética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


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica





2701



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 ≥ 10 mg/kg (equivalente a 0,12X la DMRH sobre una base de mg/m^2).

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^2). 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 ≥ 80 mg/kg/día (una dosis equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos [DHRD] sobre una base en mg/m^2). 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 ≥ 20 mg/kg (la dosis más baja probada y aproximadamente la mitad de la DMRH sobre una base de 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 75 años o ≥ 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.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



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.

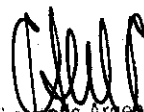
Otros puntos finales, muerte por cualquier causa y primera hospitalización por causas cardiovasculares, se muestran en la Tabla 1. Los puntos finales secundarios cuentan todos los primeros eventos de un tipo en particular, ya sea que hayan estado precedidos o no por un tipo diferente de evento.

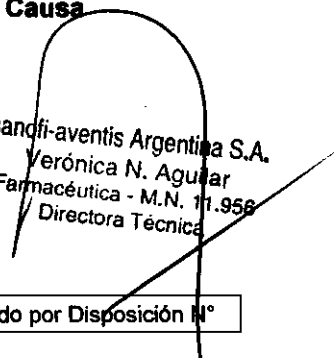
Tabla 1: Incidencia de Eventos de los puntos finales

	Placebo (N=2327)	MULTAQ 400mg 2 veces por día (N=2301)	HR	95% IC	Valor p
Punto final primario					
Hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa	913 (39.2%)	727 (31.6%)	0.76	[0.68 – 0.83]	<0.0001
Componentes del punto final primario (como primer evento)					
• Hospitalización cardiovascular	856 (36.8%)	669 (29.1%)			
• Muerte por cualquier causa	57 (2.4%)	58 (2.5%)			
Puntos finales secundarios (cualquier momento del estudio)					
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
Componentes del punto final de hospitalización cardiovascular (como primer evento)					
• 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 período de seguimiento de 30 meses.

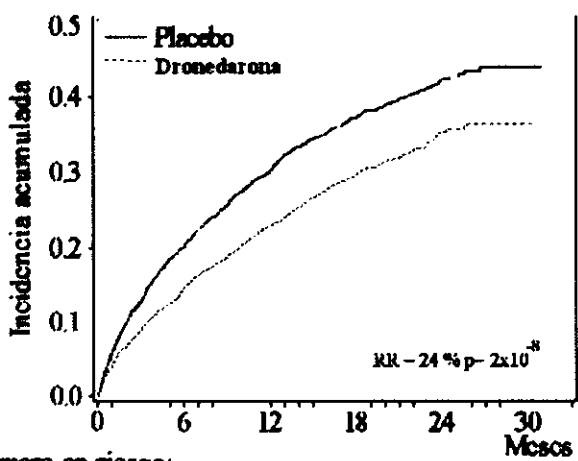
Figura 1: Curvas de Incidencia Acumulativa de Kaplan Meier desde la Randomización hasta la Primer Hospitalización Cardiovascular o Muerte por Cualquier Causa


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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



2701



Numero en riesgo:

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedarona	2301	1963	1776	1177	403	2

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 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.

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

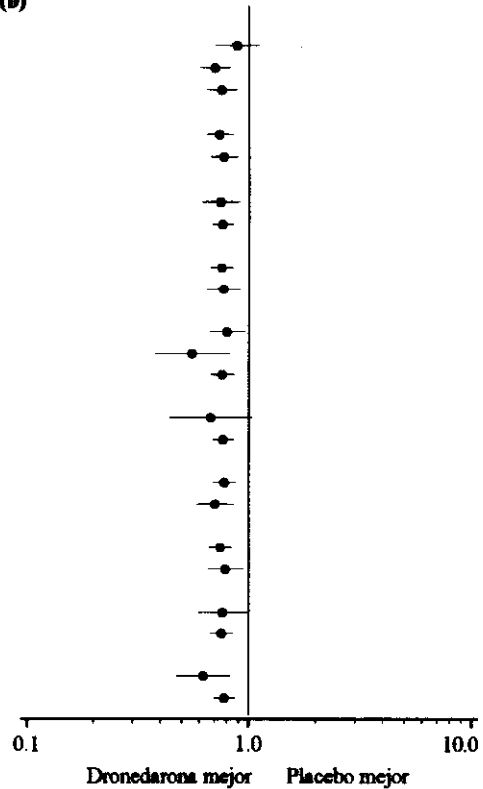
sanofi-aventis Argentina S.A.
 Veronica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



2701



Características	N	RR [95% CI] (a)	P-value (b)
Edad (años)			
<65	873	0.89 [0.71;1.11]	
65-75	1830	0.71 [0.60;0.83]	
>=75	1925	0.75 [0.65;0.87]	0.27
Género			
Masculino	2459	0.74 [0.64;0.85]	
Femenino	2169	0.77 [0.67;0.89]	0.65
Presencia de FA/Aleteo			
Si	1155	0.74 [0.61;0.91]	
No	3473	0.76 [0.68;0.85]	0.85
Cardiopatía estructural			
Si	2732	0.76 [0.67;0.85]	
No	1853	0.77 [0.65;0.92]	0.85
NYHA			
Clase I o II	1165	0.80 [0.67;0.96]	
Clase III	200	0.56 [0.38;0.82]	
Sin ICC	3263	0.76 [0.68;0.86]	0.22
FEV1(%)			
<35	179	0.68 [0.44;1.03]	
>=35	4365	0.76 [0.69;0.84]	0.58
Betabloqueantes			
Si	3269	0.78 [0.69;0.87]	
No	1359	0.71 [0.58;0.86]	0.41
IECA o ARAII			
Si	3216	0.74 [0.66;0.83]	
No	1412	0.79 [0.66;0.95]	0.59
Digital			
Si	629	0.76 [0.59;0.98]	
No	3999	0.76 [0.68;0.84]	0.96
Calcio antagonistas (c)			
Si	638	0.63 [0.48;0.82]	
No	3990	0.78 [0.70;0.87]	0.15



- 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 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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



27011



SANOFI

durante el período 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 ≤ 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).

Existe información limitada acerca del momento óptimo para cambiar amiodarona por MULTAQ®. Debe considerarse que la amiodarona puede tener una acción de larga duración luego de su discontinuación debido a su larga vida media. Si se contempla el cambio, éste debería realizarse con precaución bajo la supervisión de un especialista.

CONTRAINDICACIONES

MULTAQ® está contraindicado en pacientes con:
Hipersensibilidad a dronedarona o cualquiera de los excipientes.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilera
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



- Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado, bloqueo completo de rama, , bloqueo distal, disfunción del nodo sinusal, trastorno de la conducción auricular o síndrome de enfermedad del nodo (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].
- Productos medicinales que induzcan torsades des pointes como ser: fenotiazinas, cisapride, bepridil,, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos antibióticos macrólidos orales y antiarrítmicos de Clase I y III.
- Intervalo QTc Bazett ≥ 500 ms o intervalo PR >280 ms.
- Pacientes con FA permanente con una duración de FA ≥ 6 meses (o duración desconocida) y con intentos de restaurar el ritmo sinusal ya no considerados por el médico.
- Condiciones hemodinámicas inestables.
- Historial de, o insuficiencia cardíaca actual o disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con toxicidad hepática y pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.
- 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

PACIENTES QUE DESARROLLEN FA PERMANENTE DURANTE EL TRATAMIENTO

Un estudio clínico en pacientes con FA permanente (duración de FA de al menos 6 meses) y factores de riesgo vascular, fue suspendido prematuramente debido a un exceso de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular y hospitalización cardiovascular no planeada. Se recomienda realizar un ECG por lo menos cada 6 meses mientras los pacientes se encuentren recibiendo MULTAQ®. Si los pacientes tratados con MULTAQ® desarrollan FA permanente, el tratamiento con MULTAQ® debe ser suspendido.

Pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda durante el tratamiento

MULTAQ® esta contraindicado en pacientes en condiciones hemodinámicas inestables, antecedente de, o actual insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica ventricular izquierda.

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 disnea Si se desarrolla insuficiencia cardíaca el tratamiento con MULTAQ® debe ser discontinuado.

Los pacientes deben ser monitoreados para controlar el desarrollo de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el tratamiento. Si se desarrolla disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento con MULTAQ® debe ser discontinuado.

Daño hepático

En pocos pacientes tratados con Multaq® durante la etapa post-comercialización, ha sido reportado daño hepático hepatocelular, incluyendo insuficiencia hepática aguda con peligro de vida.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica



2701



Se deben efectuar pruebas de la función hepática antes del tratamiento con Multaq®, y posteriormente monitorear luego de una semana y luego de un mes después del inicio del tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses, luego a los 9 y 12 meses, y posteriormente en forma periódica.

Si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), se elevan más de 3 veces por encima del límite superior normal (ULN), la medición debe repetirse. Si se confirma que es >3 x ULN, interrumpir el tratamiento. Continuar con estrecha observación, hasta normalización de la ALT e investigar las causas probables, incluyendo las relacionadas con las condiciones cardíacas subyacentes. El tratamiento con Multaq® no debe ser reiniciado en pacientes sin otra explicación para el daño hepático observado.

Los pacientes deben ser advertidos de reportar inmediatamente a su médico, cualquier síntoma de potencial daño hepático (como anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar, fatiga, molestias en cuadrante superior derecho abdominal, ictericia, orina oscura o prurito

Trastornos respiratorios

Casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar, han sido reportados en la etapa de post-comercialización (Léase REACCIONES ADVERSAS). La aparición de disnea o tos no productiva puede estar relacionada con toxicidad pulmonar y los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados clínicamente. Si la toxicidad pulmonar es confirmada, el tratamiento debe ser discontinuado.

Trastornos de los electrolitos

Dado que algunos antiarrítmicos pueden ser inefectivos o pueden ser arritmogénicos en pacientes con hipokalemia, cualquier déficit de potasio o magnesio debe corregirse antes del inicio y durante el tratamiento de dronedarona.

PRECAUCIONES

Tratamiento anticoagulante

Los pacientes deben ser adecuadamente anticoagulados. Cuando sea aplicable, el International Normalized Ratio (INR) debe ser estrechamente monitoreado luego de iniciar la administración de dronedarona en pacientes que estén recibiendo antagonistas para la vitamina K de acuerdo a su prospecto (Léase INTERACCIONES).


Prolongación del intervalo QT

La acción farmacológica de la Dronedarona puede inducir cambios en el electrocardiograma como la prolongación moderada de QTc (Bazett) (relacionados con la prolongación de la repolarización). Estos cambios se relacionan con el efecto terapéutico y no reflejan toxicidad. Se recomienda durante el tratamiento el seguimiento del paciente, incluyendo electrocardiograma. Si el intervalo QTc Bazett es ≥ 500 ms, se debe suspender MULTAQ® [ver Contraindicaciones].

Basándose en la experiencia clínica, la dronedarona presenta un bajo efecto proarrítmico. En la actualidad, se ha observado una disminución en la muerte de causa arrítmica en el estudio ATHENA. Sin embargo, pueden ocurrir efectos proarrítmicos en particular en situaciones como ser uso concomitante de drogas que favorecen las arritmias y/o trastornos electrolíticos.

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 en este tiempo 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


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



glomerular. Incrementos mayores de la creatina luego del inicio del tratamiento con dronedarona han sido reportados en la etapa postmarketing. Algunos casos también informaron incrementos en la urea en sangre. En la mayoría de los casos, estos efectos parecerían ser reversibles luego de la discontinuación de la droga. Monitorear la función renal periódicamente.

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].

Pacientes con enfermedad arterial coronaria

Es necesario tener precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Ancianos

Es necesario tener precaución en pacientes ancianos ≥ 75 años con múltiples co-morbilidades (Léase POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

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 (Induciendo Torsade de Pointes)

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

Digoxina

La Dronedarona (400 mg 2 veces por día) incrementó la exposición a digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador P-gP. Además, desde un punto de vista farmacodinámico, el digital tiene el potencial para interactuar con la dronedarona. En ensayos clínicos, se observaron niveles elevados de digoxina y/o trastornos gastrointestinales 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, la utilización de digoxina debe realizarse con precaución concomitantemente con dronedarona. 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


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



SANOFI

Los bloqueantes cálcicos son sustratos o inhibidores moderados de la CYP3A4. Además, los bloqueantes de los canales de calcio con propiedades bradicardizantes presentan desde un punto de vista farmacodinámico, el potencial de interactuar con la dronedarona.

Dosis repetidas de diltiazem (240 mg 2 veces por día), verapamilo (240 mg 1 vez por día) y nifedipina (20 mg 2 veces por día), resultaron en un incremento en la exposición a dronedarona de 1.7, 1.4 y 1.2 veces, respectivamente. Los bloqueantes cálcicos también incrementan su exposición en conjunto con dronedarona (400 mg 2 veces por día) (verapamilo por 1.4 veces y nisodipina por 1.5 veces). En los estudios clínicos, no hubo evidencia de alertas de seguridad cuando la dronedarona se co administró con bloqueantes cálcicos con propiedades bradicardizantes.

Debido a la interacción farmacocinética y posible interacción farmacodinámica, los bloqueantes cálcicos con propiedades depresoras sobre el nódulo sinusal o auriculoventricular, como ser el verapamilo y el diltiazem, deben ser utilizados con precaución cuando son asociados con dronedarona.

Los bloqueantes de los canales de calcio deben iniciarse a bajas dosis y solo deben aumentarse luego de la verificación de una buena tolerancia mediante ECG [ver *Interacciones Medicamentosas*]. En pacientes que ya reciben bloqueantes cálcicos al momento de iniciar dronedarona, se debe realizar un electrocardiograma y eventualmente ajustar la dosis del bloqueante cálcico de ser necesario.

Eritromicina

Dosis repetidas de eritromicina (500 mg tres veces al día por 10 días), resultaron en un incremento de 3,8 veces la exposición a dronedarona en el estado de equilibrio.

Otros inhibidores moderados de la CYP3A4, también tienden a aumentar la exposición a dronedarona.

Betabloqueantes

Los Beta bloqueantes que son metabolizados por la CYP2D6 pueden incrementar su exposición por la dronedarona. Más aún, desde un punto de vista farmacodinámico, los beta bloqueantes tienen el potencial de interactuar con dronedarona. La Dronedarona 800 mg/d incrementó la exposición a metoprolol en 1.6 veces y de propranolol en 1.3 veces. (mucho menos que la diferencia de 6 veces observada entre metabolizadores pobres y extensos de la CYP2D6). En ensayos clínicos, se observó bradicardia con mayor frecuencia cuando se administró dronedarona en combinación con betabloqueantes. Los betabloqueantes deben ser utilizados con precaución cuando se utilizan concomitantemente con dronedarona.

Administrar inicialmente dosis bajas de betabloqueantes y aumentar sólo luego de la verificación de la buena tolerancia mediante ECG. En pacientes que reciben betabloqueantes al momento de iniciar dronedarona, se debe realizar un electrocardiograma y se debe ajustar la dosis del betabloqueante de ser necesario. [ver *Interacciones Medicamentosas*].

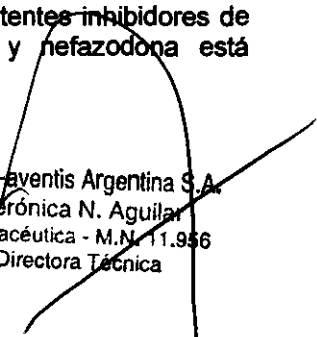
Efectos de otras drogas sobre la dronedarona

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


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

2701



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 5 veces la exposición a la dronedarona sin modificaciones mayores en la exposición a su metabolito activo. Por lo tanto, no se recomienda la co administración de rifampicina u otro inductor potente de la CYP3A, tales como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con dronedarona porque disminuyen la exposición significativamente.

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.

Omeprazol

No se observaron interacciones entre dronedarona y Omeprazol (Sustrato de la CYP2C19)

Metformina

No se observaron interacciones entre dronedarona y metformina (sustrato OCT1 y OCT2).

Clopidogrel

No se observaron interacciones entre dronedarona y clopidogrel.

Efectos de la dronedarona sobre otras drogas

Estatinas

La dronedarona puede incrementar la exposición de estatinas que son sustrato de la CYP3A4 y/o de la P-gP. La dronedarona aumentó la exposición a la simvastatina/ácido de simvastatina en 4 y 2 veces, respectivamente. Se predice que la dronedarona también puede incrementar la exposición de lovastatina, atorvastatina y pravastatina dentro del mismo rango que el ácido de simvastatina. Existe una leve interacción entre dronedarona sobre la atorvastatina (1.7 veces). En los estudios clínicos no existió evidencia de temas de seguridad cuando la dronedarona se coadministró con estatinas metabolizadas por la CYP3A4. Existió una leve interacción de la dronedarona sobre las estatinas transportadas por la OATP, como la rosuvastatina (1.4 veces). Dado que las altas dosis de estatinas incrementan el riesgo de miopatías, el uso concomitante de estatinas debe realizarse con precaución. Se deben considerar dosis de inicio y mantenimiento de estatinas más bajas de acuerdo a las indicaciones de prescripción de las mismas, monitoreándose los signos clínicos de miopatía.


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. Se recomienda monitorear las concentraciones en plasma y ajustar la dosis apropiadamente en caso de coadministración con dronedarona.

Otros sustratos de CYP 2D6

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.

Otros Sustratos P-glicoproteína


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



La Dronedarona inhibe a la P-gP por lo que pueden ocurrir interacciones con doxorubicina, fexofenadina y talinolol.

Dabigatran

Cuando dabigatran se co-administró con una dosis repetida por vía oral de 400 mg de dronedarona dos veces al día, el dabigatran AUC 0-24, y la C_{máx} se incrementaron en un 100% y 70%, respectivamente. No se observó ningún efecto de dronedarona en el aclaramiento renal de dabigatran.

Warfarina y Losartán (sustratos CYP 2C9)

- **Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K**

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 con un aumento de solo 1.07 en el RIN.

En el estudio ATHENA Mayor número de pacientes experimentaron incrementos en el RIN clínicamente significativos (≥ 5) por lo general dentro de una semana luego de haber comenzado dronedarona versus placebo en pacientes que tomaban anticoagulantes orales.

Sin embargo, no se observó exceso del riesgo de sangrado en el grupo de dronedarona,

Se han reportado durante la post-comercialización, casos de incremento de RIN, con o sin sangrado, en pacientes que iniciaron dronedarona encontrándose tratados oralmente con antagonistas de Vitamina K. El RIN debe ser monitoreado en pacientes que se encuentren recibiendo antagonistas de la Vitamina K de acuerdo a lo indicado en su prospecto, y se inicien en el tratamiento con dronedarona.

- **Losartán y otros Antagonistas del receptor de Angiotensina II**

No se observó ninguna interacción entre dronedarona y Losartán. No se esperaría interacción entre dronedarona y otros antagonistas del receptor de angiotensina II

Teofilina (sustrato CYP 1A2)

La dronedarona 400 mg dos veces al día no aumenta la exposición a la teofilina en estado estacionario.

Anticonceptivos orales

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Categoría Embarazo X [ver *Contraindicaciones*].

No existe información adecuada acerca del uso de dronedarona en mujeres embarazadas. Sin embargo, 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^2), 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^2), los fetos tuvieron un mayor índice de anomalías esqueléticas (jaula torácica y vértebras anómalas, asimetría pélvica) a dosis $\geq 20 \text{ mg}/\text{kg}$ (la

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2707



SANOFI

dosis más baja probada y aproximadamente la mitad de la DMRH sobre una base mg/m²).--
Dosis animal real: rata (≥ 80 mg/kg/día); conejo (≥20 mg/kg)
La dronedarona se encuentra contraindicada en mujeres embarazadas. Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Multaq®.

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, cuando se indique dronedarona, se deberá aconsejar a la madre sobre la discontinuación de la lactancia. [ver *Contraindicaciones*].

Uso Pediátrico

No se estableció la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se recomienda el uso de MULTAQ® en estos pacientes.

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. Es necesario tener precaución en pacientes ancianos ≥75 años con múltiples co-morbilidades (Léase *PRECAUCIONES*).

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

No se requiere el ajuste de dosis de la dronedarona en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Multaq® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa debido a la ausencia de datos en esta población. [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*].
- Hipocaliemia e Hipomagnesemia con diuréticos reductores del potasio [ver *Advertencias y Precauciones*].
- Prolongación de QT [ver *Advertencias y Precauciones*].

Experiencia de Estudios Clínicos

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


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958
Directora Técnica



SANOFI

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)
Desórdenes Gastrointestinales		
Diarrea	5.8%	9%
Nausea	3.1%	4.9%
Dolor abdominal	2.8%	3.5%
Vómitos	1.1%	2%
Signos y síntomas de dispepsia	1%	1.5%
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	3.6%	4.3%
Astenia	1.7%	2.3%
Desórdenes cardíacos		
Bradicardia	1.3%	3.3%
Piel y Tejido celular subcutáneo		
Rash (generalizado, macular, máculo-papular)	1.6%	2.7%
Prurito	0.9%	1.3%
Eritema (incluyendo eritema y rash eritematoso)	0.4%	0.8%
Excema	0.3%	0.6%
Reacción de fotosensibilidad	<0.1%	0.5%
Dermatitis alérgica	0.3%	0.4%
Dermatitis	0.1%	0.3%
Trastornos del Sistema Nervioso		
Disgeusia	<0,1%	0,4%
Ageusia	0	<0,1%

También fueron reportadas en pacientes tratados con Multaq® reacciones de fotosensibilidad y


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

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



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.

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	20.6%	50.9%
Prolongación del QTc Bazett (>450 mseg en hombres y >470 mseg en mujeres)	18.7%	27.6%

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.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Multaq®. Estas reacciones adversas son derivadas de reportes espontáneos y por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

<i>Desórdenes cardíacos</i> Insuficiencia cardíaca congestiva* (Léase "Advertencias")
<i>Desórdenes hepatobiliares</i> Anormalidades en el test de función hepática Daño hepático hepatocelular, incluyendo insuficiencia hepática aguda con riesgo de vida (léase "Advertencias")
<i>Desórdenes respiratorios</i> Enfermedad pulmonar intersticial incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar*.

* La insuficiencia cardíaca congestiva es una complicación de las condiciones cardíacas, incluyendo AF/AFL; sin embargo la posibilidad de relación con el producto medicinal no puede ser excluida.

* Un número de pacientes había estado expuesto previamente a amiodarona

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



2701



SANOFI

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).



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.

Consulte 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.

Informe a su médico sobre cualquier antecedente de insuficiencia cardíaca, trastorno del ritmo diferente de la fibrilación o el *ataeo* auricular o condiciones predisponentes tales como la disminución de potasio en sangre no corregida.

Informe a su médico en caso de síntomas compatibles con posible daño hepático, tales como falta de apetito, náuseas, vómitos, temperatura axilar mayor de 38°C, malestar, fatiga, molestia abdominal en la zona debajo de las costillas del lado derecho, coloración amarillenta de piel y mucosas, oscurecimiento de la orina o picazón

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 San Juan/ Hipérico .
 Existe información limitada acerca del momento óptimo para cambiar amiodarona por Multaq®. Si se contempla este cambio, deberá realizarse con precaución y bajo supervisión médica.


¿Cuál es la información más importante que debo conocer antes de tomar MULTAQ?
 MULTAQ® no debe ser utilizado en personas con insuficiencia cardíaca. Las personas con insuficiencia cardíaca 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.

No tome MULTAQ en caso de tener insuficiencia cardíaca:

- 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 .

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


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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 1.956
 Directora Técnica

R/



2709



SANOFI

- 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
- Si usted presenta algún síntoma como: anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar, fatiga, malestar al estómago (en la parte alta y al lado derecho), ictericia (color amarillo de la piel), orina oscura o picazón comuníquelo inmediatamente a su médico, podría tratarse de daño al hígado. Si este es el caso, su médico podrá solicitarle exámenes de la función hepática.

¿Qué es MULTAQ?

MULTAQ® es un medicamento de venta bajo receta utilizado en pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular pero que no tienen ese ritmo anormal ahora o que están por ser sometidos a conversión a un ritmo normal, para:

- mantener el ritmo cardíaco normal
- y/o para reducir el riesgo de ser hospitalizado o de morir..

No se sabe si MULTAQ es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad por lo que no se recomienda su uso en esta población.

¿Quiénes no deben tomar MULTAQ®?

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

No tome MULTAQ si:

- Tiene o ha tenido insuficiencia cardíaca o mal funcionamiento del ventrículo izquierdo para expulsar la sangre.
- Tiene problemas hepáticos severos.
- Si tuvo problemas hepáticos o pulmonares con el uso previo de amiodarona
- Padece fibrilación auricular permanente con una duración igual o mayor a 6 meses o desconoce su duración, y su médico ya ha descartado la posibilidad de intentar restaurar su ritmo cardíaco a normal.
- Tiene trastornos de la conducción cardíaca (ej : bloqueos), frecuencia cardíaca baja (< 50 latidos por minuto)
- 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 trasplante de órganos
- Toma ciertos medicamentos que pueden provocar un ritmo cardíaco anormal y 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concedida en el Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Agullar
Farmacéutica - M.N. 11.966
Directora Técnica



- Cisaprida bepridil, terfenadina, antibióticos macrólidos, algunos antiarrítmicos
- Algunos medicamentos para las infecciones bacterianas
- Si usted es hipersensible a la dronedarona y/o a cualquiera de los excipientes.
- 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.

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

¿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 trasplante de órganos
- Suplemento de hierbas denominado hierba de San Juan (St. John's Wort) o Hipérico

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.
- Si su médico le indica MULTAQ® 2 veces por día, tómelo 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.
- 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.

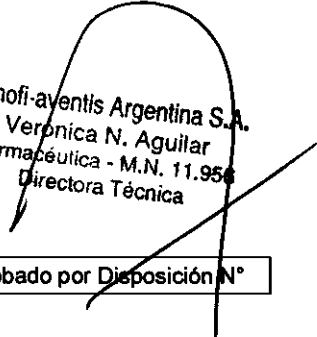
¿Qué debo evitar mientras estoy tomando MULTAQ®?

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)


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



- Problemas estomacales tales como
 - Diarrea
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Dolor en el área del estómago (abdominal)
 - Indigestión
- Sensación de cansancio y debilidad
- Problemas cutáneos tales como enrojecimiento, erupción y picazón
- Problemas hepáticos (su médico le realizará controles periódicos)
- Desórdenes respiratorios

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.

Si usted se encuentra anticoagulado consulte a su médico sobre la necesidad del control adecuado de su nivel de anticoagulación.

Es esperable un incremento en los valores de laboratorio que evalúan el funcionamiento de su riñón luego de iniciar Multaq® por lo que debe definir con su médico la necesidad de controles adecuados de la función renal.

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 sílica, 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.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Agullar
 Farmacéutica - M.N. 11.956
 Directora Técnica



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. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 - 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.523

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.

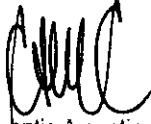
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247


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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V6_MULTAQ_sav003/Oct11 – Aprobado por Disposición N°


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica